

간내담관암종의 임상 특징과 외과 절제를 시행하지 않은 환자들의 예후인자

영남대학교 의과대학 내과학교실

은종렬 · 장병익 · 이준영 · 김경옥 · 이시형 · 김태년 · 이현주

Clinical Characteristics of Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Prognostic Factors in Patients Who Received Non-surgical Treatment

Jong Ryul Eun, M.D., Byung Ik Jang, M.D., Jun Young Lee, M.D., Kyung Ok Kim, M.D.,
Si Hyung Lee, M.D., Tae Nyeun Kim M.D., and Heon Ju Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Background/Aims: This study was conducted to analyze the prognostic factors in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) who did not receive surgery. **Methods:** Between August 1997 and November 2007, the medical records of 175 patients (mean age; 66 years, male/female 126/49), who were diagnosed as ICC, were reviewed retrospectively. **Results:** Clonorchiasis and hepatolithiasis was found in 14.9%, and 6.3% of all patients, and no risk factors were identified in 77.8% of them. Surgical resection was performed in 29.1% (51 patients), chemotherapy +/- radiotherapy in 12.6% (22 patients), and palliative therapy in 58.3% (102 patients). The proportion of patients with stage I was 23.4% (41 patients). The prognostic factors in patients who did not receive surgery were alkaline phosphatase (ALP) and bilirubin levels by univariate and multivariate analysis. The median survival of patients with normal ALP and bilirubin levels was six months, whereas only one month in patients with elevated ALP and bilirubin levels ($p < 0.001$). Tumor characteristics of patients with elevated bilirubin and ALP levels were infiltrative tumor, bile duct involvement, and very huge tumor. **Conclusions:** The prognostic factors of ICC in patients who did not receive surgery were ALP and bilirubin levels, but not lymph node metastasis. (Korean J Gastroenterol 2009;54:227-234)

Key Words: Intrahepatic cholangiocarcinoma; Prognostic factor; Survival; Bilirubin; Alkaline phosphatase

서 론

간내담관암종은 2차분지 이상의 말초 간내담관에서 기인하는 원발 간암으로 전체 원발 간암의 약 5-10%를 차지한다.¹⁻³ 근치 절제만이 환자의 생존을 향상시킬 수 있는 유일

한 방법이며, 이외의 항암화학요법 혹은 방사선 치료는 큰 효과를 기대하기 어렵다.^{4,6} 그러나 안타깝게도 간내담관암종의 절제율은 1990년대 들어 조금씩 향상되고는 있지만 여전히 30-50% 정도로 낮은 편이다.^{7,8} 연구에 따라서는 절제율을 60-70%로 보고하기도 하지만 이는 수술을 받은 환자

접수: 2009년 7월 15일, 승인: 2009년 7월 28일
연락처: 장병익, 705-717, 대구시 남구 대명 5동 317-1번지
영남대학교 의과대학 내과학교실
Tel: (053) 620-3830, Fax: (053) 654-8386
E-mail: jbi@med.yu.ac.kr

* 이 논문은 2008년도 재단법인 천마의학연구재단 지원에 의하여 이루어졌음.

Correspondence to: Byung Ik Jang, M.D.
Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, 317-1, Daemyeong 5-dong, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea
Tel: +82-53-620-3830, Fax: +82-53-654-8386
E-mail: jbi@med.yu.ac.kr

가운데 근치 혹은 비근치 절제 수술을 받은 환자를 의미한다.^{9,10,11} 절제율이 낮은 이유로는 첫째, 초기에는 증상이 없거나 비특이 증상만 있어 증상이 발생할 때는 이미 진행된 경우가 많고, 둘째, 문맥체계를 통한 간내전이 뿐만 아니라 림프절전이, 혈행성 원격전이가 흔히 나타나기 때문이다.¹² 또한 이러한 점이 수술 후 흔히 재발하는 원인이 된다.⁹

간내담관암종과 관련한 연구는 수술절제 후 성적, 생존율 및 예후와 관련된 인자를 중심으로 이루어져 왔다.^{9-11,13-20} 연구결과들을 정리하면, 근치 간절제가 장기생존에 필수적이고, 비근치 절제가 되었거나 수술을 받지 못한 경우는 예후가 불량하였으며, 림프절 전이 여부가 수술 후 환자의 예후에 중요하였다.

그러나, 수술을 받지 못한 간내담관암종 환자들의 예후와 예후인자에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 그러므로 저자들은 수술을 시행하지 않은 간내담관암종 환자들의 예후를 세밀히 분석함으로써 간내담관암종을 더욱 효과적으로 치료할 수 있는 기본 자료를 마련하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1997년 8월부터 2007년 11월까지 영남대학교병원에서 전산화단층촬영, 자기공명영상, 혈관조영술, 간 생검 및 외과적 절제를 통하여 간내담관암종으로 진단된 175명의 의무기록, 진단검사기록 및 영상기록을 후향 분석하였다. 이 가운데 수술을 시행한 환자는 51명, 수술을 시행하지 않은 환자는 124명이었는데, 전체 175명을 대상으로 간내담관암종의 임상 특징을, 수술을 시행하지 않은 환자들을 대상으로 생존과 관련한 예후인자를 조사하였다. 수술을 받지 않은 환자들 124명 가운데 82명(66.1%)은 종양의 조직 생검 및 면역화학염색을 통해 간내담관암종으로 진단되었고, 나머지 42명(33.9%)은 전산화단층촬영을 포함한 영상검사로 진단되었는데, 전이암이나 간세포암종과 구별이 되지 않는 경우에는 제외하였다.

2. 방법

진단 당시의 나이, 성별, 위험인자, 증상, 검사실 소견과 같은 임상 특징을 확인하였고, 종양과 관련한 사항으로 진단 당시의 병기분포, 종양의 특징, 전이 여부, 절제율을 조사하며, 마지막으로 수술을 받지 못한 환자들에서 생존율 및 생존율에 영향을 미치는 인자를 조사하였다. 생존확인은 2009년 1월을 기준으로 하였다.

병기는 Okabayashi 등이 제안한 병기분류법²¹을 따라 분석하였는데, 술 전 영상검사를 기준으로 단일 종괴이면서 혈관

침범이 없는 경우를 I기, 단일 종괴이면서 혈관침범이 있는 경우를 II기, 다발성 종괴인 경우를 IIIA기, 주변림프절전이가 있는 경우를 IIIB기, 원격전이가 있으면 IV기로 하였다.

항암화학요법의 경우에는 FAM (5-FU, adriamycin, mitomycin), Gemcitabine + UFT-E 등이 사용되었는데, 치료횟수가 1-2차례에 불과하였고, 약제가 통일되지 않아 비수술군으로 포함하여 분석하였고, 이번 연구에서 항암화학요법의 효과는 분석하지 않았다.

3. 통계분석

SPSS 13.0 (SPSS inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 연구에서 얻어진 결과는 연속변수의 경우 독립표본 t-검정을 이용하여 평균 표준편차로 표시하였고, 명목변수의 경우는 카이제곱 검정을 이용하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier법으로 누적생존율을 구하였고, 유의성검정은 log-rank test로 하였다. 예후인자의 다변량 분석은 Cox 회귀모형을 이용하였고, 각 통계의 유의수준 p값은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. 대상환자들의 임상 특성

총 175명의 간내담관암종 환자를 대상으로 임상 특징을 분석하였다. 진단 당시의 평균 나이는 66.0세, 남자가 72% (126명)였고, 60세 이상이 135명(77.1%)이었다. 진단방법으로 간 생검 혹은 수술절제로 병리진단이 된 경우가 133명(76.0%)이었고, 42명(24.0%)은 전산화단층촬영 등 영상진단으로 이루어졌다. 동반된 위험인자로 간흡충증 14.9% (26명), 간내담석 6.3% (11명), 유두종증 1.1% (2명) 등이었고, 위험인자를 찾을 수 없는 경우가 77.7% (136명)였다. 증상으로는 우상복부 통증이 52.0% (91명)로 가장 많았고, 비특이 소화기증상 12.6% (22명), 황달 10.3% (18명), 체중감소 4.6% (8명), 종괴 촉지가 3.4% (6명)였으며, 증상이 없었던 경우가 25.1% (44명)였다.

검사실 소견으로 총 빌리루빈이 2 mg/dL 이상 증가된 경우는 14.9% (26명)였고, ALP가 300 U/L 이상 증가된 경우는 58.3% (102명)였으며, CA19-9가 37 u/mL 이상 증가된 경우는 57.1% (100명)였다.

치료방법으로 외과 절제가 29.1% (51명)에서 시행되었고, 항암화학치료 12.6% (22명, 2명은 방사선치료 병합), 보존치료는 58.3% (102명)에서 시행되었다. 추적관찰기간은 평균 9.4 ± 17.2 개월(중앙값; 5.0개월, 범위; 0-122개월)이었다(Table 1).

Table 1. Baseline Clinical Characteristics

Clinical factors	Surgical treatment (n=51)	Non-surgical treatment (n=124)	p-value
Gender, male, n (%)	31 (60.8)	95 (76.6)	0.034
Age, years			
≤39, n (%)	1 (2.0)	0	
40-49, n (%)	0	9 (7.3)	
50-59, n (%)	9 (17.6)	21 (16.9)	0.083
60-69, n (%)	24 (47.1)	45 (36.3)	
70-79, n (%)	16 (31.4)	38 (30.6)	
≥80, n (%)	1 (2.0)	11 (8.9)	
Age, years (range)	64.5±7.9 (37-83)	66.5±10.0 (44-86)	0.024*
Risk factors, n (%)			
Clonorchiasis	11 (21.6)	15 (12.1)	
IHD stone	5 (9.8)	6 (4.8)	
HCV	0	3 (2.4)	NS
Smoking	6 (11.8)	17 (13.7)	
Papillomatosis	2 (3.9)	0	
Symptoms, n (%)			
Abdominal pain	22 (43.1)	69 (55.6)	
Jaundice	2 (3.9)	16 (1.3)	
Palpable mass	1 (1.7)	5 (4.0)	NS
Weight loss	1 (1.7)	7 (5.6)	
Dyspepsia or nausea	4 (7.8)	18 (1.5)	
Asymptomatic	22 (43.1)	22 (1.8)	
Laboratory findings			
Total bilirubin, mg/dL	1.2±1.9	2.4±4.5	NS*
≥2.0, n (%)	4 (7.8)	20 (15.6)	NS
ALP, U/L	340.6±193.6	567.0±450.2	0.001*
≥300, n (%)	21 (41.2)	81 (65.3)	0.005
CA 19-9, u/mL	1,314.0±3,052.1	3,879.4±15,282.7	NS*
≥37, n (%)	26 (51.0)	74 (59.7)	
<37	18 (35.3)	24 (19.4)	NS
NA	7 (13.7)	26 (21.0)	
Diagnostic modalities, n (%)			
CT	51 (100)	124 (100)	NS
MRI	5 (9.8)	9 (7.3)	NS
Angiography	6 (11.8)	11 (8.9)	NS
Biopsy	17 (33.3)	82 (66.1)	0.001
Median duration of F/U, mo (range)	9.0 (0-122)	3.5 (0-31)	<0.001*

ALP, alkaline phosphatase; CT, computed tomography; F/U, follow-up; HCV, hepatitis C virus; IHD, intrahepatic duct; MRI, magnetic resonance image; NA, not available; NS, non-specific.

The values were expressed mean±standard deviation.

These are analyzed by chi-square test and *Student's *t*-test.

2. 진단 당시 병기와 종양의 특성

단일종괴가 85.8% (145명)로 가장 많았고, 크기는 평균 6.8±3.2 cm (범위; 1.0-19.0)였다.

2 cm 미만은 5.1% (9명)였고, 2 cm 이상 5 cm 미만이 29.7% (52명), 5 cm 초과가 62.9% (110명)였으며 크기를 측정할 수 없는 침윤형이 4명(2.3%)이었다. 병기는 I기가 23.4% (41명), II기 7.4% (13명), III_A기 1.7% (3명), III_B기

40.6% (77명), IV기 26.9% (47명)였다. 영상검사에서 림프절 전이가 확인된 경우가 58.9% (103명)였고, 원격전이는 26.9% (47명)에서 있었다. 원격전이 부위는 폐 8.6% (15명), 복막과종 6.9% (12명), 뼈 6.3% (11명), 부신 4.6% (8명), 뇌 2명(1.1%) 등이었다(Table 2).

3. 외과 절제를 받지 않은 환자들의 예후

간내담관암종으로 진단받은 후 수술을 받지 못한 환자들

Table 2. Tumor Characteristics

Characteristics	Surgical treatment (n=51)	Non-surgical treatment (n=124)	p-value
Location, n (%)			
Right	23 (45.1)	76 (61.3)	0.003
Left	25 (49.0)	29 (23.4)	
Both	3 (5.9)	19 (15.3)	
Number			
One	47 (92.2)	98 (79.0)	0.076
Two	2 (3.9)	5 (4.0)	
Three	1 (2.0)	16 (12.9)	
Uncountable	1 (2.0)	5 (4.0)	
Size, cm, n (%)			
≤2.0	6 (11.8)	3 (2.4)	0.006
2.1-5.0	20 (39.2)	32 (25.8)	
5.1-10.0	22 (43.1)	69 (55.6)	
≥10.1	2 (3.9)	17 (13.7)	
Unmeasurable (infiltrating tumor)	1 (2.0)	3 (2.4)	
Size, cm (range)	5.4±2.7	7.4±3.3	<0.001*
Stage, n (%)			
I	20 (39.2)	21 (16.9)	<0.001
II	10 (19.6)	3 (2.4)	
III _A	0	3 (2.4)	
III _B	16 (31.4)	55 (44.4)	
IV	5 (9.8)	42 (33.9)	
LN metastasis, n (%)	17 (33.3)	86 (69.4)	<0.001
Distant metastasis, n (%)	5 (9.8)	42 (33.9)	0.001
Lung	1	14	
Bone	0	11	
Peritoneal cavity	1	11	
Adrenal	3	5	
Brain	0	2	
Others	1	4	

LN, lymph node.

The values were expressed mean±standard deviation.

These are analyzed by chi-square test and *Student's *t*-test.

은 70.9% (124명)였고, 중앙생존기간 3.5개월(범위 0-31)이었으며, 81.5%가 6개월 미만 생존하였다. 임상변수에 따른 생존율의 차이가 있는지를 확인해 보았는데, 단변량 분석에서 성별, 나이, 병기, 림프절 전이 여부, CA19-9 수치는 예후와 관련이 없었고, ALP와 빌리루빈 수치가 생존과 관련이 있었다(각각 $p<0.001$, $p=0.034$) (Table 3) (Fig. 1). Cox 회귀모형으로 다변량 분석을 하였을 때도 ALP와 빌리루빈 수치가 생존과 관련이 있었다(각각 $p=0.001$, $p=0.048$) (Table 4). ALP가 300 U/L 이상이고 빌리루빈이 2 mg/dL 이상인 경우의 중앙생존기간은 1.0개월(범위 0-5)이었고, ALP가 300 U/L 미만이고, 빌리루빈이 2.0 mg/dL 미만인 경우 중앙생존기간은 6.0개월(범위 0-31개월)이었다($p<0.001$).

Table 3. Prognostic Factors in Patients Who Received Non-surgical Treatment by Univariate Analysis

Clinical factors	Survival (months)	p-value
Gender		
Male (n=95)	4.2±3.9	0.309
Female (n=29)	5.2±6.0	
Age, years		
<60 (n=30)	3.9±3.4	0.434
≥60 (n=94)	4.6±4.8	
Stage		
I (n=21)	6.0±7.5	0.272*
II (n=3)	7.7±3.2	
III _A (n=3)	2.7±1.2	
III _B (n=55)	4.0±3.9	
IV (n=42)	4.1±3.1	
Size		
<5 cm (n=25)	5.8±7.2	0.109
≥5 cm (n=96)	4.1±3.5	
LN metastasis		
Yes (n=87)	4.0±3.7	0.114
No (n=37)	5.4±5.9	
CA 19-9, U/mL		
<37 (n=24)	5.5±6.3	0.127
≥37 (n=74)	4.0±3.4	
Total bilirubin, mg/dL		
<2.0 (n=99)	4.7±4.6	0.034
≥2.0 (n=20)	2.4±3.0	
ALP, U/L		
<300 (n=38)	6.7±5.9	<0.001
≥300 (n=81)	3.2±3.0	

ALP, alkaline phosphatase; LN, lymph node.

The values were expressed mean±standard deviation.

These are analyzed by Student's *t*-test and *one-way ANOVA.

병리학적으로 진단된 82명의 환자를 대상으로 별도로 분석하였을 때에도 결과는 동일하였는데, 단변량 분석에서 ALP, 빌리루빈 수치가 생존과 관련이 있었고(각각 $p=0.001$, $p=0.019$), 다변량 분석에서도 ALP와 빌리루빈이 생존과 관련이 있었다(각각 $p=0.037$, $p=0.007$).

병기가 I기이면서 수술을 받지 못한 환자는 모두 21명 (16.9%)이었는데, 이들의 평균 나이는 70.1±10.0세(중앙나이 70세)로 대부분 고령과 기저질환을 이유로 보호자가 수술을 거부하여 보존치료를 시행하였는데, 이들의 평균생존기간은 6.0±7.5개월(중앙생존기간 4.0개월)이었다.

고 찰

간세포암종은 많은 치료법이 있어 외과적 절제 이외에도 근치가 가능하고, 비록 근치가 되지 않더라도 다양한 치료법으로 생존 향상을 기대할 수 있다.^{22,23} 그리고 최근에는

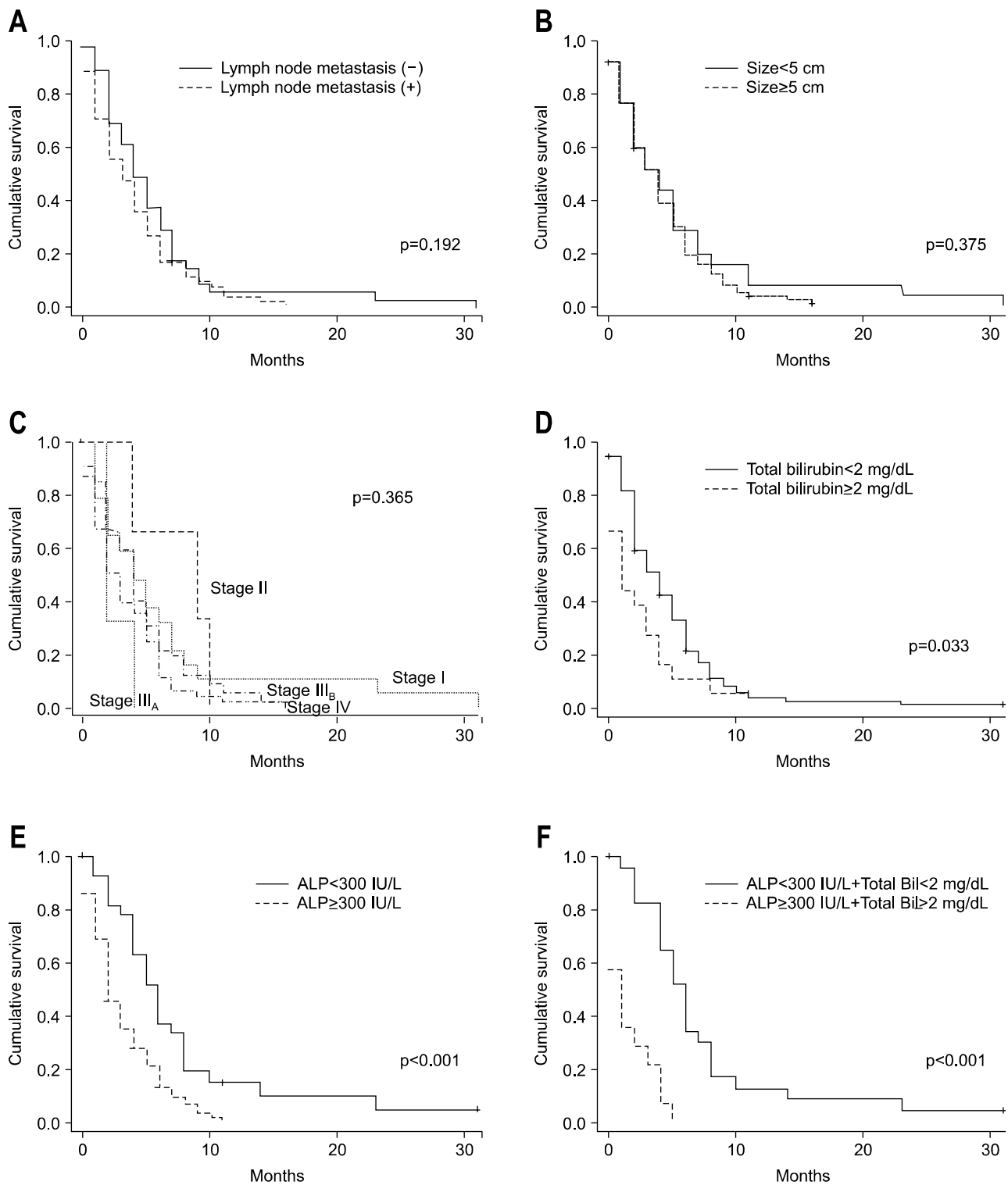


Fig. 1. Comparison of survival rate according to clinical variables; lymph node metastasis (A), tumor size (B), stages (C), bilirubin level (D), ALP level (E), and bilirubin plus ALP levels (F).

표적치료제까지 도입되어 간세포암종의 치료는 나날이 발전하고 있다.²⁴ 그러나 안타깝게도 간내담관암종에서 완치를 기대할 수 있는 치료는 외과 절제가 유일하고 이외의 효

과적인 치료는 없는 실정이지만 외과 절제를 받는 비율은 낮은 편이다. 진단 당시에 종양이 이미 진행되어 외과 절제의 적응이 되지 않는 경우가 주 이유일겠지만, 일부는 진단

Table 4. Prognostic Factors in Patients Who Received Non-surgical Treatment by Multivariate Analysis

	Odd ratio	95% CI	p-value
ALP, U/L			
<300	1		
≥300	2.131	1.344-3.378	0.001
Total bilirubin, mg/dL			
<2.0	1		
≥2.0	1.813	1.006-3.268	0.048
Stage			
I	1		
II, III, IV	0.892	0.390-2.042	0.788
Tumor size, cm			
<5	1		
≥5	1.160	0.390-2.042	0.599
CA 19-9, U/mL			
<37	1		
≥37	0.692	0.417-1.149	0.155
LN metastasis			
No	1		
Yes	1.265	0.698-2.541	0.384

ALP, alkaline phosphatase; LN, lymph node.

These are analyzed by Cox regression hazard model.

당시 고령으로 수술을 수행하기에 제한이 되는 기저질환이 동반되거나, 이를 이유로 환자나 보호자가 수술을 거부함으로써 종양은 절제 가능하더라도 적극적으로 수술을 받지 않는 것이 한 이유가 될 수 있다. 본원에서 수술을 받지 않은 124명의 평균 연령은 66.5세였고, I기로 외과 절제를 시도해 볼 수 있으나 수술을 받지 않은 환자들은 21명(16.9%)이었다.

본원에서 I기에 수술을 받은 경우 95%에서 근치절제가 이루어졌고, 이들의 중앙생존기간은 36개월이었다(미발표 자료). 반대로 I기이면서 수술을 받지 않은 환자들의 중앙생존기간은 4개월로 매우 불량하였다. 수술을 받은 환자들의 전신상태가 양호하였을 가능성이 있어 직접 비교할 수는 없지만, 이는 다른 연구들과 유사하여 근치절제가 장기생존을 보장하고, I기에서는 근치절제 가능성이 매우 높으므로 I기로 진단된 환자들에서는 적극적으로 수술절제를 고려해야 함을 시사한다. 그러나 안타깝게도 I기로 진단된 환자들은 전체 간내담관암종 환자들의 23.4%에 불과하였고, 나머지 76.6%는 II기 이상 진행된 상태로 진단되었다.

간내담관암종은 이처럼 조기진단율이 낮고 진단 당시에 이미 진행된 경우가 많은데, 그 이유로 초기에는 뚜렷한 증상이 없어 증상이 생긴 경우는 이미 수술이 불가능할 정도로 진행된 경우가 많고, 간내전이, 림프절 전이 및 혈행전이가 흔하기 때문이다.¹² 또 하나 간내담관암종의 조기진단율이 낮은 이유로 간세포암종과는 달리 특정 고위험인자를 가

진 경우가 적어 위험인자를 중심으로 한 조기선별프로그램이 큰 효용이 없기 때문이다.⁷ 이번 연구에서도 간흡충증, 간내담석, 담관유두종증에서만 인과관계를 추정할 수 있었을 뿐, 나머지 78%에서는 원인을 찾을 수 없었다. 그러므로 특정 고위험인자를 대상으로 한 선별프로그램으로는 전체 간내담관암종의 예후를 향상시키는 데 한계가 있다. 그러므로 간내담관암종의 예후를 향상시키기 위해서는 조기진단을 위한 선별프로그램에 대한 제고가 필요하다. 현재 우리나라는 5대 암검진 프로그램이 운영되고 있는데 여기에는 위암, 대장암, 간암, 유방암, 자궁경부암이 있다. 간암은 간세포암에 초점을 맞춘 것으로 간내담관암종에 대해서는 선별프로그램이 마련되어 있지 않다.²⁵ 이번 연구에서 진단 당시의 평균 연령은 66세였고, 77%가 60세 이상이었으며, 대부분은 특정 위험인자를 찾을 수 없었다. 그러므로 특정 고위험군을 대상으로 한 선별프로그램은 간내담관암종의 전체 예후를 향상시키는 데 큰 도움이 되지 않을 것으로 생각하고, 연령을 기준으로 한 선별프로그램이 마련되어야 할 것으로 생각한다. 다만, 대상 연령군, 검사의 종류 그리고 검사의 시간간격 등에 대해서는 비용-효과 연구가 더 필요할 것으로 생각한다.

저자들은 외과 절제를 받지 않은 환자들에서 생존과 관련한 예후인자를 분석하였는데, 단변량 및 다변량 분석에서 ALP와 빌리루빈이 생존과 관련한 예후인자였고, 외과적 절제 환자에서 알려진 림프절 전이 여부는 예후와 관련이 없었다. ALP와 빌리루빈이 정상인 경우의 중앙생존기간은 6개월이었는데 반해, ALP와 빌리루빈이 증가된 경우의 중앙생존기간은 1개월에 불과하였다. 다른 보고에서 근치수술을 시행하지 못한 경우 대개 2년 이내에 사망한다고 하면서 구체적인 생존기간을 제시하지 않았는데, 우리는 기존에 알려진 것보다 훨씬 더 불량한 예후를 확인하였다.^{7,17}

ALP와 빌리루빈은 간내에 침윤 질환이 있거나 담관이 폐쇄된 경우에 증가하므로 ALP와 빌리루빈의 증가는 암종의 진행을 의미한다. 실제로 이번 연구에서 ALP와 빌리루빈이 증가된 환자들은 경계가 불분명한 침윤 형태를 보이거나, 말초담관이 확장되거나 또는 종양의 크기가 매우 큰 경우가 많았고, ALP와 빌리루빈이 정상인 환자들은 증가된 환자들에 비해 상대적으로 종양의 크기가 작고, 침윤형보다는 종괴형인 경우가 많았다.

간내담관암종을 가진 환자는 결국 암종의 진행으로 사망에 이르게 되는데, 예상 생존기간에 대한 객관적인 지표는 부족하다. 처음 진단 시에 ALP와 빌리루빈이 증가된 경우에는 여명이 매우 짧음을 예상할 수 있고, 또 진단 당시에는 ALP와 빌리루빈이 정상인 환자가 보존치료를 하던 중에 암종의 진행과 함께 ALP와 빌리루빈이 증가된다면 이 역시 향후 환자의 여명을 예상할 수 있다. 이 결과는 보존치료를

하는 환자를 진료함에 있어 치료방침과 환자의 경과를 예측하는 데 도움을 줄 것으로 생각한다.

외과 절제를 한 환자들에서는 림프절 전이 여부가 예후에 중요한 것으로 보고되었지만, 외과 절제를 시행하지 않은 환자들에서는 예후와 관련이 없었다. 이는 외과 절제 후에는 암종의 재발 여부가 장기 예후를 결정하는 관건이므로 림프절 전이 여부가 중요하지만, 보존치료를 하는 환자에서는 림프절 전이보다는 간 내에 존재하는 원발 암종의 진행이 생존을 직접 결정하기 때문으로 생각된다.

이번 연구에서 조직 진단이 되지 않은 환자가 일부 포함되었지만, 조직 진단이 되지 않았다 하더라도 전형적인 간내담관암종의 소견을 보인 환자를 포함하였으므로 진단 오류로 인한 비틀림이 초래되었을 가능성은 낮다고 생각한다. 오히려 단일기관에서 비교적 일관되게 진료가 이루어짐으로써 간내담관암종이 진단된 후 수술을 받는 환자의 빈도가 29.1%에 불과하다는 수치는 비교적 신뢰할 만하다고 생각하며, 이 수치는 외과 절제율을 높이기 위해 향후 많은 노력이 필요함을 시사한다. 그리고 조직 진단이 된 82명의 환자를 별도로 분석하였을 때에도 예후인자는 ALP와 빌리루빈 수치임을 다시 한번 확인하였다.

이번 연구에서는 TNM 병기가 아닌 Okabayashi 등²¹이 제안한 병기분류법을 이용하였는데, TNM staging을 위해서는 수술 후 병리결과가 필요하므로 이번 연구에 이용하기는 어려웠다. 그 대안으로 Okabayashi 등이 제안한 병기를 이용하였는데, Okabayashi 병기는 간단하여 영상검사로 쉽게 이용할 수 있는 장점이 있었고, 수술 환자를 분석하였을 때에도 병기에 따른 생존율의 차이가 뚜렷하였고 예후를 잘 예측할 수 있었다(미발표 자료).

요약하면, 외과 절제를 받지 않은 환자들에서 림프절 전이 유무는 예후와 관련이 없었고, ALP와 빌리루빈 수치가 중요한 예후인자였다. 간내담관암종을 가진 환자를 보존치료할 때 ALP와 빌리루빈 수치는 환자의 향후 경과를 예측하는 데 도움을 줄 것으로 생각한다.

요 약

목적: 외과적 절제를 시행한 환자에서는 근치절제 여부와 림프절 전이 여부가 예후에 중요하다. 그러나 외과 절제를 시행하지 않은 간내담관암종 환자들의 예후인자에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. **방법:** 1997년 8월부터 2007년 11월까지 영남대학교병원에서 간내담관암종으로 진단된 175명(평균 66.0세, 남/여 126/49)을 대상으로 의무기록, 진단검사기록 및 영상기록을 후향 검토하였다. **결과:** 증상으로는 우상복부 통증 52.0% (91명), 비특이 소화기증상 12.6% (22명), 황달 10.3% (18명) 등이었고, 증상이 없는 경우가 25.1%

(44명)였다. 동반된 위험인자로 간흡충증 14.9% (26명), 간내담석 6.3% (11명) 등이 있었으나 위험인자를 찾을 수 없는 경우가 77.7% (136명)였다. 진단 후 29.1% (51명)가 외과 절제를 받았고, 12.6% (22명)는 항암화학요법/방사선치료를 받았으며, 58.3% (102명)는 보존치료를 받았다. 수술을 받지 못한 환자들의 81.5%가 6개월 미만 생존하였다. 단변량 및 다변량 분석에서 ALP와 빌리루빈이 예후와 관련이 있었고, 성별, 나이, 병기, 림프절 전이 여부, CA19-9는 예후와 관련이 없었다. ALP와 빌리루빈이 정상인 경우의 중앙생존기간은 6개월인데 반해 ALP와 빌리루빈이 증가된 경우는 중앙생존기간이 1개월에 불과하였다($p < 0.001$). ALP와 빌리루빈이 증가된 환자들은 암종이 광범위하게 침윤하거나 담관을 침범하거나 또는 암종의 크기가 매우 큰 상태였다. **결론:** 외과 절제를 받지 않은 환자들에서 림프절 전이 유무는 예후와 관련이 없었고, ALP와 빌리루빈이 중요한 예후인자였다. 간내담관암종을 가진 환자를 보존치료할 때 ALP와 빌리루빈은 환자의 향후 경과를 예측하는 데 도움을 줄 것으로 생각한다.

색인단어: 간내담관암종, 예후인자, 생존, 빌리루빈, Alkaline phosphatase

참고문헌

1. Malhi H, Gores GJ. Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease. *J Hepatol* 2006;45:856-867.
2. Suh BS, Lee SG, Min PC. A clinical review of peripheral cholangiocellular carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 1994;26:987-994.
3. Nakeeb A, Pitt HA, Sohn TA, et al. Cholangiocarcinoma. A spectrum of intrahepatic, perihilar, and distal tumors. *Ann Surg* 1996;224:463-473.
4. Tang W. Multi-disciplinary treatment for cholangiocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13:1500-1504.
5. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004;9:43-57.
6. Khan SA, Thomas HC, Davidson BR, Taylor-Robinson SD. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2005;366:1303-1314.
7. Lee WJ, Park JW. Review: analysis of survival rate and prognostic factors of intrahepatic cholangiocarcinoma: 318 cases in single institute. *Korean J Hepatol* 2007;13:125-128.
8. Chen MF, Jan YY, Jeng LB, et al. Experience of cholangiocarcinoma in Taiwan. *J Hep Bil Pancr Surg* 1999;6:136-141.
9. Song GW, Lee SG, Lee YJ, et al. Analysis of survival and factors of intrahepatic cholangiocarcinoma: 318 cases in sin-

- gle institue. Korean J Hepatol 2007;13:208-221.
10. Ryu KH, Lee KT, Lee JK, et al. Prognostic factors in resectable peripheral cholangiocarcinoma. Korean J Gastroenterol 2000;36:686-694.
11. Kim HY, Choi CS, Choi YK. Clinicopathologic features and prognosis in peripheral cholangiocarcinoma. Korean J Gastroenterol 1999;33:268-275.
12. Chen MF. Peripheral cholangiocarcinoma (cholangiocellular carcinoma): clinical features, diagnosis and treatment. J Gastroenterol Hepatol 1999;14:1144-1149.
13. Kang KS, Kim KH, Suh KS, Kim SW, Lee KU. Clinical analysis of intrahepatic cholangiocarcinomas. J Korean Surg Soc 1998;54:396-404.
14. Lee HS, You JH, Nah YW. Peripheral cholangiocarcinoma. J Korean Surg Soc 1997;52:363-370.
15. Kim HJ, Yun SS, Jung KH, Kwun WH, Choi JH. Intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1999;6:142-148.
16. Cherqui D, Tantawi B, Alon R, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma, results of aggressive surgical management. Arch Surg 1995;130:1073-1078.
17. Jarnagin WR, Shoup M. Surgical management of cholangiocarcinoma. Semin Liver Dis 2004;24:189-199.
18. Guo ZJ, Li Q, He K. Diagnosis and treatment of hepatic cholangiocarcinoma: report of 52 cases. Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2003;2:62-65.
19. Chen MF, Jan YY, Wang CS, Jeng LB, Hwang TL. Clinical experience in 20 hepatic resection for peripheral cholangiocarcinoma. Cancer 1989;64:2226-2232.
20. Schlinkert RT, Nargoney DM, Van Heerden JA. Intrahepatic cholangiocarcinoma: clinical aspect, pathology and treatment. HBP Surg 1992;5:95-101.
21. Okabayashi T, Yamamoto J, Kosuge T, et al. A new staging system for mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: analysis of preoperative and postoperative variables. Cancer 2001;92:2374-2383.
22. Park KW, Park JW, Cho SH, et al. Survival analysis for patients with hepatocellular carcinoma according to stage, liver Function and treatment modalities. Korean J Hepatol 2006;12:41-54.
23. Park JW. Practice guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2004;10:88-98.
24. Pang RW, Poon RT. From molecular biology to targeted therapies for hepatocellular carcinoma: the future is now. Oncology 2007;72(suppl 1):S30-S44.
25. <http://www.cancer.go.kr>