



근치적 절제수술로 치료한 간내 담관암의 예후인자

Prognostic Factors for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Surgical Resection

저자 (Authors)	김영민, 김용훈, 임태진, 강구정 Young Min Kim, Yong Hoon Kim, Tae Jin Lim, Koo Jeong Kang
출처 (Source)	한국간담췌외과학회지 14(3) , 2010.9, 141-148 (8 pages) Korean Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery 14(3) , 2010.9, 141-148 (8 pages)
발행처 (Publisher)	한국간담췌외과학회 The Korean Association of HBP Surgery
URL	http://www.dbpia.co.kr/Article/NODE02014841
APA Style	김영민, 김용훈, 임태진, 강구정 (2010). 근치적 절제수술로 치료한 간내 담관암의 예후인자. 한국간담췌외과학회지, 14(3), 141-148.
이용정보 (Accessed)	계명대학교 114.71.5.213 2016/07/04 16:51 (KST)

저작권 안내

DBpia에서 제공되는 모든 저작물의 저작권은 원저작자에게 있으며, 누리미디어는 각 저작물의 내용을 보증하거나 책임을 지지 않습니다.

이 자료를 원저작자와의 협의 없이 무단게재 할 경우, 저작권법 및 관련법령에 따라 민, 형사상의 책임을 질 수 있습니다.

Copyright Information

The copyright of all works provided by DBpia belongs to the original author(s). Nurimedia is not responsible for contents of each work. Nor does it guarantee the contents.

You might take civil and criminal liabilities according to copyright and other relevant laws if you publish the contents without consultation with the original author(s).

근치적 절제수술로 치료한 간내 담관암의 예후인자

Prognostic Factors for Intrahepatic Cholangiocarcinoma Treated with Surgical Resection

Purpose: Intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) is the second most common primary hepatic malignancy, but outcome studies are uncommon. The purpose of this study was to determine outcomes and prognostic factors after surgical resection.

Methods: We reviewed and analyzed retrospectively fifty four patients who were diagnosed as having intrahepatic cholangiocarcinoma and whose tumor was resected surgically between 2001 and 2009. Our analysis focused on survival and on significant prognostic factors affecting survival after surgical resection.

Results: Forty-one subjects (75.9%) were male and twelve (24.1%) were female. The average age was 59.4 years old. For predisposing factors, infestation of clonorchis sinensis plus hepatitis B antigen positivity were 11.1% respectively. Among tumor markers, CA 19-9 was elevated in 50.9% and CEA in 30%. Eighty percent were treated by major hepatectomy. Overall 3 & 5 year-survival rates were 41.8% and 36.2%, and 3 and 5 year disease free survival rates were 37.5% and 28.6%, respectively. By univariate analysis, significant prognostic factors affecting cumulative survival were tumor size, vascular invasion, tumor differentiation, serosal invasion, metastasis to the regional lymph nodes and tumor markers CEA and CA 19-9. By multivariate analysis, only differentiation and metastasis to the lymph nodes were significant.

Conclusion: The prognosis of intrahepatic cholangiocarcinoma is poor but has been improved by curative surgical resection. Tumor factors, tumor differentiation and lymph node metastasis were elucidated as the most significant prognostic factors, and radical surgical resection is the only way to get a better outcome from IHC that has a notoriously poor prognosis.

Key Words : Intrahepatic cholangiocarcinoma, Prognosis, Survival, Hepatectomy
중심단어 : 간내담관암, 예후, 생존율, 간절제술

김영민, 김용훈, 임태진, 강구정

계명대학교 의과대학 외과학교실

Young Min Kim, MSc, M.D.,
Yong Hoon Kim, M.D., Ph.D., Tae
Jin Lim, M.D., Ph.D., Koo Jeong
Kang, M.D., Ph.D.

Division of Hepatobiliary-Pancreatic
Surgery, Department of Surgery,
Keimyung University, School of Medicine

책임저자

강 구 정
대구시 중구 동산동 194
계명대학교 의과대학 외과학교실
우편번호 700-712
Tel: 053-250-7655
Fax: 053-250-7322
E-mail: kjkang@dsmc.or.kr
kjkang@kmu.ac.kr

Received: 2010. 8. 4

Accepted: 2009. 8. 26

서 론

담관암은 간내 혹은 간외 담관 어디에도 발생할 수 있으며 간문부 주위에 절대적으로 많이(60~80%) 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁻³ 담관암은 1990년대까지는 발생부위에 따라 간내담관암과 간외담관암으로 나누고 간외담관암은 상부, 중부 및 하부 담관암으로 나누어 왔으나¹ 1996년 존스 홉킨스 그룹에서 간내담관암, 간문주위 담관암 그리고 간외담관암으로 분류안이 처음 보고된² 이후부터는 이것이 합리적이라 생각하여

대부분의 기관과 보고에서 이 분류를 따르고 있다.

간내담관암이란 용어는 간문주위 담관암과 말초형 담관암까지를 포함하여 사용하는 경향도 있고 말초형 담관암과 혼용되어 사용되어 왔지만^{4,5} 간내 담관의 2차분지 상부에서 말초담관까지에서 발생한 담관암을 간내담관암으로 정의하고 있다.^{2,6} 이것은 육안 병리 형태상 종류형성형, 담관침윤형 및 관내성장형의 세 가지로 분류한다. 간내담관암의 빈도는 원발성 간암중 간세포암에 이어 두 번째로 흔하며 간암의 약 5~10%를 차지하고 있다.^{2,7} 그 원인으로 서양에서는 일차성 경화성 담관염과 담관낭종 및 담관결석 등에 의한 재발성 화농성 담

관염 등이 알려져 있으나 우리나라에서는 최근 매우 잘 고안된 역학조사에서 담관암 환자의 10%는 간흡충(*Clonorchis sinensis*) 감염과 관계있고 간흡충 감염자가 정상인에 비해 4.7배 발병위험이 높다고 보고하였다.⁷

간문부주위나 간외담관암의 경우 황달이 발생하면 환자가 이것을 인지하고 영상검사 등을 시행하여 진단할 수 있으나 간내담관암의 경우 초기에는 특별한 증상이 없기 때문에 많이 진전되어 진단되곤 한다. 진행된 간내담관암은 진단 당시 국소진행뿐만 아니라 이미 간내 혹은 림프절이나 폐로 전이되어 있어서 그 예후가 매우 나쁜 편이다. 절제 수술을 시행한 경우 30% 전후에서 완치를 기대할 수 있고^{3,8,9} 적극적인 수술을 통해서만 장기 생존을 기대할 수 있다. 수술하지 못한 경우 81.5%에서 생존기간은 6개월 미만이었다.¹⁰

부가적인 항암화학요법이나 술 전 항암화학요법이 생존율을 향상시키지 못하며 수술 후 재발 혹은 전이된 경우에 간세포암의 경우와 달리 적극적인 재수술이나 항암치료가 추천되지 않지만 수술 후 혹은 재발 후에도 적극적인 항암화학요법치료가 좋은 예후를 보여준 보고도 있다.^{3,9} 대부분의 보고에서 장기생존을 위해서는 첫 진단 시 병기가 진행되지 않아야 하고 또한 얼마나 근치적 절제술을 하느냐가 중요하다고 보고하였다.

저자들은 간내담관암으로 진단되어 절제수술을 시행한 환자들을 대상으로 환자의 임상적 특성과 종양특성 및 절제정도에 따른 예후인자를 알아보고자 하였으며 특히 종양의 형태에 따라 장기생존여부에 관하여 어떠한 차이가 있는지에 관하여 알아보고 치료전략을 수립하는데 도움이 되고자 하였다.

방 법

1. 연구대상

2001년 2월부터 2009년 12월까지 계명대학교 동산병원에서 간내담관암종으로 진단되고 근치적 수술을 시행한 54예를 대상으로 삼았다. AJCC 7th 판에서는 기술된 간세포암과 담관세포암이 혼합된 예를 간내담관암에 포함하였는데 이번 연구에서는 이것을 포함하지 않았다. 환자들의 임상증상, 진찰소견, 임상병리검사, 영상검사, 수술 및 병리조직소견 등을 의무기록을 통해 후향적으로 수집 분석하였다.

2. 술전 평가

수술전 간기능검사를 위한 생화학, 종양표지자 검사

(CEA, CA19-9) 및 간 예비력 검사(ICG R₁₅) 등을 시행하였으며, ICG R₁₅의 경우 검사 전 황달이 있었던 경우는 혈청 빌리루빈이 2 mg/dl 이하로 낮아진 다음 시행하였다. 영상 의학검사로는 기본적으로 흉부 단순촬영, 간담췌장 초음파검사, 복부 컴퓨터 단층촬영을 전 예에서 시행했으며 감별진단을 위하여 MRI를 시행한 경우는 27예였다. 수술 전 경피경간 조직검사로 병리조직 진단을 시행한 경우는 13예였다. 수술 전 간예비력 검사 즉 ICG R₁₅ 치에 따른 절제 기준과¹¹ 간용적 측정으로 표준 간용적에 미치지 못할 경우 동측 문맥색전술을 시행한 예는 1예였다.

3. 수술 및 수술 전후 처치

종양의 위치와 크기 및 간내 전이 여부에 따라 간절제 범위를 선택하였다. 절개는 본 기관에서 시행하는 간절제 및 간이식수술 시 시행하는 절개방법을 이용했으며 대부분 우측 늑골하 절개만으로 개복하였으며 필요한 경우 좌측 늑골하까지, 중앙부에서 검상돌기까지 연장절개하여 Benz 자동차 로고 형태로 절개하였다. 간세포암의 경우 필수적으로 시행하는 술 중 초음파검사는 술전 CT촬영소견상 간내 전이가 의심스럽거나 간정맥의 해부구조를 꼭 알아야 할 필요가 있는 경우 선택적으로 시행했다.

간절제는 본 연구 전기간에 대부분 같은 방법으로 시술했으며 CUSA (Valley lab[®])와 전기소작기를 술자와 보조자가 긴밀히 공조하는 방법으로 절제하며 5 mm 미만의 혈관과 담관 구조물은 메탈 클립, 5 mm 굵기 이상의 혈관과 담관 구조물은 Hemolok[®] 클립과 봉합사로 적절히 선택하여 결찰하였다. 간절제 전과정에 마취과 의사와 긴밀히 협조하여 저중심정맥압 유지기법¹²을 이용하여 대부분 5 mmHg 이하로 유지하였다.

간절제 범위는 IHPBA (International Hepato-Pancreato-Biliary Association) 연차 학술회의(2000년 Brisbane)에서 제정한 용어를 따랐다. 간혈적 간혈류차단법(Pringle 기법)은 대부분 시행하였다. 수술 중 수혈은 마취과의사의 판단으로 이루어 졌으며 hemoglobin 8 mg/dl 이하이고 500 ml 이상 출혈이 있었을 때 이루어졌다.

수술 당일부턴 익일까지 중환자실에서 환자관리 후 활력징후와 폐기능에 이상이 없고 출혈이 없다면 일반병실로 옮겨 치료하였다. 술 후 첫날부터 유동식을 시작으로 식이섭취를 허용하였으며 3일 정도까지 수액공급을 유지하다가 4~5일 후부터는 수액공급을 중단하고 고 단백질영양을 경구섭취하도록 했다.

4. 수술 후 추적조사

수술 후 추적조사는 첫 2년간은 매 3개월마다 일반 간기능검사와 종양표지자 검사(CEA & CA19-9) 및 복부 CT 촬영을 하여 재발 및 전이여부를 감시했다. 2년 이후엔 매 3개월마다 종양표지자검사, 매 6개월 마다 CT 촬영, 매 1년 마다 PET 촬영으로 추적 조사하였다. 종양표지자가 점진적으로 상승하거나 영상의학검사상 명백한 재발증양조건이 있으면 재발 혹은 전이로 판단했다. 재발이나 전이 증양조건이 보인 환자들은 고령인 경우 항암화학요법이나 방사선 치료를 하지 않았고 부분적으로 gemcitabine 복합요법으로 치료하였다. 관찰기간 중 추적소실된 예는 없었다.

5. 최종 관찰 시점

수술 후 사망하기까지 관찰을 목표로 하였고 2010년 5월 최종관찰시점까지 생존해있는 경우 수술 후 그 기간까지의 생존기간을 산정하고 센서된 데이터로 처리하였다. 무병생존기간은 이 분석에서 제외하였고 전체 생존기간을 데이터로 이용했다.

Table 1. Patient characteristics and preoperative assessment

Age (yr)	59.4 (±8.2)
Sex	Male : 41/Female : 13
CEA (mean & elevated)	
Mean	53.7 (±160.2) ng/ml
Elevated (≥5 ng/ml)	15/54 (30%)
CA19-9	
Mean	781.2 (±2,302.9) U/ml
Elevated (≥39 U/ml)	27/54 (50.9%)
ICG R ₁₅	8.8 (±4.6) %
Tumor size	6.1 (±3.7) cm
<i>Clonorchis sinensis</i> positive	4/36 (11%)
HBs Ag positive	6/54 (11%)

Table 2. Manifestations of the patients

Symptoms	N (%)
Right upper abdominal pain	29 (60.3)
Dyspepsia	6 (12.5)
Jaundice	2 (4.2)
Nausea & vomiting	1 (2.1)
Abdominal distension	1 (2.1)
Incidental finding	9 (18.8)

6. 통계분석

절제 수술 후 생존에 영향을 미치는 예후인자를 알기 위하여 단변량 및 다변량분석을 하였다. 수술 후 30일 이내 사망은 수술사망으로 분류하였다. 통계분석은 PASW statistics 18.0을 사용하였으며 χ^2 검정 및 student t 검정을 시행했고 수술 후 생존율은 Kaplan-Meier 법에 의한 누적생존율을 구하였다. 생존곡선을 그린 후 생존율의 차이에 대해선 log-rank 검정을 실시했다. 예후인자를 알기 위한 단변량분석 후 의미있는 인자들을 다변량분석을 시행하였고 다변량 회귀분석은 Cox 비례위험 모형을 이용하였다. 그룹 사이의 차이에 대한 유효성은 $p < 0.05$ 일 때 의미있는 것으로 처리했다.

결 과

1. 일반 결과

남자 41예(75.9%) 여자 12예(24.1%)였고 평균연령은 59.4

Table 3. Operative procedures

Operative modality	N (%)
Major resection	43 (79.6)
Extended right hemihepatectomy	1 (1.9)
Right hemihepatectomy	17 (31.5)
Left hemihepatectomy	20 (37.0)
Central bisectionectomy	5 (9.2)
Minor resection	11 (20.4)
Right posterior sectionectomy	2 (3.7)
Right inferior sectionectomy	2 (3.7)
Right anterior sectionectomy	1 (1.9)
Left lateral sectionectomy	2 (3.7)
Segmentectomy	4 (7.4)
Total	54 (100)

Table 4. Postoperative complications

Complication	N (%)
Wound infection	3 (5.6)
Bile leakage	3 (5.6)
Ascites	2 (3.7)
Bleeding	2 (3.7)
Pseudo membranous colitis	2 (3.7)
Intraabdominal abscess	1 (1.9)
Mortality	1 (1.9)
Total	14 (25.9)

세였다. 입원 당시 환자가 호소한 주된 증상과 수술 전 검사결과는 표와 같다(Table 1, 2). B형 간염 항원 양성환자가 6명(11.1%)이었으며 나머지 환자들은 음성이었다. 간흡충(*Clonochis sinensis*) 총란 검사가 가능했던 36예중 4예(11.1%)에서 총란이 발견되었다. 종양표지자 검사에서 CEA가 증가되어

있는 환자는 50명 중 15명(30%), CA 19-9 가 증가되어 있는 환자는 53명중 27명(50.9%)였다. 혈청 빌리루빈 수치가 2 mg/dl 이하면서 ICG R₁₅ 평균치는 8.8%였으며 15% 이상은 2명이었지만 수술 후 비 종양 간조직에 대한 현미경 검사상 간경변증 환자는 없었다.

Table 5. Univariate & multivariate analysis of overall survival by Cox proportional hazard model

Factor	N (%)	Median survival (mo)	p-value		HR (95% CI)
			Univariate	Multivariate	
No. of tumors					
1	41 (76%)	22.4	0.346	0.120	2.718 (0.770~9.599)
≥2	13 (24%)	18.9			
Tumor size				0.757	1.231 (0.329~4.603)
≤5 cm	32 (59%)	—	0.0006		
>5 cm	22 (41%)	14.6			
Gross type					
IG*	10 (19%)	—	0.004	0.627	2.411 (0.146~39.901)
Mixed	8 (14%)	36.3		0.539	3.984 (0.209~75.975)
MF [†]	36 (67%)	15.4		0.358	
Portal vein invasion					
No	47 (87%)	26.9	0.0004	0.110	3.512 (0.753~16.367)
Yes	7 (13%)	9.6			
Differentiation					
Well	10 (18.5%)	—	0.0001	0.003	
Moderate	34 (63%)	22.4		0.097	1.132 (0.080~16.020)
Poor	10 (18.5%)	6.8		0.061	16.263 (0.879~31.065)
Resection margin					
No	46 (85%)	22.4	0.468	0.472	1.847 (0.347~9.819)
Yes	8 (15%)	20.1			
Microvascular invasion					
No	29 (54%)	33.1	0.004	0.878	0.901 (0.236~3.436)
Yes	25 (46%)	10.9			
LN metastasis					
No	44 (81%)	27.3	0.0001	0.016	6.682 (1.420~31.443)
Yes	10 (19%)	5.6			
CEA (ng/ml)					
<5	35 (70%)	27.3	0.028	0.219	2.217 (0.622~7.900)
≥5	15 (30%)	13.8			
CA19-9 (U/ml)					
<39	26 (49%)	33.1	0.069	0.348	1.634 (0.586~4.556)
≥39	27 (51%)	14.7			
Stage (AJCC 7 th edition)					
1	9 (17%)	—	0.0019		
2	20 (37%)	26.9			
3	12 (22%)	13.4			
4a	13 (24%)	7.3			

*IG=intraductal growing; [†]MF=mass forming

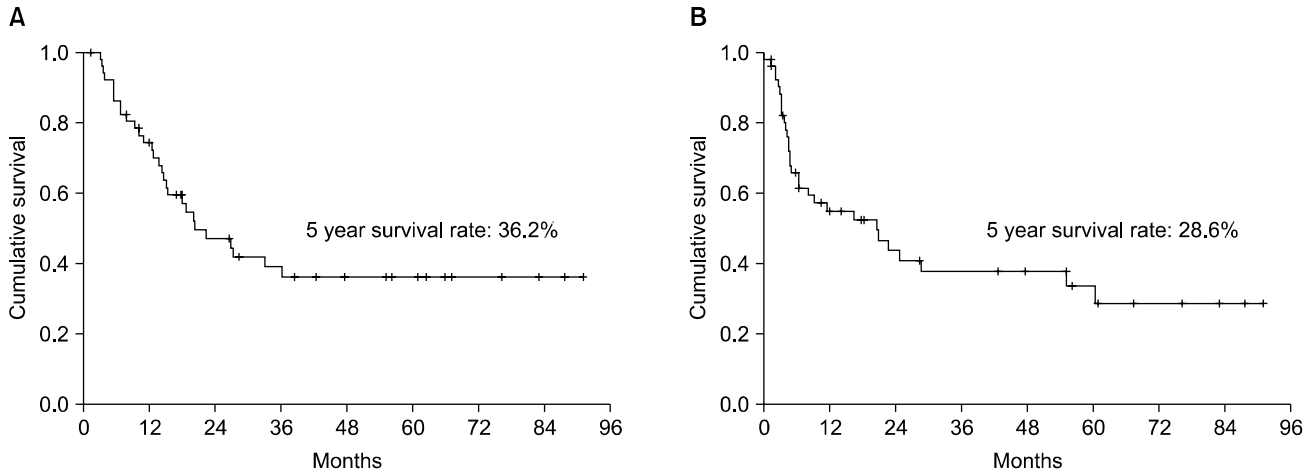


Fig. 1. Overall and disease free survival. (A) Overall survival, (B) Disease free survival.

2. 수술관련 소견

수술범위와 방법은 표와 같았으며 80%에서 대량 간절제수술이었으며 2예에서 간절제 후 담관공장문합술이 필요하였다 (Table 3). 술 후 합병증은 대부분 경한 합병증으로 14예 (25.9%)에서 발생하였고 수술관련 사망은 1예(1.9%)에서 있었으며 간경변증이 있는 환자로서 수술 후 출혈로 인하여 사망하였다(Table 4).

간절제면 혹은 담관 절제경계부 암세포 양성인 경우가 15%였으며 떼어낸 조직의 절제연에 종양이 노출되어 있으면 양성으로 간주하였다. 수술 중 출혈은 평균 630 ml였으며 수혈이 필요한 환자는 8명(14.4%)이었다.

3. 병리조직소견

육안병리소견상 종괴형성형(mass forming)이 36예(67.7%), 관내 성장형 10예(18.5%) 및 종괴형성형과 침윤형 혹은 관내 성장형이 공존하는 경우 8예(14.8%)였다. 종양의 크기, 개수, 혈관침범여부, 분화도, 간 표면 침윤 여부, 림프절 전이, 병기 등에 관하여서는 표로 요약되어 있다(Table 5).

4. 재발 및 재발에 대한 치료

수술 후 재발까지의 재발판정이 다소 어려운 경우가 있었지만 종양표지자가 정상의 3배 이상, CT나 MRI영상 및 PET영상 소견상 두 가지 항목 이상에서 양성소견을 보이면 재발로 보았으며 부분적으로 항암화학요법을 시행하였다.

관찰기간 중 30예(57.7%)에서 재발했으며 31예(57.4%)에

서 사망했다. 가장 흔한 재발 부위는 국소 림프절이었고 수술 후 재발까지의 중앙 생존 기간은 20.6개월이었다. 재발 이후 중앙 생존 기간은 7.3개월이었다.

재발이후 치료는 9명에서 gemcitabine 포함 복합 항암화학요법을 시행했으며, 항암화학요법에 반응하는지는 종양표지자 혈중 수치의 감소나 영상검사에 의하여 종양크기의 감소로 판단했는데 반응이 있는 환자는 없었다.

5. 예후인자

평균 추적기간은 26개월이었으며 중앙 생존기간은 20.2개월이었다. 1년, 3년 및 5년 누적생존율은 74.2%, 39.0% 및 36.2%였고, 1년 3년 및 5년 무병생존율은 54.8%, 37.5% 및 28.6%였다(Fig. 1A, B). 수술 후 예후에 미치는 인자분석은 단변량 및 다변량분석을 통하여 얻었다. 단변량분석결과 표와 같았으며 종양의 크기, 육안소견, 문맥침윤여부, 암세포의 분화도, 미세혈관침윤여부, 림프절 전이, 수술전 혈중 CEA수치 및 CA 19-9수치 등이었다. Cox 비례 위험 모형에 의한 다변량 분석에서는 암세포의 분화도와 림프절 전이여부가 의미있는 예후인자로 나왔다(Table 5).

고 찰

간내 담관암은 태국을 비롯한 동남아시아, 중국, 일본 및 한국 등지에서 발병 빈도가 높고 서양에서는 비교적 낮은 빈도를 보였으나 미국에서 나이보정 빈도조사에서 간내담관암이 인구 10만명당 1975~79년에 0.32명에서 1995~99에는

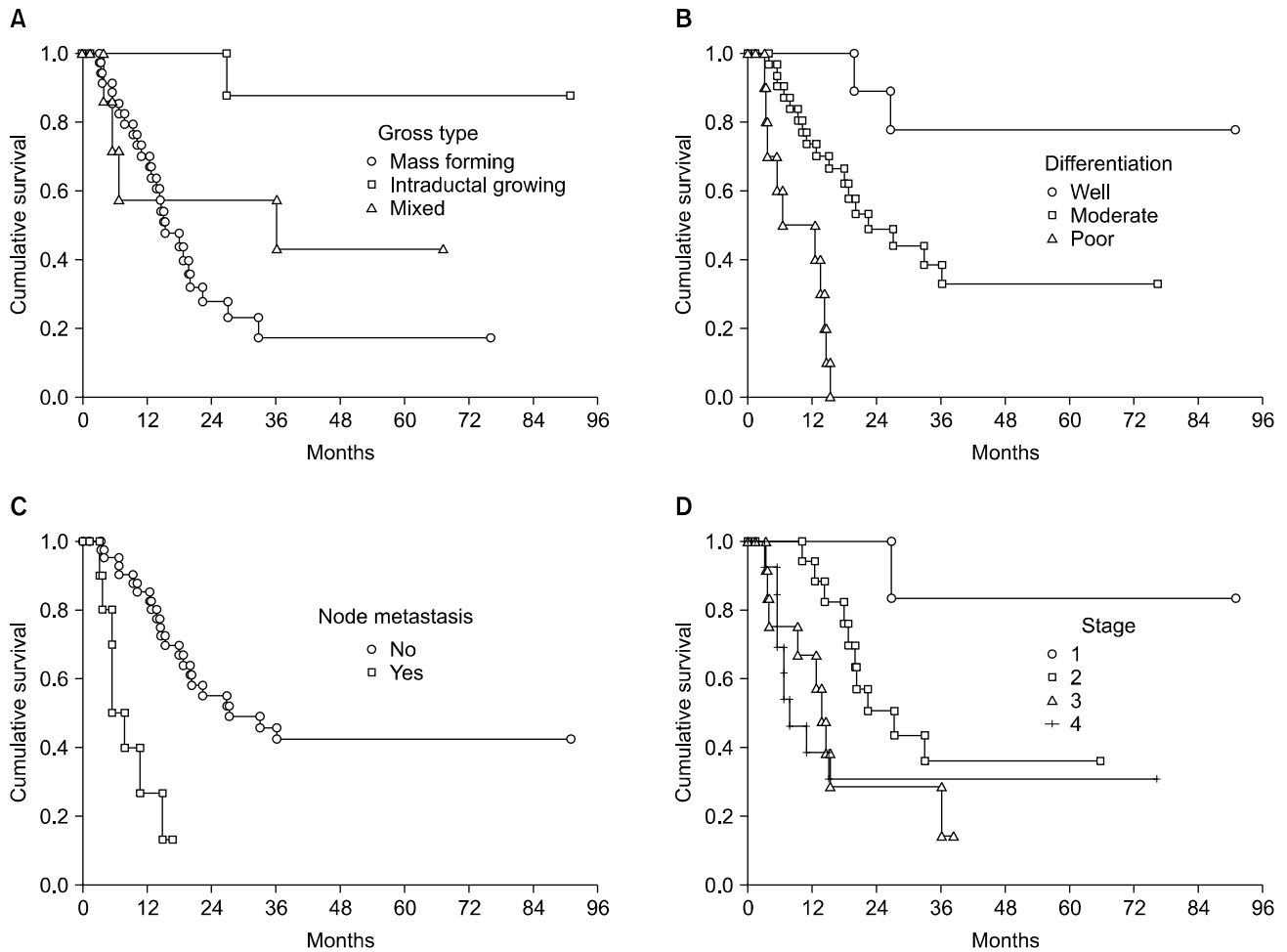


Fig. 2. Cumulative survivals. (A) Survival according to tumor types, mass forming, intraductal and mixed type. (B) Survival according to differentiation, well, moderate and poor. (C) Survival according to lymph node metastasis. (D) Survival according to AJCC staging.

0.85명으로 165% 증가하였으며¹³ 1990~1993에 비해 2003~2006년 두 차례 조사에서 매년 평균 14.2% 증가하여 발생원인에 관심을 모으고 있다.³

간내담관암은 원발성 간암에 속하면서 간세포암과는 다른 병리조직학적, 영상의학적 및 예후의 특성을 가지고 있다. 담관세포암이라하더라도 말초담관세포에서 기원한 담관암과 하부 담관에서 기원한 담관암의 예후도 상당히 다른 양상을 보인다. 근년에 와서 간내 담관암을 포함한 담관암의 자연경과에 대한 깊은 연구들을 통하여 새로운 분류법이 제시되어 왔다. 간문부 담관암에 대한 근치적 절제를 포함하여 해부학적으로 어느 곳에 발생한 종양이든 혈관침윤 등 진행된 병기가 아니라면 절제함으로써 좋은 예후를 얻게 되어 그 결과들을 근거로 새로운 분류를 제안하게 되었다. 1996년 간내담관암, 간문주위

담관암 그리고 간외담관암 등 세가지 형태로 분류하는 것이 소개되었고² 간내 담관암에 대한 병기를 따로 제정할 것을 제안하였으며¹⁴ 암병기 매뉴얼 AJCC 7th 판(2010년)¹⁵에서는 담관암을 간내담관암, 간문주위담관암 및 하부담관암으로 분류하여 간내 담관암이 원발성 간암과는 독립적으로 병기를 취급하게 되었다.¹⁶ 새 분류법에서는 간내 담관암은 원발성 간암이긴 하지만 간세포암과 병기분류를 같이 사용하는데 문제가 있음을 알고 간내담관암의 병기 분류를 간세포암에서 독립시켰고 간세포암과 담관세포암이 섞여 있는 경우 간내담관암으로 분류하였다. 나아가 담관암은 관암 즉 총담관, 간내담관, 및 좌우담관암과 간 실질에 놓여있는 간내 담관암의 두 가지로 나누는 시스템을 제안한 그룹도 있는데⁶ 이것도 질병의 양상과 예후에 대한 면밀한 검토를 거쳐 수용할 필요성도 느껴진다.

본 연구에서도 그 동안의 경험에서 간세포암과 담관세포암이 혼재되어 있는 경우 담관세포암의 특징을 많이 갖는다는 것에 같은 의견을 가지고 있으나 이번 연구에서 간세포암과 담관암이 혼재된 증례들을 포함하지 않았다. 혼재암의 경우 간세포암뿐만 아니라 담관세포암보다도 예후가 나쁘다는 보고도 있기 때문이었다.¹⁷ 간세포암에서 독립된 간내담관암 병기의 T 병기는 종양의 숫자, 혈관침윤, 간의전이의 세가지 기본 요소를 기준삼았는데 이것이 합리적이라고 여겨진다.

간내 담관암은 육안소견상 종괴 형성형, 관내 성장형 및 담관주위 침윤형으로 나누는데 AJCC 7th 판에서는 이를 순수 종괴형성형, 순수 담관침윤형 및 두 가지 병리소견을 동시에 가지고 있는 형의 세 가지로 분류하여 빈도는 각각 60%, 20% 및 20%를 차지한다고 했는데 본 연구에서는 육안형태를 순수 종괴형성형, 순수 관내 성장형 및 종괴형성+담관침윤형으로 분류하였고 각각 67%, 19% 및 14%의 분포를 보였으며 예후도 5년 생존율이 17.4%, 87.5% 및 42.9%로 유의한 차이를 보였다($p=0.0035$). 관내 성장형의 특수형태인 점액 분비형 간내담관암이 관내성장형 10명 중 9명을 차지하였는데 이 중 8명은 실제 5년 이상 살아가고 있어서 5년 생존율 88.9%를 보여주었다. 이것은 채장에서 관내 유두상 점액분비형 선암과 대비된다고 볼 수 있다(Fig. 2).

담관암의 선행요인으로 일차성 경화성 담관염, 간 및 담관 기생충 감염, 간내 결석증, 만성 바이러스성 간염을 드는데 서양인에게서는 일차성 경화성 담관염이 주된 원인이나 동양인에게서는 기생충 감염(*Clonorchis sinensis* & *shistosomiasis*), 바이러스성 간염 및 간내결석 동반 환자가 많다.¹⁸ 최근 한국에서 담관암의 원인인자로서 간흡충(*Clonorchis sinensis*) 감염 역학조사에서는 남성환자의 12%, 여성환자의 6%로 평균 10%의 환자에서 간흡충이 감염되어 있었으며 간흡충에 감염된 사람은 그렇지 않은 사람에 비해 담관암의 발병위험이 4.7배 높은 것으로 조사되어 있다.⁷ B형 간염 항원 양성 환자에서 발병한 간내담관암은 더 젊은 나이에 남성에서 더 많이 발생하고 예후도 나쁜 것으로 보고되었다.¹⁸ 간내담관암은 간내결석환자에서 발생빈도가 높아 간내결석환자의 10%에서 간내담관암이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁹ 간내결석과 동반된 간내담관암은 관내 유두상 선종형태를 잘 띄며 근치적 절제수술을 했을 때 예후가 비교적 양호하다.²⁰ 본 연구에서는 간 디스토마 및 간염항원 보균자가 각각 11.1%를 차지하였고 간내담석증은 3예(5.5%)에서 동반되어 있었다.

간내담관암에 대한 절제수술후 예후인자로 중요한 요소는 보고마다 다소간 차이가 있다. 육안형태,⁸ 림프절 전이,^{3,8} 근치적 절제여부,^{8,21,22} 종양의 크기,³ 종양의 갯수,³ 혈관침윤여부,²³ 수혈여부,⁹ 항암화학요법여부,⁹ 성별,²¹ 병기,²¹ 나이(60세 기준),²¹ CA 19-9 (200 U/ml 기준),²² 절제연 종양 유무(10 mm 여유)²² 등이었는데 본 연구에서는 림프절 전이와 암세포의 분화도가 다변량분석에서 의미있는 예후인자로 나왔다. 여러 보고들에서 공통적으로 가장 많이 언급된 중요 예후인자는 림프절 전이 여부와 근치적 절제여부다. 따라서 종양을 얼마나 조기에 발견하여 절제연에 종양이 남지 않도록 얼마나 근치적 절제가 이루어졌느냐가 가장 중요한 예후인자로 볼 수 있다.

AJCC 7th 판에서는 간세포암에서와 마찬가지로 종양의 크기가 유의한 예후인자로서 영향력은 떨어진다고 기술되어 있으며¹⁵ 본 연구의 다변량분석에서도 종양의 크기는 유의한 예후인자로 나오지 않았다. 본 연구의 단변량 분석에서 여러 가지 요소들이 예후에 영향을 미쳤지만 수술적 근치도(RO)가 예후인자로서의 의미에 관해서는 종양이 절제면에 노출되더라도 남은 조직에 종양이 없다면 예후에 영향을 미치지 않았고 갯수도 영향을 미치지 않았다. 본 연구에서는 종양이 껍질로 싸여 있더라도 절제면에 노출되면 절제면 양성으로 처리를 하였는데 이 경우 절제면 양성이라도 예후가 상당히 좋은 것을 개별추적에서 확인할 수 있었다. 즉 절제면 양성과 음성의 경계가 모호하여 예후에 영향을 미치지 못하였다고 추정할 수 있다.

간내담관암으로 진단받고 절제수술을 하지 않은 환자의 중양생존기간은 3.5개월, 81.5%가 6개월 미만 생존으로 예후가 매우 불량하다.¹⁰ 본 연구에서는 간내담관암에 대한 수술 후 생존율 조사에서 5년 무병 생존율 및 5년 생존율이 각각 28.6% 및 36.2%로 비교적 양호한 결과를 얻었고 대부분의 보고에서도 5년 생존율은 21~39%^{8,21,22}로 절제수술을 하지 않은 환자들에 비하여 절대적으로 양호한 결과를 보여 주었다.

1970년대 말 및 1980년대까지도 간절제를 하지 않은 간의 담관암에 대한 수술 사망률도 11% 및 5%로 상당히 높았지만¹ 본 연구를 포함하여 2000년 이후보고에서는 간내 담관암에 대한 대량 간절제수술이 절대적으로 많아도 수술 사망률 1.4~3.8%로^{8,22,23} 매우 낮은 편이고 합병증도 대부분 사소하기에 적극적인 절제수술로 좋은 예후를 얻을 수 있다. 이는 간세포암과는 달리 비 종양 간세포가 정상간세포이기에 간세포암에 대한 수술보다는 합병증이 발생률이 낮기 때문이다.

간내담관암의 치료는 근치적 수술이 예후에 절대적인 영향

을 미치고 재발했을 때에 간세포암에서는 동맥색전술이나 고주파치료 및 에탄올 주입술 등의 국소치료법으로 비교적 양호한 결과를 얻을 수 있으나 간내담관암의 경우 국소치료수단이 마땅치 않다. 항암화학요법의 사용여부에 따른 생존율을 향상이 있다는 보고⁹가 있긴 하지만 항암화학요법의 효과를 긍정적으로 보여준 데이터는 드물다. 본 연구에서 재발 후 복합항암화학요법(gemcitabine + cisplatin with or without 5-FU)으로 치료한 후 검사한 종양표지자나 영상검사서에서 7명 모두에서 병이 진행되었으며 부작용을 고려하면 재발 이후 항암화학요법제의 사용은 부정적이나 새로운 약제가 소개되고 있어서 더 좋은 결과를 얻기 위하여 잘 고안된 임상시험이 요구된다.

결 론

간내담관암의 예후는 아직 좋지 않으나 조기진단 및 적극적인 근치적 절제수술에 힘입어 꾸준히 향상되어 왔다. 예후인자에 미치는 가장 중요한 요소는 림프절 전이여부와 근치적 절제여부(R0 절제)가 가장 중요한 예후인자로 보고되고 있다. 절제수술을 하지 않거나 할 수 없는 경우에는 마땅한 치료대안이 없고 예후가 극히 나쁘기 때문에 정기 검진 등을 통하여 가능한 조기진단이 이루어질 수 있도록 노력하며 진단된 경우 적극적인 근치적 절제수술을 함으로서 더 나은 치료결과를 기대할 수 있다.

참 고 문 헌

1. Tompkins RK, Saunders K, Roslyn JJ, Longmire WP Jr. *Changing patterns in diagnosis and management of bile duct cancer. Ann Surg 1990;211:614-620.*
2. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. *Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. Ann Surg 1996;224:463-473.*
3. Endo I, Gonen M, Yopp AC, et al. *Intrahepatic cholangiocarcinoma: rising frequency, improved survival, and determinants of outcome after resection. Ann Surg 2008;248:84-96.*
4. Lee HS, You JH, Nah YW. *Peripheral cholangiocarcinoma. J Korean Surg Soc 1997;52:363-370.*
5. Yeh CN, Jan YY, Yeh TS, Hwang TL, Chen MF. *Hepatic resection of the intrahepatic papillary type of peripheral cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2004;11:606-611.*
6. Blechacz BR, Sanchez W, Gores GJ. *A conceptual proposal for staging ductal cholangiocarcinoma. Curr Opin Gastroenterol 2009;25:238-239.*
7. Shin HR, Oh JK, Lim MK, et al. *Descriptive epidemiology of cholangiocarcinoma and clonorchiasis in Korea. J Korean Med Sci 2010;25:1011-1016.*

8. Song GW, Lee SG, Lee YJ, et al. *Analysis of survival and factors affecting the survival after surgical resection of peripheral cholangiocarcinoma: 318 cases in single institute. Korean J Hepatol 2007;13:208-221.*
9. Ercolani G, Vetrone G, Grazi GL, et al. *Intrahepatic cholangiocarcinoma: primary liver resection and aggressive multimodal treatment of recurrence significantly prolong survival. Ann Surg 2010;252:107-114.*
10. Eun JR, Jang BI, Lee JY, et al. *Clinical characteristics of intrahepatic cholangiocarcinoma and prognostic factors in patients who received non-surgical treatment. Korean J Gastroenterol 2009;54:227-234.*
11. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. *Criteria for safe hepatic resection. Am J Surg 1995;169:589-594.*
12. Lee SY, Kang KJ, Kim YH, et al. *Outcomes of hepatic resection using intermittent hepatic vascular inflow occlusion with low central venous pressure. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2004;8:98-104.*
13. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. *Cholangiocarcinoma. Lancet 2005;366:1303-1314.*
14. Nathan H, Aloia TA, Vauthey JN, et al. *A proposed staging system for intrahepatic cholangiocarcinoma. Ann Surg Oncol 2009;16:14-22.*
15. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *Intrahepatic bile ducts. AJCC cancer staging manual (7th ed) 2010:201-205.*
16. Edge SB, Compton CC. *The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Ann Surg Oncol 2010;17:1471-1474.*
17. Lee JH, Chung GE, Yu SJ, et al. *Long-term prognosis of combined hepatocellular and cholangiocarcinoma after curative resection comparison with hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. J Clin Gastroenterol 2010. [Epub ahead of print].*
18. Zhou H, Wang H, Zhou D, et al. *Hepatitis B virus-associated intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatocellular carcinoma may hold common disease process for carcinogenesis. Eur J Cancer 2010;46:1056-1061.*
19. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K, Hamba H. *Hepatolithiasis associated with cholangiocarcinoma. World J Surg 1995;19:637-641.*
20. Suh KS, Roh HR, Koh YT, Lee KU, Park YH, Kim SW. *Clinicopathologic features of the intrahepatic growth type of peripheral cholangiocarcinoma. Hepatology 2000;31:12-17.*
21. Lang H, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. *Operations for intrahepatic cholangiocarcinoma: single-institution experience of 158 patients. J Am Coll Surg 2009;208:218-228.*
22. Cho SY, Park SJ, Kim SH, et al. *Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection. Ann Surg Oncol 2010;17:1823-1830.*
23. Guglielmi A, Ruzzenente A, Campagnaro T, et al. *Intrahepatic cholangiocarcinoma: prognostic factors after surgical resection. World J Surg 2009;33:1247-1254.*