

Stage II 담낭암의 근치적 절제술 후 재발 양상과 재발 위험 요소

연세대학교 의과대학 외과학교실

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

Recurrence Patterns and Risk Factors after Curative Resection in Stage II Gallbladder Carcinoma

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

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

Purpose: Despite the advances in hepatobiliary imaging techniques, most patients with a gall bladder carcinoma are diagnosed at an advanced stage, with a very poor prognosis. Recent studies have shown that aggressive radical resection for an advanced stage gallbladder carcinoma can give an acceptable prognosis. However, recurrence frequently remains the main problem after a curative resection of an advanced stage gallbladder carcinoma. The aim of this study was to identify the patterns of recurrence and factors affecting recurrence after a curative resection for a stage II gallbladder carcinoma.

Methods: Between January 1991 and December 2003, 100 patients received a radical curative resection for a gallbladder carcinoma at the Yonsei University Medical Center. Of these, 77 were defined with a stage II gallbladder carcinoma according to the UICC classification (6th edition). Of the 77 patients, 67 were reviewed, and the predictors of tumor recurrence analyzed.

Results: Among the 67 patients, 38 (56.7%) suffered a recurrence. The mean length to the recurrence was 21.1 months (\pm 26.7 months), with the most common site being the intra-abdominal organs: liver and aortocaval lymph nodes. Infiltrating and poorly differentiated types were identified as independent prognostic factors of a recurrence after a curative resection for a stage II gallbladder carcinoma.

Conclusion: In conclusion, as a higher probability of recurrence is anticipated in cases of infiltrating and poorly differentiated types of tumor support the need for the development

of an effective postoperative adjuvant modality for this high risk group of patients. (Korean J HBP Surg 2005;9:221-224)

Key Words: Gallbladder Neoplasms
Recurrence

중심 단어: 담낭암, 재발, 병기 2기

서 론

담낭암은 일반적으로 발병 초기에 뚜렷한 증상이 없어 조기 진단이 어렵고, 환자의 대부분이 진행된 상태에서 진단되어 근치적 수술이 불가능한 경우가 많아 예후가 매우 불량하다. 그러나 최근 대량 간절제와 간의 담관의 병합 절제, 췌십이지장 절제를 포함한 적극적인 수술의 결과로 진행된 담낭암에서 예후가 향상되었다는 보고가 있다.¹⁴ 그러나 다른 소화기암과 같이 담낭암의 재발이 환자 사망의 주원인이며, 재발은 여러 유형으로 발생되며 하나의 장기 이상에서 발견되기도 한다. 따라서, 규칙적으로 외래 추적 관찰을 시행한다 하더라도 임상적으로 재발의 정확한 시기 및 유형을 확인하는 것과 재발에 영향을 미치는 인자들을 규명하기엔 많은 어려움이 있다. 현재까지 진행된 담낭암의 예후 인자에 대한 여러 보고는 있었으나,¹⁶ 동일 병기의 담낭암에서 근치적 절제술 시행 후 재발에 영향을 주는 인자에 관한 보고는 미미하다. 특히 외과의에게는 근치적 절제 후 예후가 매우 양호한 stage I과 예후가 매우 불량한 stage III보다는 stage II 담낭암이 중요한 관심의 대상이 된다. 따라서 저자들은 stage II 담낭암의 근치적 절제술 시행 이후 재발된 환자를 대상으로 재발의 유형 및 재발에 영향을 미치는 임상병리학적 인자들을 분석 보고하고자 한다.

방 법

1. 대상 환자

1991년 1월부터 2003년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에 입원하여 담낭암으로 근치적 절제술을 시행 받은 100명의 환자를 대상으로 하였다. 100명의 환자 중 77명의 환자가 UICC (6판)에 의한 병기 II기의 담낭암으로 판

책임저자 : 윤동섭, 서울시 강남구 도곡동 146-92
☎ 135-720, 영동세브란스병원 외과
Tel: 02-2019-2444, Fax: 02-3462-5994
E-mail: yds6110@yumc.yonsei.ac.kr

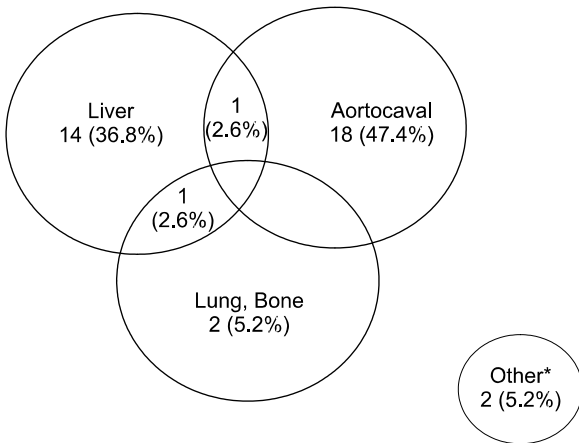


Fig. 1. Patterns of recurrence in 38 patients of stage II gallbladder carcinoma after curative resection. Values in parentheses are percentages. *Recurrence at peritoneal seeding and trocar site.

정되었다. 이 중 의무 기록이 불충분하고 규칙적인 외래 추적 관찰이 시행되지 못한 10명의 환자를 제외한 67명을 연구 대상으로 하였다.

2. 추적 검사 방법과 재발의 판정

모든 환자의 외래 추적 검사는 2005년 5월 30일까지 경과 관찰을 하였으며, 평균 외래 추적 관찰 기간은 37.1개월(± 34.2개월)이었다. 환자들의 외래 추적 검사는 이학적 검사, 영상 진단학적 검사(흉부 X-ray, 복부 초음파 검사 및 복부 컴퓨터 단층 촬영) 및 임상병리학적 검사(일반 혈액 검사, 간 기능 검사, 종양 표시자 검사: CEA, CA19-9)를 기본적으로 시행하였다. 외래 추적 검사는 처음 3개월 동안은 1개월마다 외래 추적 검사를 하였으며 그 후 2년째까지는 3개월마다 외래 추적 검사를 시행하였다. 그 후에는 6개월마다 외래 추적 검사를 하였다. 복부 컴퓨터 단층 촬영은 6개월마다 시행하였다. 재발의 판정은 주로 복부 컴퓨터 단층 촬영을 이용한 영상 진단 및 종양 표시자 검사(CA19-9, CEA)를 기준으로 하였다. 간이나 폐에 새로 발생한 결정성 병변, 복강 내 연부 조직의 증식이 새로 관찰되었을 때, 종양 표시자(CA 19-9, CEA)의 현격한 증가 양상이 함께 관찰된 경우는 재발로 진단하였으며, 종양 표시자의 변화가 관찰되지 않은 경우는 단기간(대개 1개월)에 복부 컴퓨터 단층 촬영을 재시행하여 그 크기가 증가한 경우를 재발로 판정하였고, 조직 검사가 가능한 경우에는 조직 검사를 시행하여 입증하였다.

3. 통계학적 방법

각각의 인자들은 SPSS Window 11.0 통계프로그램을 이용하여 student t-test, Chi-square test를 통하여 검증하였다. 유의 수준은 $p < 0.05$ 를 통계학적 의미가 있는 것으로 보았

Table 1. Clinicopathological features according to recurrence time

Variables	No. of patients	Recurrence time (months)		p-value
		Early (≤ 24 mo)	Late (> 24 mo)	
Age (yr)				0.031
≥ 60	22	12	10	
< 60	16	14	2	
Sex				0.970
M	16	11	5	
F	22	15	7	
Size (cm)				0.955
≥ 4	6	4	2	
< 4	28	19	9	
CA19-9 (U/ml)				0.305
≥ 40	9	7	2	
< 40	4	4	0	
Site				0.656
Fundus/body	16	12	4	
Neck/whole	9	6	3	
Morphology				0.283
Infiltrating	21	17	4	
Nodular & papillary	11	7	4	
Differentiation				0.003
Well to mod diff.	25	13	12	
Poorly diff.	13	13	0	
Invasion depth				0.850
T2	7	5	2	
T3	31	21	10	
Lymph node mets.				0.510
Positive	25	18	7	
Negative	13	8	5	

다. 재발률은 Kaplan-Meier 방법으로 산출하였으며, Log-Rank test로 비교 검증하였다.

결 과

1. 재발 환자군의 특성

67명의 환자 중 38명(56.7%)에서 재발이 확인되었다. 이 중 남자는 16명, 여자는 22명이었으며, 재발 환자의 평균 연령은 60.2세(±10.0세)였다. 38명의 환자 중 8명의 환자에서 담낭 절제술 및 간의 췌기 절제술을 시행하였으며, 17명의 환자에서 간 구역(S4b+5) 절제술, 8명의 환자에서 간 구역 절제술 및 담도계의 병합 절제, 3명의 환자에서는 Whipple 수술, 1명의 환자는 간췌십이지장 절제술(hepaticopancreaticoduodenectomy) 및 1명의 환자에서 근치적 담낭 절제술 및

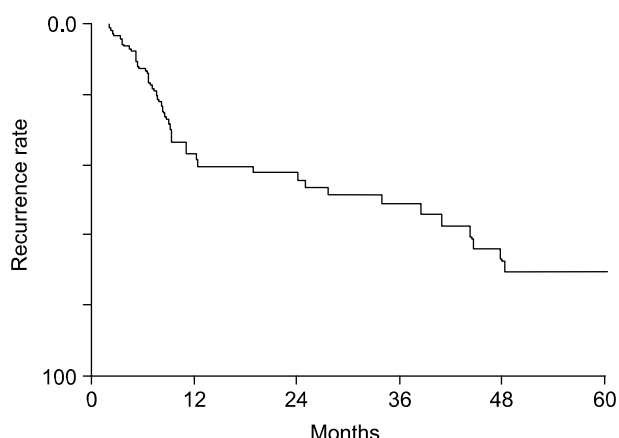


Fig. 2. Cumulative recurrence rate in stage II gallbladder carcinoma.

Table 2. Recurrence rate according to prognostic factors

Variables	No. of patients	Recurrence rates (%)		p-value
		1 year	3 years	
Age (yr)				0.646
≥60	36	35.5	51.5	
<60	31	38.8	50.3	
Sex				0.185
M	22	52.7	64.5	
F	45	28.9	44.5	
Size (cm)				0.380
≥4	13	33.9	33.9	
<4	48	35.9	54.9	
CA19-9 (U/ml)				0.069
≥40	12	53.1	62.5	
<40	12	28.7	38.9	
Site				0.230
Fundus/body	36	29.9	36.4	
Neck/whole	12	50.0	60.0	
Morphology				0.024
Infiltrating	29	59.8	68.6	
Nodular & papillary	28	24.1	40.4	
Diffrentiation				0.037
Well to mod diff.	43	27.6	46.8	
Poorly diff.	20	66.0	66.0	
Invasion depth				0.998
T2	13	35.4	50.6	
T3	54	41.7	53.3	
Lymph node mets.				0.071
Positive	40	49.4	62.0	
Negative	27	18.4	36.2	

Table 3. Risk factors influencing recurrence of gallbladder carcinoma: multivariate analysis

Variables	p-value	Odd ratio	Confidence interval (95%)	
			Lower	Upper
Infiltraing type	0.034	2.237	0.913	1.064
Poorly differentitaion	0.028	2.289	1.095	4.355

담도계의 병합 절제 및 우측 대장 절제술이 시행되었다. 림프절은 담낭관 주위 림프절, 간십이지장인대 림프절 및 대동맥 주변 림프절을 중심으로 광범위하게 절제하였다. 13명의 환자가 병기 IIa이었으며, 25명의 환자는 병기 IIb이었다.

2. 재발의 유형

재발 환자들의 주요 재발 양상은 Fig. 1과 같다. 이 중 재발 진단 당시 두 장기 이상에 재발이 된 경우가 2명(5.2%)이었다. 대동맥 주변의 림프절 전이(47.4%)와 간 전이(36.8%)가 제일 많았으며 복강 내 장기의 전이 없이 폐와 뼈에 전이가 된 경우가 각각 1예(2.6%)가 있었으며, 수술 후 44개월 후에 배꼽 부위의 투관침 삽입부 재발도 1예 있었다. 투관침 삽입부 재발에서는 재발 부위의 광범위한 절제를 시행한 후 현재까지 12개월째 다른 장기의 재발은 발견되지 않았다.

3. 재발 기간의 분포와 재발에 영향을 미치는 인자

재발 환자들의 수술 후 재발 진단 시까지의 평균 기간은 21.1개월(±26.6개월)이었으며 재발환자 38명 중 26명의 환자(68.2%)가 수술 후 24개월 이내에 재발하였다. 이 환자들을 초기 재발군(24개월 이내 재발)과 후기 재발군(24개월 이후 재발)으로 분류하였을 때 각 군의 임상병리학적 특징은 Table 1과 같다. 환자의 연령(저연령군)과 종양의 분화도(저분화 암)가 통계학적으로 의미가 있었다($p < 0.05$).

Stage II 담낭암의 1년, 3년 재발률은 각각 36.9%, 51.2%였다(Fig. 2). 재발 기간에 영향을 미치는 인자들을 단변량 분석을 시행하였을 때 종양의 육안적 소견과 종양의 분화도가 의미 있는 인자였다(Table 2). 단변량 분석에서 의미가 있었던 두 인자를 다변량 분석을 시행한 결과 종양의 육안적 소견과 종양의 분화도가 의미 있는 인자였다(Table 3).

고 찰

담낭암은 조기 진단율이 낮고 인접한 주요 구조물과의 해부학적 관계 때문에 근치적 절제율이 낮아 예후가 매우 불량하다. 그러나 최근 영상진단 기술의 발달로 인하여 조기 담낭암의 발견율이 높아지고, 진행된 병기에서 적극적인 근

치적 절제술을 시도함으로써 생존율이 향상되었다고 보고되고 있다.¹⁴ 그러나 담낭암에 의한 사망은 다른 소화기 암과 같이 암의 재발이 주 원인이나, 최근까지도 재발의 유형이나 재발에 영향을 미치는 인자에 관한 보고는 미미하다.

본 연구에서 재발 양상을 임상적, 영상의학적 검사에 의하여 분류하였으므로 재발의 정확한 부위와 시기를 평가하는 데 다소 과대평가될 수 있다. 그러나 근처적 절제술을 시행한 병기 2기의 담낭암의 재발은 대부분 수술 후 첫 24개월 내에 재발이 된다는 것을 알 수 있었다. 그리고 대상 환자의 평균 연령인 60세를 기준으로 저연령군과 고연령군을 나누어 비교한 결과 초기 재발군에서 환자의 나이와 조

직학적 분화도가 통계학적 의미가 있었으며, 종양의 크기, 침윤도와 림프절 전이 여부는 통계학적 의미가 없었다. 따라서 같은 병기의 암이라 할지라도 저연령군(<60세)의 분화도가 나쁜 암일 경우에는 수술 후 추적 검사를 짧은 기간 간격으로 철저히 하여야 하겠다.

본 연구에서 다른 보고와 같이 복강 내 재발(대동맥 주변의 림프절 재발, 간전이)이 재발의 가장 많은 유형이라는 사실과 복강 내 재발이 없는 원격 전이는 드물다는 사실을 알 수 있었다.⁷ 따라서 대동맥 주변 림프절 광청술을 보다 철저히 시행한다면 병기 2기의 담낭암의 재발을 다소 감소시킬 수 있으리라 사료된다.

간 전이도 주요 재발 유형의 하나였다. 따라서 간 전이 환자들에 대한 항암 화학 요법에 대한 연구가 계속 진행되어야겠다.

복강경 담낭 절제술 후 투관침 삽입부의 재발률은 비교적 높은 것으로 보고하고 있다.^{8,10} 우리의 경우에도 첫 수술로 복강경 담낭 절제를 시행한 12명의 환자에서 투관침 삽입부 전이가 한 예가 있어 개복술 시행 시 투관침 삽입부를 광범위 절제하는 것을 원칙으로 하고 있다.

대부분의 보고에서 담낭암의 재발 인자 중 림프절 전이가 주요 인자로 보고되어 있지만 우리의 연구에서는 그렇지 않은 것으로 결과가 나왔다.^{4,11-13} 이 결과를 이론적으로 설명하기에는 어려움이 있으나 저자들은 본 연구가 같은 병기에서 완전한 림프절 광청술이 이루어진 근처적 절제술을 받은 환자만을 대상으로 하였기 때문에 림프절 전이 여부가 다른 종양 인자에 비하여 상대적으로 덜 중요한 인자로 통계학적 결과가 나왔을 가능성이 있다고 생각한다.

담낭암의 수술 후 치료 방침을 정하기 위하여 담낭암의 재발 유형 및 경로를 이해하는 것이 중요하다. 본 연구는 재발 양상을 후향적 연구이면서 제한된 수의 대상을 가지고 평가되어 재발의 정확한 시기와 인자를 평가하는 데 다소 과대평가될 수 있다 하겠다. 그러나, stage II 담낭암에서 종양의 분화도(저분화 암)와 종양의 육안적 소견(침윤성 암)이 근처적 수술 후 담낭암의 재발에 영향을 미치는 중요한 인자라는 사실을 보여주고 있다. 따라서 동일 병기의 암

이라 할지라도 분화도가 나쁘고 침윤성 암일 경우에는 수술 후 짧은 기간 간격의 철저한 추적 관찰이 필요하다고 사료된다.

결론적으로 Stage II 담낭암의 근처적 절제술 후 재발 유형과 시기는 매우 다양한 형태로 나타난다. 재발에 가장 중요한 인자는 조직학적 분화도와 종양의 육안적 소견이 중요하며, 환자의 연령과 조직학적 분화도는 초기 재발에 주요 인자로 사료된다. 따라서 동일 병기의 암이라 할지라도 분화도가 나쁘고 침윤성의 종양일 경우에는 수술 후 추적 검사를 짧은 기간 간격으로 철저히 시행하는 것이 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Bartlett DL, Fong Y, Fortner JG, Brennan MF, Blumgart LH. Long-term results after resection for gallbladder cancer. Implications for staging and management. *Ann Surg* 1996;224:639-646.
- 2) Matsumoto Y, Fujii H, Aoyama H, Yamamoto M, Sugahara K, Suda K. Surgical treatment of primary carcinoma of the gallbladder based on the histologic analysis of 48 surgical specimens. *Am J Surg* 1992;163:239-245.
- 3) Taner CB, Nagorney DM, Donohue JH. Surgical treatment of gallbladder cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:83-89; discussion 89.
- 4) Tsukada K, Hatakeyama K, Kurosaki I, et al. Outcome of radical surgery for carcinoma of the gallbladder according to the TNM stage. *Surgery* 1996;120:816-821.
- 5) Kim HS, Lee JH, Chung JB, et al. Survival factors of gallbladder carcinoma. *Kor J Gastroenterol* 2000;35:367-377.
- 6) Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ, Cameron JL. Malignancies of the biliary tree. *Curr Probl Surg* 1995;32:1-90.
- 7) Aramaki M, Matsumoto T, Shibata K, et al. Factors influencing recurrence after surgical treatment for T2 gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1609-1611.
- 8) Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C. Tumor seeding following laparoscopy: international survey. *World J Surg* 1999;23:989-995; discussion 96-97.
- 9) Suzuki K, Kimura T, Ogawa H. Long-term prognosis of gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 2000;14:712-716.
- 10) Z'Graggen K, Birrer S, Maurer CA, Wehrli H, Klaiber C, Baer HU. Incidence of port site recurrence after laparoscopic cholecystectomy for preoperatively unsuspected gallbladder carcinoma. *Surgery* 1998;124:831-838.
- 11) Chijiwa K, Nakano K, Ueda J, et al. Surgical treatment of patients with T2 gallbladder carcinoma invading the subserosal layer. *J Am Coll Surg* 2001;192:600-607.
- 12) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results. *Ann Surg* 1992;216:565-568.
- 13) Yamaguchi K, Chijiwa K, Saiki S, et al. Retrospective analysis of 70 operations for gallbladder carcinoma. *Br J Surg* 1997;84:200-204.