

## 근치 절제술을 받은 환자의 예후 분석을 통한 조기간외담관암 정의에 관한 검토

연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기병연구소, 외과학교실\*

김홍정 · 방승민 · 박승우 · 송시영 · 김경식\* · 이우정\* · 정재복

### Assessment of the Definition of Early Extrahepatic Bile Duct Cancer through the Prognosis Analysis Who Had Received Curative Resection

Hong Jeoung Kim, M.D., Seungmin Bang, M.D., Seung Woo Park, M.D.,  
Si Young Song, M.D., Kyung Sik Kim, M.D.\*, Woo Jung Lee, M.D.\*, and Jae Bock Chung, M.D.

Department of Internal Medicine and Institute of Gastroenterology, Department of General Surgery\*,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** The definition of early extrahepatic bile duct cancer might be different from that of other gastrointestinal cancer because of the differences of histologic features including the lack of muscularis mucosa and submucosal layer in bile duct. The purpose of this study was to evaluate the concept of early extrahepatic bile duct cancer in Korea. **Methods:** We evaluated seventy-nine cases of extrahepatic bile duct cancer who had received curative resection in Severence Hospital, Yonsei University from March 1986 to October 2005. We retrospectively reviewed the medical records and analyzed variable prognostic factors to define early extrahepatic bile duct cancer. **Results:** Invasion limited to the mucosa was noted in 5 cases (6.3%), fibromuscular layer in 12 cases (15.2%), adventitia of fibromuscular layer and serosa in 26 cases (32.9%), and invasion of adjacent organs in 36 cases (45.6%). Disease free 5-year survival according to the depth of invasion were 80.7% in tumor confined within mucosa, 80.0% within fibromuscular layer, 57.2% within adventitia of fibromuscular layer and serosa, and 51.5% in tumor with invasion of adjacent organ. There was no significant difference in the survival rate between patients with tumor confined to mucosa and patients with tumor invasion limited to the fibromuscular layer. However, the survival rate of patients with tumor limited to the mucosa or fibromuscular layer was significantly higher than that of patients with tumor invaded beyond fibromuscular layer. In early cancer, there were more papillary polypoid type in gross finding and papillary adenocarcinoma in pathologic finding when compared to advanced cancer. **Conclusions:** Early extrahepatic bile duct cancer can be defined as the tumor invasion limited to the mucosa and fibromuscular layer. (*Korean J Gastroenterol* 2007;50:101-107)

**Key Words:** Bile duct cancer, Early; Prognostic factor; Survival

접수: 2007년 3월 23일, 승인: 2007년 7월 31일  
연락처: 정재복, 120-752, 서울특별시 서대문구 신촌동 134  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: (02) 2228-1964, Fax: (02) 393-6884  
E-mail: jbchung@yumc.yonsei.ac.kr

Correspondence to: Jae Bock Chung, M.D.  
Department of Internal Medicine and Institute of Gastro-  
enterology, Yonsei University College of Medicine, 134, Sin-  
chon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea  
Tel: +82-2-2228-1964, Fax: +82-2-393-6884  
E-mail: jbchung@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

조기암을 진행암과 구분하는 궁극적인 목적은 조기에 병변을 진단하여 상대적으로 좋은 예후를 기대할 수 있는 병기를 규명하고자 함이다. 조기암의 정의는 발생 장기 및 암의 생물학적인 특성에 따라 다른데, 담관계는 위, 식도 등의 소화관과 해부적인 층상 구조가 달라서 점막근관(muscularis mucosa)과 점막하층이 거의 없고 단층의 담관상피세포와 이를 둘러싸고 있는 결체조직 및 근섬유로 구성되어 있다. 이중 간외담관은 간십이장인대의 장막 사이에 존재하며 단층의 원주 상피세포와 결체조직으로 구성되어 있고 총수담관 말단 부위에 근섬유 외에는 근육층이 거의 발달되어 있지 않다. 간외담관의 독특한 조직학적인 특성은 간외담관암이 다른 소화관계에서 발생한 암과 침윤, 림프절 및 원격전이 양상 등에서 차이를 나타내는 중요 요인이다.<sup>1</sup> 간외담관암의 예후에 영향을 미치는 인자로는 해부적인 위치, 육안 형태, 세포 유형, 세포 분화도, 침윤 정도, 림프절 또는 원격전이 여부 등이다.<sup>1-6</sup> Mizumoto 등<sup>1</sup>은 암세포의 침윤이 점막 또는 점막근관층에 국한된 경우를 조기담관암으로 정의하였고, 현재 간외담관암에서는 이들이 제시한 조기암에 대한 정의가 널리 받아들여지고 있다. 그러나, 현재 종양의 병기 분류에 널리 사용되고 있는 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기분류 체계와 Mizumoto 등이 조기간외담관암을 정의할 때 적용한 종양의 침윤 정도 분류는 서로 다르며, 더욱이 가장 최근 개정된 AJCC 6판의 경우 T1군의 정의를 “조직학적으로 담관벽에 국한된 종양”으로 정의함으로써 담관벽에 대한 불명확한 정의로 인해 T 분류체계에 문제점이 있다. 따라서 저자들은 20년간의 근치 수술을 받은 간외담관암을 정리하여 간외담관암 환자에서 좋은 예후를 기대할 수 있는 조기암의 정의를 재검토해보고 진행암과 비교하여 조기암의 임상 특징 및 수술 후 생존의 예후 인자를 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

1986년 3월부터 2005년 10월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 간외담관암으로 수술을 받고, 조직학적으로 근치 절제가 확인되었으며, 재발 및 생존 여부 확인이 가능하였던 79예를 대상으로 하였다.

### 2. 방법

대상 환자의 의무기록과 방사선 사진 등을 후향 조사하여 연령, 성별, 육안 형태, 종양의 위치, 세포 유형, 세포의 분화도, 침윤 정도, 림프절 전이 및 치료 방법 등 예후에 영향을

줄 수 있는 인자들을 분석하였다. 또한, 담관암의 발생과 관련이 있다고 알려진 간흡충증, 담관낭종 등의 담관질환 동반 여부와 담관배액술의 과거력을 조사하였다.

종양의 육안 형태는 용종형 또는 유두상, 결절형, 미만 침윤형으로 분류하였다.<sup>7</sup> 종양의 위치는 좌, 우 간내담관에서 담낭관 유입부까지를 근위부, 담낭관 유입부에서 췌장 상연까지를 중부, 췌장 내 총수담관을 원위부로 하였으며,<sup>2</sup> 구역 이상에 걸쳐 침범된 경우를 미만형으로 분류하였다.<sup>8</sup> 세포 유형은 선암종, 유두상선암종, 편평선암종으로, 조직학적인 분화도는 고도, 중등도, 저도로 분류하였다. 종양 침윤도는 T 병기의 경계기준이 비교적 명확하여 각 층 간의 세분화된 분류가 가능한 AJCC 5판의 분류에 따라, 점막층까지 침윤된 경우를 T1a, 점막하층까지를 T1b, 점막하층하 결체조직층 및 장막층까지를 T2, 주변장기를 침윤한 경우를 T3으로 구분하였다.

### 3. 통계 분석

통계 분석은 윈도우용 SPSS (ver. 13.0)를 이용하였으며, 예후인자에 대한 생존함수의 비교는 단변수 비교의 경우는 log-rank test를, 다변수 분석이 필요한 경우는 Cox proportional hazard model을 사용하여 검정하였고, 조기암과 진행암의 임상 및 조직학적인 차이점의 비교는 카이 검정법을 이용하였고,  $p < 0.05$ 인 경우를 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 임상 특징

대상 환자 79예 중 남자 48예(60.7%), 여자 31예(39.2%)였으며, 평균 연령은  $61.1 \pm 10.2$ 세였다. 내원 당시 주로 호소하는 증상으로는 황달이 39예(49.4%)로 가장 많았으며 혈청 생화학검사에서 총 빌리루빈 8.2 mg/dL (0.3-37.4), alkaline phosphatase 336.4 IU/L (33-1,084), 종양표지자는 CEA 6.3 U/mL (0.1-159.4), CA 19-9 101.6 U/mL (0.4-450), CA 125 27.1 U/mL (1.0-99.8)였다(Table 1).

종양의 육안 형태는 용종형 또는 유두상이 21예(26.6%), 결절형 29예(36.7%), 미만 침윤형이 29예(36.7%)였으며, 종양 위치는 근위부가 27예(34.2%), 중부 15예(19.0%), 원위부 36예(45.6%)였다. 세포 유형은 선암종이 73예(92.5%), 유두상선암종 5예(6.3%), 편평선암종 1예 (1.3%)였다(Table 2).

### 2. 종양의 침윤 정도와 림프절 전이 양상

종양의 침윤 정도는 T1a 5예(6.3%), T1b 12예(15.2%), T2 26예(32.9%), T3 36예(45.6%)였다(Table 2). 침윤 정도에 따른 림프절 전이율을 살펴보면, 점막층만을 침범한 T1a 5예에서는 림프절로 전이된 예가 없었으며, T1b 12예 중 2예

**Table 1.** General Characteristics of the Patients (n=79)

Patients	n (%)
Age; yr (mean±SD)	61.14±10.18
Male : Female, n	48 : 31
Presenting symptom & sign	
Jaundice	39 (49.4)
Right upper quadrant pain	35 (44.3)
Weight loss or general weakness	14 (17.7)
No symptom	4 (5.1)
Associated bile duct disease	
Gall stone	12 (15.2)
Choledochal cyst	4 (5.1)
Liver cirrhosis	2 (2.5)
History of surgical biliary drainage procedure	2 (2.5)
Liver fluke	2 (2.5)
Biliary papillomatosis	1 (1.27)
Stage*	
Stage I (T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	17 (21.5)
Stage II (T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> )	21 (26.6)
Stage III (T <sub>1-3</sub> N <sub>1-2</sub> M <sub>0</sub> )	5 (6.3)
Stage IV (T <sub>x</sub> N <sub>x</sub> M <sub>1</sub> )	36 (45.6)

\* according to American Joint Committee on Cancer 5<sup>th</sup> edition.

(16.7%), T2 26예 중 5예(19.2%), T3 36예 중 6예(16.7%)에서 림프절 전이가 있었다.

### 3. 침윤 정도와 림프절 전이에 따른 생존율

평균 41.8 (3-176)개월의 추적관찰 기간 동안 침윤 정도에 따른 무병생존율을 조사하였다. T1a군 5예는 수술 후 1년, 3년, 5년 무병생존율이 각각 100%, 91.7%, 80.7%였고 T1b군 12 예는 각각 100%, 92.0%, 80.0%로 이 두 군 간에는 생존율에 있어서 의미있는 차이를 보이지 않았다. 그러나 이 둘을 합한 T1군 17예의 수술 후 1년, 3년, 5년 무병 생존율은 각각 100%, 91.8, 80.2%로 T2군의 95%, 75.0%, 57.2%, T3군의 77.3%, 68.2%, 51.5%와 비교하여 유의하게 T1군에서의 무병생존율이 T2 및 T3군보다 높았다(p=0.02) (Table 3, Fig. 1). 같은 T병기에서의 림프절 전이 유무에 따른 생존기간을 비교하였을 때, 림프절 전이가 없는 군에서 무병 생존기간이 더 긴 경향을 보였으나 의미는 없었다.

### 4. 예후 관련 인자의 분석

단변량 분석에서 예후와 관련성이 있는 인자는 조직학적 인 분화도, 침윤도, 종양의 TNM 병기였으며, 종양의 위치, 육안 형태, 림프절 전이 여부는 모두 생존율에 영향을 주지 않았다. 다변량 분석에서는 종양의 병기와 종양의 침윤도가 각각 p값 0.001 미만으로 생존율에 의미 있게 영향을 주었다(Table 4, 5).

**Table 2.** General Characteristics of the Tumors (n=79)

Characteristics	n (%)
Gross appearance	
Polypoid or papillary	21 (26.6)
Nodular	29 (36.7)
Infiltrative	29 (36.7)
Location of tumor*	
Proximal	27 (34.2)
Mid	15 (19.0)
Distal	36 (45.6)
Diffuse	1 (1.3)
Depth of invasion	
Mucosa (T1a)	5 (6.3)
FM layer (T1b)	12 (15.2)
AF and serosa (T2)	26 (32.9)
Adjacent organ (T3)	36 (45.6)
Lymph node metastasis	
(-)	66 (83.5)
(+)	13 (16.5)
Histologic type	
Well-differentiated	27 (34.2)
Moderately-differentiated	36 (45.6)
Poorly-differentiated	10 (12.7)
Papillary adenocarcinoma	5 (6.3)
Adenosquamous	1 (1.3)

FM, fibromuscular layer; AF, adventitia of fibromuscular.

\* Proximal, tumors located in the common hepatic duct; Mid, tumors located in the common bile duct above intrapancreatic portion; Distal, tumors located in the intrapancreatic portion of common bile duct; Diffuse, tumors located in more than one level.

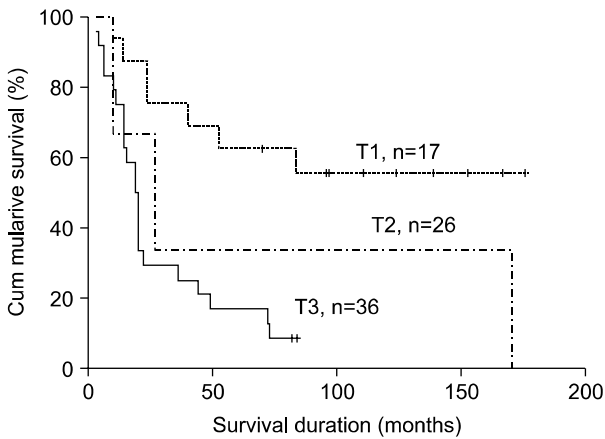
**Table 3.** Disease Free Survival Rates according to the Depth of Invasion

Depth of invasion	No. of patients	Survival rate (%)			
		1 yr	3 yr	5 yr	p value
Muscular (T1a)	5	100	91.7	80.7	
FM layer (T1b)	12	100	92.0	80.0	
T1 (T1a+T1b)	17	100	91.8	80.2	
AF and serosa (T2)	26	95.0	75.0	57.2	0.02
Adjacent organ (T3)	36	77.3	68.2	51.5	N.S.

FM, fibromuscular layer; AF, adventitia of fibromuscular; N.S., not significant.

### 5. 조기간외담관암의 특징

조기간외담관암을 정의하기 위해 생존율에 유의한 차이를 보인 유일한 인자인 종양 침윤도를 기준으로 두 군을 분



**Fig. 1.** Survival analysis according to T stage. Patients with tumors in advanced T stages have shorter median survival than T1 stage. T1, 100%, 91.8%, 80.2%; T2, 95%, 75%, 57%; T3, 77.3%, 68.2%, 51.5% in 1 yr, 3 yr, 5 yr survival rates, respectively.

**Table 4.** Analysis of Clinical Prognostic Factors

	5-year overall survival (%)	p value	
		Univariate analysis	Multivariate analysis
Age		0.07	
≤ 65 yr	60.1		
> 65 yr	52.3		
Sex		0.82	
Male	48.9		
Female	51.6		
CA 19-9		0.82	
≤ 60	57.2		
> 60	55.3		
Stage*		0.001	<0.001
I	80.2		
II	66.7		
III	60.0		
IV	26.3		

\* classified by AJCC 5<sup>th</sup> edition.

류하였다. 즉, 통계적으로 의미있게 높은 생존율을 보인 점막층 또는 섬유근층까지만 침윤된 경우, 즉 AJCC 5판 병기 분류체계에 따라 T1군에 해당하는 경우와 그 이상의 깊이 까지 침윤한 경우의 두 군으로 분류하여 이들 각각을 조기 간외담관암과 진행 암으로 정의하고 양 군 간의 특성을 비교하였다. 담관암 발생과 관련이 있다고 알려진 담관결석, 담관낭종, 간흡충증 등의 담관질환이 동반되어 있는 경우가 조기암에서 42.2%로 진행암의 16.7%에 비해 더 많은 경향을 보였다(Table 6). 종양의 육안 형태로 용종형 혹은 유두

**Table 5.** Analysis of Histopathologic Prognostic Factors

	5-year overall survival (%)	p value	
		Univariate analysis	Multivariate analysis
Gross appearance		0.96	
Polypoid or papillary	47.6		
Nodular	50.0		
Infiltrative	51.8		
Location of tumor*		0.32	
Proximal	61.5		
Mid	46.7		
Distal	41.2		
Lymph node metastasis		0.56	
(-)	51.6		
(+)	42.8		
Histologic type		0.03	
Well differentiated	69.2		
Moderately differentiated	48.6		
Poorly differentiated	11.1		
Papillary adenocarcinoma	4		
Depth of invasion		0.001	
Muscular (T1a)	80.7		
FM layer (T1b)	80.0		
AF and serosa (T2)	57.2		
Adjacent organ (T3)	51.5		

FM, fibromuscular layer; AF, adventitia of fibromuscular;

\* Proximal, tumors located in the common hepatic duct; Mid, tumors located in the common bile duct above intrapancreatic portion; Distal, tumors located in the intrapancreatic portion of common bile duct; Diffuse, tumors located in more than one level.

상, 결절형, 그리고 미만 침윤형이 조기암에서는 각각 36.8%, 52.6%, 10.5%였고, 진행암에서는 각각 23.3%, 31.7%, 45%로 조기암에서는 미만형보다는 용종형 혹은 유두상과 결절형 이 많고 진행암에서는 미만형이 많았다(p=0.025) (Table 7). 세포 유형은 조기암의 경우 유두상선암종의 비율이 21.1%로 비유두암종에 비해 많았고 진행암에서는 유두상선암종의 비율이 1.7%로 적었다(p=0.03).

## 고 찰

간외담관암의 발생빈도는 부검을 통한 연구 결과 전체 암의 0.02-0.45%를 차지하는 비교적 드문 악성 종양으로,<sup>9</sup> 우리나라에서도 다른 소화기암에 비하여 낮은 발생빈도를 보이는 하나 서구에 비해서는 흔한 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 그러나 간외담관암은 상대적으로 드문 질환이기 때문에 연구 결과가 많지 않고 진단 당시에는 이미 주변 중요 인접장

**Table 6.** Comparison of the Patient Characteristics of Early and Advanced Extrahepatic Bile Duct Cancer

	Early carcinoma* (n=19)	Advanced carcinoma† (n=60)	p value
Age, yr (mean±SD)	57.8±11.0	62.2±9.8	N.S.
Sex (Male : Female), n	13 : 6	35 : 25	N.S.
Bile duct disease, n (%)	8 (42.2)	10 (16.7)	N.S.
Gall stone	4 (21.1)	8 (13.3)	
Choledochal cyst	3 (15.8)	1 (1.67)	
Liver fluke	1 (5.3)	1 (1.67)	
Laboratory findings, mean±SD			N.S.
Total bilirubin (mg/dL)	3.87±3.25	9.91±9.44	
Alkaline phosphatase (IU/L)	290.7±207.9	352.56±214.36	
γ-GT (IU/L)	406.1±459.1	353.69±383.26	
CEA (U/mL)	16.57±47.39	2.82±3.73	
CA 19-9 (U/mL)	66.53±106.70	115.80±120.80	
CA 125 (U/mL)	24.05±25.25	28.02±28.95	

N.S., not significant.

\* invasion to mucosa and fibromuscular layer.

† invasion to periductal connective tissue, serosa or adjacent organ.

기로 침윤되어 수술을 할 수 없는 경우가 많아서 조직학적인 연구가 어려워 다른 소화관 악성종양에 비해 조직학적인 진단법, 치료방법, 항암약물요법 및 방사선요법의 역할 등이 현재까지 명확히 정립되어 있지 않으며 보고에 따라라도 차이가 있다.<sup>12,21</sup>

또한 현재까지 보고된 간외담관암의 예후 인자이나 그 결과도 보고에 따라 상이하며, 더욱이 국내에서는 현재까지 간외담관암 생존율에 대한 보고는 거의 없었고, 몇몇 관련된 보고들도 주로 치료방법과 연관된 보고들이다.<sup>11,13,16</sup>

간외담관암은 그 위치에 따라 다소 다른 조직학적인 구성을 보이는데, 상부와 하부간에 분포된 평활근층의 구성에 있어서, 상부 간외담관은 주로 산란 근섬유(scattered muscle fiber)로 구성되어 있거나 아예 근섬유가 없는 반면, 하부 간외담관은 평활근(smooth muscle bundle)로 구성되어 있다.<sup>4</sup> 종양은 상대적으로 상부 간외담관에 호발하나 간 또는 인접 중요혈관 침윤 등으로 인하여 하부 및 중부담관암에 비하여 상대적으로 절제율이 낮아서, 일반적으로 간외담관암의 근치 절제율은 평균 35% 정도이고, 위치에 따라서는 근위부담관암 31%, 중부담관암 45%, 원위부담관암 60% 정도로 원위부에 위치할수록 절제율이 높다.<sup>14,15</sup> 박 등<sup>17</sup>의 보고에 의하면, 종양의 위치에 따른 간외담관암의 정중 생존기간 (median survival)은 원위부에 발생한 경우가 근위부보다 유의하게 높았으며 5년 생존율 또한 원위부담관암의 경우가

**Table 7.** Comparison of the Tumor Characteristics between Early (n=19) and Advanced (n=60) Extrahepatic Bile Duct Cancer

	Early carcinoma* n (%)	Advanced carcinoma† n (%)	p value
Gross appearance			0.025
Polypoid or papillary	7 (36.8)	14 (23.3)	
Nodular	10 (52.6)	19 (31.7)	
Infiltrative	2 (10.5)	27 (45.0)	
Location of tumor‡			
Proximal	7 (36.8)	20 (33.3)	N.S.
Mid	5 (26.3)	10 (16.7)	
Distal	7 (36.8)	29 (48.3)	
Diffuse	0	1 (1.7)	
LN metastasis			N.S.
(-)	17 (89.5)	49 (81.7)	0.56
(+)	2 (10.5)	11 (18.3)	
Histologic type			0.03
Well differentiated	9 (47.4)	18 (30.0)	
Moderately differentiated	6 (31.6)	30 (50.0)	
Poorly differentiated		10 (16.7)	
Papillary adenocarcinoma	4 (21.1)	1 (1.7)	
Adenosquamous		1 (1.7)	

N.S., not significant.

\* invasion to mucosa and fibromuscular layer.

† invasion to periductal connective tissue, serosa or adjacent organ.

‡ Proximal, tumors located in the common hepatic duct; Mid, tumors located in the common bile duct (area from cystic duct down to pancreas); Distal, tumors located in the intrapancreatic portion of common bile duct; Diffuse, tumors located in more than one level.

더 높다. 이번 연구에서 원위부담관암의 예가 상대적으로 많았던 것은 근치 절제가 가능하였던 간외담관암을 대상으로 하였기 때문으로 해석할 수 있다.

Mizumoto 등<sup>1</sup>은 간외담관암의 침윤정도를 점막층, 섬유근층, 섬유근층하 결체조직, 장막하층, 장막층으로 나누었는데, 이번 연구에서는 AJCC 5판 T병기 분류에 의거하여 점막층, 섬유근층, 섬유근층하 결체조직 및 장막층, 인접장기 침윤으로 구분하였다.<sup>10</sup> 이는 AJCC 5판의 T병기 분류가 6판의 T병기 분류에 비해 담관층을 보다 세분화하여 분류함으로써 종양의 침윤 정도에 따른 정밀한 분류에 용이하고, 5판에서는 각각의 T병기 간 경계 기준이 비교적 명확한 반면, 6판의 T병기 분류는 담관벽에 대한 명확한 조직학적인 정의가 없는 상태에서 T병기 분류에 담관벽을 기준으로 하였기 때문에 병리의사가 종양의 침범 깊이를 평가하는 것을 어렵게 만들어 관찰자 간의 편향오차를 야기할 여지가 있으

며,² 간외담관의 경우 다른 소화관의 증상구조와는 달리 점막근관이 없고, 점막하층 및 근육층이 발달되어 있지 않는 등 해부적인 구조에 차이가 있고 다른 위장관계는 달리 조직학적으로 섬유근층하 결체조직, 장막하층 및 장막층 등이 매우 얇은 증상구조를 가지기 때문에 이들 간의 침윤 한계를 정확히 구분하는 것이 쉽지 않기 때문이다.

이번 연구에서 조기간외담관암의 정의를 재검토하기 위해 관련된 예후인자들 간의 상관성을 고려하여 단변량 및 다변량 분석을 시행한 결과, 생존율에 영향을 주는 인자는 T 병기뿐이었으므로 T병기를 기준으로 조기간외담관암을 규정하기 위하여 무병 생존율을 비교하였다. 그 결과, T1a 군과 T1b군 간에는 5년 생존율이 각각 80.7%와 80.0%로 차이가 없었던 반면, 이 두 군을 합친 T1군의 경우 5년 무병생존율이 80.2%로 T2군의 57.2% 및 T3군의 51.5%에 비해 의미있게 더 높았다( $p=0.02$ ). 이는 Mizumoto 등<sup>1</sup>이 점막층과 섬유근층까지 침윤했던 14예의 5년 생존율이 100%인 반면, 장막하층 및 장막침윤의 경우 5년 생존율은 각각 46.2%, 14.8%에 불과하였다고 보고한 것이나, Hong 등<sup>2</sup>이 AJCC 6판의 T1군에서 5년 생존율은 53.1%인 반면 T2군에서는 29.7%로 생존율에 유의한 차이( $p=0.0013$ )를 보였다고 보고한 것과 유사한 결과이다. 침윤 정도에 따른 림프절 전이율을 살펴보면, 점막층만을 침범한 T1a군 5예에서는 림프절로 전이된 예가 없었으며, T1b군에서 12예 중 2예만이 림프절 전이 소견을 보였다. Mizumoto 등<sup>1</sup>도 조기담관암 14예 중에서 림프절 전이는 없었다고 보고하여 이번 연구와 비슷한 결과를 보였다. 이는 간외담관이 다른 위장관계 달리 조직학적으로 혈관과 림프절이 풍부한 점막하층이 발달되어 있지 않다는 것과 연관될 것으로 생각한다. 즉, 간외담관암의 경우 T1군에서의 림프절 전이는 드물며 이는 조기담관암의 예후 향상에 어느 정도 기여할 것으로 생각한다. 한편, T병기가 동일한 환자에서 림프절 전이 유무에 따른 생존기간을 비교해 보았을 때, 비록 의미는 없었으나 림프절 전이가 있었던 경우에서 생존율이 낮은 경향을 보였다. 이는 림프절 전이도 독립 예후인자로 작용할 가능성이 있음을 시사하나 이번 연구에서는 T1군에서의 림프절 전이가 있었던 환자가 2명밖에 안 되었기 때문에 통계적인 비교에 따른 의미를 부여하는 데에 어려움이 있음을 고려하면 이들 간에 보다 정확한 관련성 정도를 알기 위해서는 좀더 많은 증례를 통한 추가 연구가 필요하다.

담관암의 담관조영술상과 예후와의 관련성에 관한 보고들이 있는데, 용종형 암을 가진 환자의 예후가 가장 좋고 미만 경화형을 보이는 종양의 경우가 가장 나쁘다고 보고하였다.<sup>1</sup> 또한, 유두상 용종형 충만결손을 보인 환자군은 종양의 최대 직경이 20 mm 이상인 경우에서조차 수술 절제에 좋은 예후를 보였으며, T1 종양 중 협착형이나 미만 경화형을 보

인 경우는 없었다.<sup>18</sup> 이번 연구에서도, 종양의 육안 형태는 조기암이 진행암에 비해 침윤형이 현저히 적고 용종형이나 결절형의 비율이 상대적으로 높았다. 세포유형에 관해서는 일반적으로 간외담관암에서 유두상 선암종이 차지하는 빈도는 5-10%에 불과한 것으로 알려져 있는데,<sup>6,19</sup> 이번 연구에서는 조기암의 경우 유두상 선암종이 21.1%를 차지하였다. 이는 유두상 선암종의 세포 유형이 담관암 환자의 생존율과 완치를 결정하는 가장 중요한 요인이라고 발표하였던 다른 보고<sup>20</sup>와 유사한 소견이다. 현재 근치 절제를 위해서는 담관 분절 절제만으로는 불충분한 것으로 알려져 있지만 T1 병변과 유두상 또는 고분화 선암종의 조직 소견을 가진 경우에는 담관 분절 절제만으로도 장기 생존을 기대해 볼 수 있으며 세포유형이 유두상 선암종일 경우에는 침윤 정도가 깊지 않을 가능성이 높으므로 보다 적극적인 치료를 고려해야 한다. 또한 수술 전에 조직 세포 유형을 규명하는 것이 간외담관암의 병기를 미리 예측하고 치료방향을 계획하는 데에 도움이 될 것으로 생각한다.

결론으로 현재 널리 받아들여지고 있는 점막층 또는 섬유근층까지만 침윤된 경우를 조기간외담관암으로 정의하는 것은 이번 연구의 결과와 일치하는 것으로 이러한 정의의 적용은 한국인에게 발생하는 간외담관암의 경우에서도 합당하며, 조기암에서는 진행암에 비하여 육안 형태에서는 유두상 용종형이 많고 조직학적으로는 침윤 암종이 적고 유두상 선암종의 빈도가 많았다. 따라서, 앞으로 현재 사용 중인 간외담관의 병기 분류체계에 문제점이 있음을 인식하고 보다 정확한 병기분류를 위한 노력과 추가 연구가 필요하다고 생각한다.

## 요 약

**목적:** 담관계는 점막근관과 점막하층이 거의 없어 조직학적으로 다른 위장관계와 차이를 보이기 때문에 조기간외담관암의 정의는 다른 위장관계 종양에서의 정의와 다를 수 있다. 현재, 조기담관암의 정의는 점막 또는 섬유근층에 국한된 종양으로 제시되고 있다. 저자들은 한국인에 있어서 조기간외담관암의 정의를 검토해 보고 진행암과 비교하여 조기암의 특징을 알아보려고 하였다. **대상 및 방법:** 1986년 3월부터 2005년 10월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 간외담관암으로 수술을 받고 조직학적으로 근치 절제가 확인되었으며 재발 및 생존 여부 확인이 가능하였던 79예를 대상으로 생존기간과 다양한 예후인자 간의 분석을 통하여 독립적으로 의미있는 예후인자를 찾아 이를 기준으로 조기간외담관암을 정의하고 진행암과 구분되는 특징을 분석하였다. **결과:** 남자는 48예(60.8%), 여자는 31예(39.2%)였으며, 평균연령은 61.1세(36-85)였다. 종양의 육안 형태는

용종형 또는 유두상이 21예(26.6%), 결절형 29예(36.7%), 미만 침윤형이 29예(36.7%)다. 종양 위치는 근위부가 27예(34.2%), 중부 15예(19.0%), 원위부 36예(45.6%)였다. 세포 유형은 선암종이 73예(92.5%), 유두상 선암종이 5예(6.3%), 편평 선암종이 1예(1.3%)였다. 종양의 침윤 정도는 점막층(T1a군)에 국한된 경우가 5예(6.3%), 섬유근층까지 침윤(T1b군) 12예(15.2%), 섬유근층하결체조직층 및 장막층 침윤(T2군) 26예(32.9%), 인접 장기로 침윤되었던 경우(T3군)는 36예(45.6%)였다. 침윤 정도에 따른 무병생존율은 T1a군 5예와 T1b군 12예에서 수술 후 1년, 3년, 5년 무병생존율이 각각 100%, 91.7%, 80.7%와 100%, 92.0%, 80.0%로 이 두 군 간에는 의미 있는 차이를 보이지 않았으나, 이 둘을 합한 T1군 17예의 수술 후 1년, 3년, 5년 무병생존율은 각각 100%, 91.8%, 80.2%로, T2군의 95%, 75%, 57.2%, T3군의 77.3%, 68.2%, 51.5%와 비교하여 T1군에서의 생존율이 T2, T3군보다 통계적으로 의미있게 높았다( $p=0.02$ ). 예후에 영향을 줄 수 있는 인자로 종양 위치, 육안 형태, 세포유형, 세포 분화도, 침윤 정도, 림프절 전이 여부 등에 대한 다변량 분석을 실시한 결과, T 병기만이 생존율에 의미있는 영향을 주었다. 이에 따라, T1군을 조기간외담관암, 그 이상 진행된 경우를 진행암으로 정의하여 양 군 간의 특성을 비교한 결과, 조기암에서 진행암에 비하여 미만 침윤형이 적었고 유두상 선암종이 많았다. **결론:** 점막층 또는 섬유근층까지만 침윤된 경우를 조기간외담관암으로 정의하는 것이 합당하며, 현재 사용 중인 간외담관의 병기 분류체계에 문제점이 있음을 인식하고 보다 정확한 병기분류를 위한 노력과 추가 연구가 필요하다.

**색인단어:** 조기 간외담관암, 예후 인자, 생존율

### 참고문헌

- Mizumoto R, Ogura Y, Kusuda T. Definition and diagnosis of early cancer of the biliary tract. *Hepatogastroenterology* 1993; 40:69-77.
- Hong SM, Kim MJ, Pi DY, et al. Analysis of extrahepatic bile duct carcinomas according to the New American Joint Committee on Cancer staging system focused on tumor classification problems in 222 patients. *Cancer* 2005;104:802-810.
- Jang JY, Kim SW, Park DJ, et al. Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. *Ann Surg* 2005;241:77-84.
- Fong Y, Blumgart LH, Lin E, Frotner JG, Brennan MF. Outcome of treatment for distal bile duct cancer. *Br J Surg* 1996;83:1712-1715.
- Pichlmayr R, Weimann A, Klempnauer J, et al. Surgical treatment in proximal bile duct cancer. A single-center experience. *Ann Surg* 1996;224:628-638.
- Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of extrahepatic bile ducts. Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992;70:1498-1501.
- Yeo CJ, Pitt HA, Cameron JL. Cholangiocarcinoma. *Surg Clin North Am* 1990;70:1429-1447.
- Longmire WP, McArthur MS, Batounis EA, Hiatt J. Carcinoma of the extrahepatic biliary duct. *Ann Surg* 1973;178:333-345.
- Sako T, Seitzinger GL, Garside E. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts; review of the literature and report of six cases. *Surgery* 1957;41:416-437.
- Cady B, Stone MD, Schuler JG, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.
- Choi JW, Kim SH, Park YH. Treatment of extrahepatic bile duct cancer. *Korean J Gastroenterol* 1989;21:389-397.
- Tompkins RK, Thomas D, Wile A. Treatment and prognosis in bile duct cancer. *World J Surg* 1988;12:109-110.
- Song SY, Yim DS, Kim WH, et al. Clinical study on extrahepatic bile duct carcinoma and its prognostic factors. *Korean J Gastroenterol* 1991;23:915-929.
- Chao TC, Greager JA. Carcinoma of the extrahepatic bile ducts. *J Surg Oncol* 1991;46:145-150.
- Reding R, Buard JL, Lebeau G, Launosis B. Surgical management of 552 carcinomas of the extrahepatic bile duct (gallbladder and periampullary tumors excluded). Results of the French Surgical Association Survey. *Ann Surg* 1991;213:236-241.
- Kim DK, Lee MH, Hur KB. A clinical study of gallbladder and bile duct cancer. *J Korean Sur Soc* 1991;40:747-756.
- Park SW, Park YS, Chung JB, et al. Patterns and relevant factors of tumor recurrence for extrahepatic bile duct carcinoma after radical resection. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1612-1618.
- Tamada K, Tomiyama T, Wada S, et al. Cholangiographic findings of early-stage extrahepatic bile duct carcinoma. *J Gastroenterol* 2001;36:837-841.
- Kim DC, Baek SU, Choi KH, et al. Cancer of the extrahepatic bile ducts. *Cancer Res Treat* 1992;24:885-897.
- Chung C, Bautista N, O'Connell TX. Prognosis and treatment of bile duct carcinoma. *Am Surg* 1998;64:921-925.
- Cha JM, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathological review of 61 patients with early bile duct cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:669-677.