

## 담낭암 T2 병기에서 단순 담낭절제술의 유용성

부산대학교 의학전문대학원 외과학교실

이지연 · 서형일 · 심문섭

### The Efficacy of Simple Cholecystectomy among Patients with T2 Gallbladder Cancer

Jee-Yeon Lee, M.D., Hyung-Il Seo, M.D., Mun-Sup Sim, M.D.

Department of Surgery, Postgraduate School of Medicine, Pusan National University, Busan, Korea

**Purpose:** Stage-related treatment has been recommended for gallbladder cancer (GBC). When patients with T2 tumors undergo an extended cholecystectomy, the 5-year survival rates have been reported to be 64~100%. But when patients with T2 tumors undergo simple cholecystectomy, the 5-year survival rates have been reported to be only 20~40%. The question may rise as to which patients benefit from simple cholecystectomy among patients with T2 GBC. We investigated the survivals and the facts leading to death or recurrence after simple cholecystectomy for T2 GBC.

**Methods:** Between Mar. 2001 and Dec. 2007, 13 patients had refused second radical operation for T2 GBC incidentally discovered after simple cholecystectomy. Survival analyses were evaluated by clinopathological factors.

**Results:** The 1-, 3- and 4-year overall survival rates were 84.6%, 76.2% and 38.1% and 1- and 3-year disease-free survival rates were 69.2%, 51.3%. The factors affected survival rates were low serum albumin titer and R1 resection (Lymph node metastasis or cystic duct involvement in microscopic finding) ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Simple cholecystectomy is not a curative method of T2 GBC, because it reveals lower 5-year survival rates compared to those of extended cholecystectomy or radical surgery. But in the case when the patient refuses reoperation or it is difficult to undergo reoperation because of severe underlying disease, simple cholecystectomy with normal albumin titer or the absence of lymph node metastasis and absence of cystic duct involvement in microscopic findings may help the long-term survivals after simple cholecystectomy. (*J Korean Surg Soc* 2009;76: 316-320)

**Key Words:** Gallbladder carcinoma, Simple cholecystectomy

중심 단어: 담낭암, 단순 담낭절제술

### 서 론

담낭암은 병기에 따라 단순 담낭절제술에서부터 간췌십이지장 절제술(Hepato-pancreato-duodenectomy, HPD)에 이

르기까지 제안되는 술식이 다양하다.(1,2) 담낭 질환에 있어 복강경 담낭절제술이 널리 시행되고 있고 이러한 과정에서 술후 우연히 발견되는 담낭암은 0.2~2.9%까지 다양한 빈도로 보고되며,(3) 담낭암의 약 74%가 대부분이 이러한 경과 속에서 발견된다고 한다.(4-6) 상피내암(Carcinoma in situ, CIS)이나 T1 병기에서는 단순 담낭절제술만으로도 90~100%의 완치를 기대할 수 있지만 T2 이상의 병기에서는 근치적 담낭절제술이 제안되고 있다.(7-9) 이는 T2 담낭암에서 단순 담낭절제술만 시행된 경우에 5년 생존율이 20~40% 정도인 반면 근치적 담낭절제술의 경우 64~100%로

책임저자: 서형일, 부산시 서구 아미동 1가 10  
☎ 602-739, 부산대학교 의학전문대학원 외과학교실  
Tel: 051-240-7238, Fax: 051-247-1365  
E-mail: seohi71@hanmail.net

접수일 : 2009년 2월 9일, 게재승인일 : 2009년 3월 4일

생존율이 향상된 결과에 근간을 두고 있다.(1,10-13) T1 병변은 단순담낭절제술이, T3 이상의 병변은 근치적담낭절제술이 인정되나 T2 병변의 경우 근치적담낭절제술이 추천되지만 아직 국내에서는 단순담낭절제술도 시행되고 있는것 같다. T2 담낭암의 치료로 근치적 담낭절제술을 시행하지 않고 단순 담낭절제술만 시행 받은 환자의 20~40%는 장기 생존을 하는 것으로 보고되고 있어 만약 이들을 술전에 선별할 수 있다면 단순 담낭절제술도 하나의 치료 방법으로 그 유용성이 있을 것으로 예측된다. 하지만 T2 병기 담낭암의 표준 술식으로 근치적 담낭절제술이 추천되고 있어 이에 대한 대상을 찾기가 쉽지 않아 선별을 위한 연구에 어려움이 있다.

이에 저자는 단순 담낭절제술 후 T2 담낭암으로 진단되었으나 근치적 절제술을 위한 2차 수술을 거부한 환자들을 대상으로 T2 병기의 담낭암에 대한 단순 담낭절제술의 치료 결과와 사망률에 영향을 주는 인자를 알아보려고 한다.

### 방 법

저자는 2001년 3월부터 2007년 12월까지 단순 담낭절제술 후 진단된 T2 담낭암 환자 중 2차 수술을 거부한 13예의 환자를 대상으로 연구하였다. 2차 수술의 거부는 환자 자신 또는 직계가족에 의해 이루어졌고 고령, 동반한 기저 질환 그리고 경제적 이유 등이 그 원인이었다.

생존율에 영향을 미치는 임상병리학적 인자를 환자관련 인자(나이, 성별, AST, ALT, ALP, LDH, Albumin), 종양관련 인자(조직학적 분화도, 혈관 림프계 침윤, 신경 침윤, 종양

의 침윤 정도)와 수술관련 인자(현미경학적 잔존 종양의 유무, 술후 항암화학 요법)로 나누어서 각각의 유의성을 조사하였다. 현미경학적 잔존 종양(Microscopic residual tumor, R1 resection)은 육안적으로는 종양의 잔존을 확인할 수 없었지만 현미경 시야상 단순 담낭절제술시 동반 제거된 림프절에서 종양의 전이가 확인되거나 담낭관 절제면에 종양의 침윤이 있는 경우로 정의하였다. 림프절은 담낭관 또는 담도 주위에 위치하는 것으로 단순 담낭절제술시 함께 제거되었다. 종양의 침윤 정도는 고유근층에서 가장 깊이 침범한 경계까지의 거리를 측정하여 2 mm, 3 mm, 4 mm를 평가 기준으로 정하였다.

통계학적 평가는 SPSS 10.0을 이용하였으며 생존을 곡선은 Kaplan-Meier법을, 각 인자의 검증은 Log-rank법을 이용하였다. P값이 0.05 미만을 유의하다 평가하였다.

### 결 과

환자들의 평균 연령은 70.6세(범위: 56~76)로 남자가 4명, 여자가 9명이었다. 동반 질환은 12명의 환자에서 보였고, 각각은 심혈관질환 10예, 당뇨 6예, 간경변 4예(Child-Pugh classification B: 3예, C: 1예), 간질 1예였다. 1년, 3년 그리고 4년 생존율은 각각 84.6%, 76.2% 그리고 38.1%였고(Fig. 1), 1년, 3년 무병생존율은 각각 69.2%, 51.3%였다(Fig. 2). 추적 관찰 기간 중 6예의 환자에서 재발이 확인되었고, 이 중 4예의 환자가 사망하였다. 재발 부위는 총담관, 간, 대동맥 주위 림프절, 자궁경부, 부신 등이었다. 술전 영상 진단에서 담낭염과 연관된 경우는 10예였고, 9예의 환자는

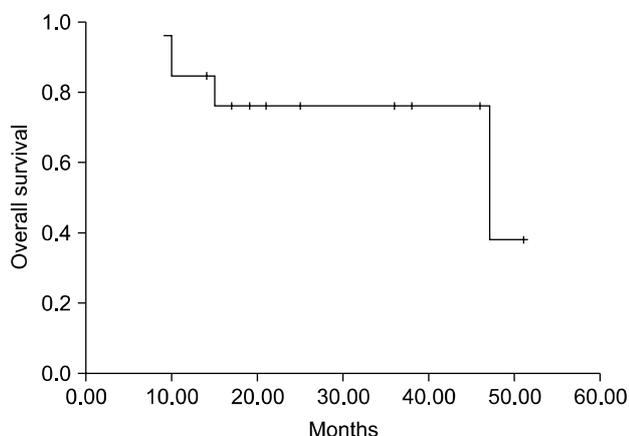


Fig. 1. Overall survival of 13 patients with T2 gallbladder cancer after simple cholecystectomy.

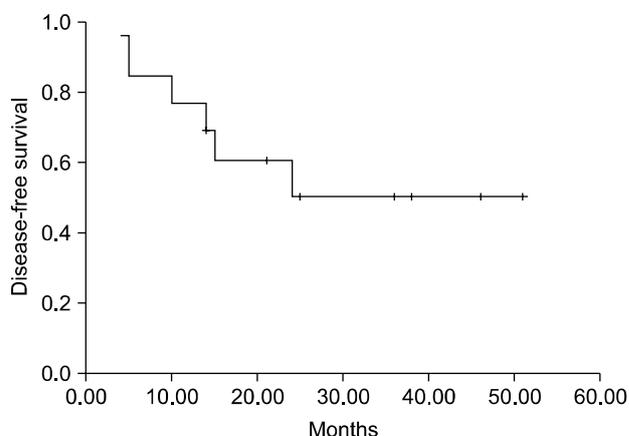


Fig. 2. Disease-free survival of 13 patients with T2 gallbladder cancer after simple cholecystectomy.

**Table 1.** Patients-related factors effect on 3-year survival and disease-free survival rates

Variables	Range	No.	3-yr OS* (%)	P-value	3-yr DFS <sup>†</sup> (%)	P-value
Age (years)	≥70	8	75.0	0.7616	0	0.5456
	<70	5	75.0		62.5	
Sex	M	4	100.0	0.6411	33.3	0.9229
	F	9	66.7		55.6	
AST <sup>‡</sup> (IU/L)	≥40	9	76.2	0.5932	51.9	0.6572
	<40	4	75.0		50	
ALT <sup>§</sup> (IU/L)	≥40	10	78.7	0.6595	57.1	0.1877
	<40	3	66.7		33.3	
ALP <sup>  </sup> (IU/L)	≥280	12	74.0	0.5932	47.6	0.4674
	<280	1	100.0		100	
LDH <sup>¶</sup> (IU/L)	≥472	7	68.6	0.3359	35.7	0.5033
	<472	6	83.3		66.7	
Albumin (g/dl)	≥3.3	2	0.0	0.0001	0	0.0001
	<3.3	11	90.0		59.7	

\*OS = overall survival rate; <sup>†</sup>DFS = disease-free survival rate; <sup>‡</sup>AST = aspartate transaminase; <sup>§</sup>ALT = alanine transaminase; <sup>||</sup>ALP = alkaline phosphatase; <sup>¶</sup>LDH = lactate dehydrogenase.

평균 1.84 cm의 담낭 용종이 확인되었다. 또 3예의 환자는 담석증을 동반하고 있었고 1예는 선근종증을 동반하고 있었다. 담낭과 담낭관 주변에 포함되어 동반 절제된 림프절은 모든 예에서 1개 이상이었고, 전이가 확인된 경우는 4예였으며 이중 3예의 환자가 추적 기간 내에 사망하였다. 담낭관 절제면에 종양의 침윤이 있었던 3예의 환자 중 1예의 환자는 상피내암으로 확인되어 36개월째 무병 생존 중이며, 1예의 환자는 술후 4개월째 총담관에 재발하여 술후 9개월째 사망하였고 나머지 1예의 환자는 술후 10개월째 총담관에 재발하여 스텐트 삽입한 후 17개월째 생존하고 있다.

단변량 분석의 결과에 따르면, 환자관련 인자들 중에서 술전 Albumin 수치가 낮았던 경우 생존율과 무병생존율이 유의하게 짧음을 확인할 수 있었다(P<0.05)(Table 1). 종양관련 인자들 중 생존율에 영향을 주는 인자들은 없었으며, 수술관련 인자 중 현미경학적 잔존 종양이 존재하는 경우에 생존율과 무병 생존율이 유의하게 짧았다(P<0.05)(Table 2).

**고 찰**

영상 진단 기술의 발달에도 불구하고 담낭암을 조기에

**Table 2.** Cancer-related and operation-related factors effect on 3-year survival and disease-free survival rates

Variables	Range	No.	3-yr OS* (%)	P-value	3-yr DFS <sup>†</sup> (%)	P-value
Depth	<2 mm	7	71.4	0.4322	42.8	0.5817
	≥2 mm	6	83.3		62.5	
Lymphovascular invasion	-	9	88.9	0.0994	64.8	0.2826
	+	4	50.0		25.0	
Perineural invasion	-	8	75.0	0.9825	60.0	0.2779
	+	5	80.0		30.0	
Differentiation	Well	4	100.0	0.3006	100.0	0.2388
	Moderate	5	53.3		60.0	
	Poor	4	75.0		25.0	
Resection	R0	7	100.0	0.0249	100.0	0.0003
	R1	6	50.0		0.0	
Adjuvant CTx. <sup>‡</sup> & RTx. <sup>§</sup>	-	7	75.7	0.2987	71.4	0.3021
	+	6	66.7		20.4	

\*OS = overall survival rate; <sup>†</sup>DFS = disease-free survival rate; <sup>‡</sup>CT = Chemotherapy; <sup>§</sup>RT = radiotherapy.

감별해 내는 것은 아직 쉽지 않으며, 조기 담낭암의 대부분은 담낭의 양성 질환에 대한 치료로 시행된 단순 담낭절제술 후 조직 검사에서 우연히 발견되는 경우가 대다수를 차지하고 있다. 또한 복강경 수술의 보편화로 인하여 양성 담낭 질환의 외과적 접근이 더욱 용이해짐에 따라 수술 전에 진단되지 못한 담낭암의 발견이 점점 더 많아지고 있어 담낭암의 빈도가 더욱 높아질 것으로 예측된다. 실제로 양성 질환으로 단순 담낭절제술 후 담낭암이 진단될 가능성은 0.2~2.9%까지 보고되고 있으며,(3) 조기 담낭암의 약 74%가 이러한 경과 속에서 발견된다고 한다.(4-6) 담낭암 환자에서 담낭암이 수술 전에 진단되지 못하여 복강경 담낭절제술이 첫수술로 시행된 경우 술중 담즙의 누출로 인한 복강 내 전이 혹은 비닐백을 사용하지 않고 담낭을 적출하는 경우 트로카 삽입부에 암세포 파종을 야기할 위험성이 있으며,(5,14) T1인 경우에서조차도 수술 도중 담즙의 누출이 발생한 경우 예후가 불량함이 보고된 바 있다.(15) 따라서 담낭용종 등의 양성 담낭 질환으로 진단된 환자의 복강경 수술시에도 담낭이 천공되지 않도록 주의할 기울여야 할 것으로 판단된다. 저자의 경우에 있어 수술전 영상학적 진단에서 담낭용종으로 추정된 9예에서 복강경 담낭절제술이 시행되었고 나머지 4예에서 개복 담낭절제술이 시행되었으며, 이들 모두에서 술중 담낭 천공은 발생하지 않았다. 단순 담낭절제술 후 우연히 발견되는 담낭암의 빈도가

증가함에 따라 각 병기에 따른 적절한 재수술 방법이 요구된다. 대체로 종양의 심달도가 T2 이상인 경우와 T1이라도 담낭관에 종양이 잔존하거나 주위 림프절의 전이가 확인되는 경우 근치적 재수술이 필요하다. 근치적 절제술 후 발생하는 합병증은 5~54%의 빈도로 다양하게 나타나지만 심각한 합병증은 드문 것으로 보고되고 있고, 수술 후의 사망률은 5% 미만인 반면 64~100%의 향상된 5년 생존율을 보이고 있어 T2 병기의 담낭암에서의 근치적 담낭절제술은 표준 술식임에는 틀림이 없다고 판단된다.(10,11,16-20) 그러나 T2 병기의 담낭암에서 단순 담낭절제술만 시행된 경우의 5년 생존율이 20~40% 정도로 보고되고 있는 점을 고려해볼 때 T2 담낭암에서 단순 담낭절제술의 유용성도 완전히 배제할 수는 없을 것으로 생각한다.(10-13) 저자의 결과에서도 T2 병기 담낭암의 단순 담낭절제술 후 1년, 3년 그리고 4년 생존율은 84.6%, 76.2% 그리고 38.1%였고, 1년, 3년 무병생존율은 각각 69.2%, 51.3%로 기존의 보고와 큰 차이를 보이지 않았다. 이렇게 T2 병기의 담낭암 환자 중 근치적 담낭절제술을 시행받지 않아도 장기 생존하는 예가 있으므로 이 대상군을 선별해 낼 수 있다면 이들에 있어 근치적 재수술의 위험을 피할 수 있을 것이다. 그러나 T2 병기의 담낭암에 대하여 근치적 담낭절제술이 표준 술식으로 제안되고 있고 저자 역시 T2 이상의 담낭암이 진단된 경우 동시성 또는 이시성으로 근치적 담낭절제술을 시행하고 있는 것처럼 대부분의 경우 표준 술식에 따라 근치적 절제술이 시행되어 단순 담낭절제술만 시행되는 경우가 드물기 때문에 대상군의 확보에 어려움이 있어 T2 병기 담낭암에서 단순 담낭절제술의 유용성에 대한 연구가 쉽지만은 않다. 담낭암의 장기 생존에 영향을 주는 인자로 종양의 심달도와 림프절 전이 유무가 일반적으로 알려져 있다.(2,11,21) 일부의 보고에 따르면 T2에서 고유근층부터 침윤한 깊이의 정도가 림프절 전이와 관련이 있을 것이라는 가정하에 림프절 전이의 가능성이 낮은 2 mm 미만의 경우에서는 단순 담낭절제술의 적용 가능성을 조심스럽게 제안하고 있으나 이들에 있어서도 실제로 단순 담낭절제술만이 시행되지는 못했다.(22) 저자의 경우에서 종양의 침윤 깊이를 고유근층으로부터 2 mm, 3 mm, 4 mm를 기준으로 하여 조사하였을 때 종양의 침윤 깊이가 생존율과 무병 생존율에 영향을 주지는 못하는 것으로 확인되었다. 또한 림프절 전이는 T1b 병기의 담낭암에서조차 약 15% 정도에서 관찰되기 때문에 종양의 침윤 깊이가 림프절 전이 유무를 결정하지는 못할 것으로 생각한다.(18) 본 연구의 대상 환자 13예 모두에서

담낭관 주변의 림프절 1~2개가 담낭과 함께 절제되었고, 4예의 환자에서 림프절 전이가 관찰되었다. 이들 중 3예의 환자가 술후 10개월, 15개월, 47개월째에 종양의 재발로 사망하였고, 1예의 환자는 19개월째 재발없이 외래 추적 관찰 중이다. 현미경 시야상 담낭관 절제면에 종양의 침윤이 확인되었던 경우는 3예로 1예의 환자는 상피내암으로 확인되어 술후 36개월째 재발소견 없이 생존중이며, 1예는 술후 4개월째 재발후 술후 9개월째 사망하였고 나머지 1예는 술후 10개월째 총담관에 재발하여 스텐트 삽입술을 시행하고 술후 17개월째 외래 추적 관찰 중이다. 결과적으로 T2 병기 담낭암으로 단순 담낭절제술만 시행된 경우, 술전 알부민 수치가 정상 범주보다 낮거나 R1 resection이 시행된 경우 생존율과 무병생존율이 유의하게 낮음을 확인할 수 있었다 ( $P < 0.05$ ). 현재까지 단순 담낭절제술 후 7예(53.8%)의 환자가 무병 생존하고 있고, 이 중 1예의 환자는 현미경 시야상 담낭관 절제면에 상피내암 병변의 잔존과 혈관 림프관 침윤이 관찰되었으나 술후 36개월째 무병 생존 중이며 2예의 환자는 신경주위 침윤이 있었으나 각각 술후 14개월, 46개월째 무병 생존 중이다.

T2 병기의 담낭암의 치료에 있어 근치적 절제술이 생존율의 향상을 도모할 수 있는 최선의 치료 방법이라는 것에는 반론의 여지가 없다. 그러나 환자의 전신상태가 근치적 절제술을 시행하기에 고민스러운 경우와 근치적 재수술에 회의적인 경우 알부민 수치가 정상이면서 담낭관 절제면 또는 담낭 주위 림프절에 잔존 종양의 소견을 보이지 않는다면 단순 담낭절제술도 하나의 치료 방법이 될 수 있을 것이다.

## 결 론

광범위 담낭절제술이 T2 병기 담낭암에 대한 표준 술식으로 알려져 있지만 고령, 심각한 기저질환 등으로 단순 담낭절제술 후의 근치적 재수술이 어려운 환자에 있어 술전 알부민 수치가 정상이고 림프절 전이 또는 담낭관 절제면에 종양의 침윤이 없다면 단순 담낭절제술도 환자의 장기 생존에 도움을 줄 수 있는 하나의 치료 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다. 또한 이러한 결론이 충분한 근거를 가지기 위해서는 T2 병기의 담낭암에서 단순 담낭절제술만 시행된 환자를 대상으로 한 다기관 연구가 시행되어야 할 것이다.

## REFERENCES

- 1) D'Angelica M, Dalal KM, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Analysis of the extent of resection for adenocarcinoma of the gallbladder. *Ann Surg Oncol* 2009;16:806-16.
- 2) Yagi H, Shimazu M, Kawachi S, Tanabe M, Aiura K, Wakabayashi G, et al. Retrospective analysis of outcome in 63 gallbladder carcinoma patients after radical resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13:530-6.
- 3) Toyonaga T, Chijiwa K, Nakano K, Noshiro H, Yamaguchi K, Sada M, et al. Completion radical surgery after cholecystectomy for accidentally undiagnosed gallbladder carcinoma. *World J Surg* 2003;27:266-71.
- 4) Box JC, Edge SB. Laparoscopic cholecystectomy and unsuspected gallbladder carcinoma. *Semin Surg Oncol* 1999;16:327-31.
- 5) Copher JC, Rogers JJ, Dalton ML. Trocar-site metastasis following laparoscopic cholecystectomy for unsuspected carcinoma of the gallbladder. Case report and review of the literature. *Surg Endosc* 1995;9:348-50.
- 6) Ouchi K, Mikuni J, Kakugawa Y. Laparoscopic cholecystectomy for gallbladder carcinoma: results of a Japanese survey of 498 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:256-60.
- 7) Pearlstone DB, Curley SA, Feig BW. The management of gallbladder cancer: before, during, and after laparoscopic cholecystectomy. *Semin Laparosc Surg* 1998;5:121-8.
- 8) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T, Watanabe H. Radical surgery for gallbladder carcinoma. Long-term results. *Ann Surg* 1992;216:565-8.
- 9) Shoup M, Fong Y. Surgical indications and extent of resection in gallbladder cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:985-94.
- 10) Principe A, Del Gaudio M, Ercolani G, Golfieri R, Cucchetti A, Pinna AD. Radical surgery for gallbladder carcinoma: possibilities of survival. *Hepatogastroenterology* 2006;53:660-4.
- 11) Wise PE, Shi YY, Washington MK, Chapman WC, Wright JK, Sharp KW, et al. Radical resection improves survival for patients with pT2 gallbladder carcinoma. *Am Surg* 2001;67:1041-7.
- 12) Shirai Y, Yoshida K, Tsukada K, Muto T. Inapparent carcinoma of the gallbladder. An appraisal of a radical second operation after simple cholecystectomy. *Ann Surg* 1992;215:326-31.
- 13) Benoist S, Panis Y, Fagniez PL. Long-term results after curative resection for carcinoma of the gallbladder. French University Association for Surgical Research. *Am J Surg* 1998;175:118-22.
- 14) Hu JB, Sun XN, Xu J, He C. Port site and distant metastases of gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy diagnosed by positron emission tomography. *World J Gastroenterol* 2008;14:6428-31.
- 15) Aoki Y, Shimura H, Li H, Mizumoto K, Date K, Tanaka M. A model of port-site metastases of gallbladder cancer: the influence of peritoneal injury and its repair on abdominal wall metastases. *Surgery* 1999;125:553-9.
- 16) Donohue JH, Nagorney DM, Grant CS, Tsushima K, Ilstrup DM, Adson MA. Carcinoma of the gallbladder. Does radical resection improve outcome? *Arch Surg* 1990;125:237-41.
- 17) 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;224:639-46.
- 18) Ogura Y, Mizumoto R, Isaji S, Kusuda T, Matsuda S, Tabata M. Radical operations for carcinoma of the gallbladder: present status in Japan. *World J Surg* 1991;15:337-43.
- 19) Fong Y, Jarnagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000;232:557-69.
- 20) de Aretxabala X, Roa I, Burgos L, Araya JC, Fonseca L, Wistuba I, et al. Gallbladder cancer in Chile. A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992;69:60-5.
- 21) Aramaki M, Matsumoto T, Shibata K, Himeno Y, Yada K, Hirano S, et al. Factors influencing recurrence after surgical treatment for T2 gallbladder carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2004;51:1609-11.
- 22) Wakai T, Shirai Y, Yokoyama N, Ajioka Y, Watanabe H, Hatakeyama K. Depth of subserosal invasion predicts long-term survival after resection in patients with T2 gallbladder carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:447-54.