

ORIGINAL ARTICLE

원발성 비팽대부 십이지장선암: 단일기관에서의 15년간의 경험

유현선¹, 홍정우¹, 윤은영¹, 김진주¹, 이재민¹, 이상수^{1,2}, 김홍준^{1,2}, 하창윤^{1,2}, 김현진^{1,2}, 김태효^{1,2}, 정운태^{1,2}, 이옥재^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 경상대학교병원 내과학교실¹, 경상대학교 건강과학연구원²

Primary Non-ampullary Duodenal Adenocarcinoma: A Single-center Experience for 15 Years

Hyun Seon You¹, Jeong Woo Hong¹, Eun Young Yun¹, Jin Joo Kim¹, Jae Min Lee¹, Sang Soo Lee^{1,2}, Hong Jun Kim^{1,2}, Chang Yoon Ha^{1,2}, Hyun Jin Kim^{1,2}, Tae Hyo Kim^{1,2}, Woon Tae Jung^{1,2}, and Ok-Jae Lee^{1,2}

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, Gyeongsang National University School of Medicine¹, Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University², Jinju, Korea

Background/Aims: Primary non-ampullary duodenal adenocarcinomas (PNADAs) comprise <0.3% of gastrointestinal malignancies. The rarity of PNADA and poorly defined natural history often leads to a delayed correct diagnosis. This study was conducted to evaluate the clinical characteristics of PNADA and to identify its prognostic factors.

Methods: Data were collected by retrospectively reviewing the medical records of patients with PNADA managed at Gyeongsang National University Hospital from January 2000 to December 2014. Demographic, clinical, endoscopic, and pathological variables were investigated, and factors related to survival were analyzed.

Results: Twenty-seven patients with PNADA were identified, and their median age was 64.9±13.6 years with 16 (59.3%) being male. The majority of patients (25/27, 92.6%) were initially diagnosed during upper endoscopy with biopsies. The tumor was located on the 1st or 2nd portion of duodenum in 92.6% (25/27) of patients. At the time of diagnosis, 85.2% (23/27) had advanced diseases (stage III or IV); 48.2% (13/27) had distant metastasis. Median survival time was 12 months (1-93 months). One and 3-year survival rates were 48.1% and 33.3%, respectively. On multivariable analysis, total bilirubin ≥ 2 mg/dL (OR, 85.28; 95% CI, 3.77-1,938.79; p=0.005) and distant metastasis (OR, 26.74; 95% CI, 3.13-2,328.14; p=0.003) at the time of diagnosis were independent poor prognostic factors.

Conclusions: The majority of patients were diagnosed at an advanced stage. Presence of distant metastasis was independent prognostic factor of PNADA together with elevated total bilirubin. (Korean J Gastroenterol 2015;66:194-201)

Key Words: Duodenal cancer; Adenocarcinoma; Survival; Prognosis

서론

소장의 종양은 위장관 신생물의 3% 미만을 차지할 정도로 매우 드물고, 대부분 복부 증상이 명확하지 않으며 통상적인 위장관 영상의학검사에서도 정상인 경우가 많기 때문에 대개 정확한 진단이 늦어진다.¹

특히 원발성 비팽대부 십이지장선암은 흔하지 않는 종양으로 전체 위장관 암의 0.3%, 전체 암의 0.05% 미만을 차지할 정도로 매우 드문 암이며, 전체 소장암 중 33-45%를 차지한다.^{2,4} 발병률은 100만 명당 0.8-1.7명으로⁵ 1746년 Hamburgur 등이 처음 보고한 이후로³ 현재까지 꾸준히 보고되고 있지만 증례의 수는 많지 않다.

Received August 20, 2015. Revised September 8, 2015. Accepted September 14, 2015.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이옥재, 52727, 진주시 진주대로 816번길 15, 경상대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Ok-Jae Lee, Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University School of Medicine, 15 Jinju-daero 816beon-gil, Jinju 52727, Korea. Tel: +82-55-750-8056, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: ojlee@gnu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

십이지장선암도 소장의 다른 종양과 마찬가지로 특이한 임상증상이 없고 자각증상이 비교적 늦게 나타나 진단이 늦어지며 진행된 경우에는 예후가 나쁘므로,^{2,3,5-7} 조기발견과 치료가 매우 중요하다.

상부위장관 내시경이 널리 보편화되면서 십이지장 암종도 조기진단이 가능해짐에 따라, 근치적 절제를 뿐 아니라 산발적인 십이지장선종이나 암종과 같은 십이지장의 비팽대부 표재종양에 대한 내시경적 치료도 증가하고 있다.⁸⁻¹⁷ 따라서 이와 같은 진단율 증가와 치료의 개선과 함께 향상된 수술 술기와 수술 전후 환자관리 등으로 인해 생존율이 향상되었으며,⁶ 수술을 비롯하여 병기, 세포학(cytology), 과거 흡연력, 림프절 전이, 황달 등이 환자의 예후와 관련이 있다고 보고되었다.^{2,18,19} 그러나 원발성 십이지장선암의 발생빈도가 적어 생존율과 그와 관련된 예후인자는 명확하게 밝혀지지 않았으며 아직 논란이 있다.² 이에 저자들은 이 연구에서 원발성 비팽대부 십이지장선암의 임상적 특징과 치료 성적을 조사하고 예후인자를 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 연구대상

2000년 1월부터 2014년 12월까지 15년 동안 경상대학교 병원에서 원발성 비팽대부 십이지장선암의 진단을 받은 환자들을 대상으로 후향적으로 연구하였다.

1) 원발성 비팽대부 십이지장선암의 진단기준 및 제외기준

원발성 비팽대부 십이지장선암은 상부위장관 내시경검사에서 주요 병변이 십이지장에서 관찰되면서 팽대부위를 침범하지 않거나, 광범위하게 진행하여 팽대부가 포함된 경우에는 수술을 통하여 주병변이 팽대부에서 떨어져 있으면서 팽대부의 일부만 침범한 경우 중 조직생검을 통한 병리학적 평가에서 선암의 소견이 확인된 경우로 정의하였다. 인근 장기의 선암으로부터 십이지장으로의 전이성 암이나 팽대부암은 제외하였고, 너무 광범위하게 침범하여 팽대부암과 감별하기 어려운 경우나 원위부 총담관이나 췌장으로부터 기원한 암, 병리학적 평가에서 선암 이외에 십이지장 림프종이나 육종, 카르시노이드, 간질종양 등 다른 양성 및 악성암인 경우도 제외하였다.^{20,21}

2) 원발성 비팽대부 십이지장선암의 육안적 분류

원발성 비팽대부 십이지장선암의 육안적 분류는 Borrmann이 1901년에 제창한 진행형 위암의 Borrmann 분류²²를 사용하였다. Borrmann 분류는 주로 암병변의 육안적인 침윤의 형태를 중심으로 하여 다음과 같이 4가지의 유형으로 나눈다. Borrmann I형은 국한성의 발육을 보이는 용기형 암으로 표면에 뚜렷한 궤양이 없는 것이며, Borrmann II형은 국한성 발육을 보이는 암으로 큰 궤양이 있는 것으로 궤양의 주위는

제방상으로 용기하고 암의 침윤범위는 용기 기시부까지 명확하게 구분된다. Borrmann III형은 주위의 침윤성 발육을 보이는 궤양형의 암을 말하며 변연부와 뚜렷한 구분이 되지 않으며, Borrmann IV형은 미만성의 침윤을 보이는 암으로 분류하였다.²²

3) 원발성 비팽대부 십이지장선암의 병기

원발성 비팽대부 십이지장선암의 병기는 미국암공동위원회(American Joint Committee on Cancer, AJCC)에서 제안한 TNM 병기에 따라 판정하였다. TNM 병기는 암조직이 점막이나 근육층에 침범한 정도(T병기), 주변 림프절에 퍼진 정도(N병기), 그리고 다른 신체 부위로 전이되는 원격적인 여부(M병기)를 종합적으로 판단해서 병기를 1기, 2기, 3기 및 4기로 구분한다. 1기는 암 조직이 주변 림프절 전이 없이 십이지장벽 일부(점막하층 또는 고유근층)를 침범한 단계이며, 2기는 암조직이 주변 림프절로 전이하지는 않았으나 고유근층을 넘어 점막하조직, 십이지장벽 전체를 침범한 경우나 내장 복막을 관통하여 직접 다른 기관 또는 구조(다른 루프의 소장, 장간막, 후복막강, 췌장이나 담관)를 침범한 단계이다. 병기 3기는 주변 림프절로의 전이가 있는 단계이며, 4기는 원격전이가 있는 단계를 말한다.²³

2. 연구방법

대상 환자들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 환자의 성별, 진단 당시의 나이, 기저질환, 복용약물, 흡연, 음주, 주 증상, 일반 혈액검사와 생화학검사 소견, 혈청 암표지자(CEA, CA 19-9) 수치, 대변 잠혈검사, 진단에 이용된 검사, 발생부위, 병기, 병변의 육안적 분류, 진단 당시에 십이지장선암 이외의 다른 장기의 이소성 암의 여부, 십이지장선암의 타 장기로의 전이 여부, 치료 여부와 수술, 항암화학요법, 방사선치료 등을 포함한 치료방법, 재발여부 및 재발시기를 조사하였다. 환자들의 생존여부와 생존기간은 의무기록으로 확인하거나 추적 진료를 받지 않은 환자는 전화통화를 통하여 확인하였다.

3. 통계

단변량 분석에서 누적 생존율로 제시된 생존 곡선은 Kaplan-Meier 방법으로 계산하고 log-rank 검정으로 비교하였다. 생존율과 관련된 독립적인 예후인자에 대한 다변량 분석은 Cox regression proportional hazard analysis를 이용하였고, 교차비(OR)와 95% 신뢰구간(95% CI)을 제시하였다. 통계 분석은 SPSS ver. 21.0 통계 프로그램(IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 통계수치는 평균±표준편차와 중앙값으로 나타내었으며, $p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 전체 환자의 임상적 특징

15년 동안 원발성 비팽대부 십이지장선암으로 진단을 받은 환자는 27명이었다. 환자들의 진단 당시 평균 연령은 64.9 ± 13.6 세(34-83세)였고, 남자 16명, 여자 11명으로 남녀 비는 1.5:1이었다. 발현 증상은 복통이 13명(48.2%)으로 가장 많았고, 오심과 구토가 6명(22.2%), 출혈이 5명(18.5%), 황달 1명(3.7%)이었고, 2명(7.4%)은 증상이 없었다(Table 1). 증상 발현에서 진단까지의 기간(중앙값)은 7일(1-120일)이었다.

혈색소 < 10 g/dL인 환자가 8명(29.6%), 빌리루빈 ≥ 2 mg/dL 환자는 2명(7.4%)이었으며, 대변 잠혈 검사는 8명에서 시행하였고 2명(25%)이 양성이었다. 27명의 환자 중 25명(92.6%)의 환자가 상부위장관 내시경을 통한 조직검사를 시행

Table 1. Baseline Characteristics of Patients with Primary non-ampullary Duodenal Adenocarcinoma (n=27)

Variable	Data
Age (yr)	64.9 ± 13.6 (34-83)
Sex, male	16 (59.3)
Smoking	8 (29.6)
Symptoms	
Abdominal pain	13 (48.2)
Nausea, vomiting	6 (22.2)
Bleeding	5 (18.5)
Jaundice	1 (3.7)
Asymptomatic	2 (7.4)
Symptom duration (day)	7 (1-120)
Hemoglobin < 10 g/dL	8 (29.6)
Total bilirubin ≥ 2 mg/dL	2 (7.4)
Stool hemoglobin (+)	2/8 (25.0)
Diagnosis modality	
Duodenoscopy	25 (92.5)
Laparotomy	2 (7.4)
Location	
1st portion	14 (51.9)
2nd portion	11 (40.7)
3rd portion, 4th portion	1 (3.7), 1 (3.7)
Other primary cancer	6 (22.2)
Stage I/II/III/IV	3 (11.1)/1 (3.7)/11 (40.7)/12 (44.4)
Treatment (+)	21 (77.8)
Surgery	14 (51.9)
EMR	1
PPPD	7
Subtotal gastrectomy	3
Palliative gastrojejunostomy	3
Chemotherapy	14 (51.9)
Radiation therapy	7 (25.9)
Survival period (mo)	31.6 (1-93)

Values are presented as mean \pm SD (range), number of patients (%), n only, or median (range).

EMR, endoscopic mucosal resection; PPPD, pylorus preserved pancreaticoduodenectomy.

하여 진단을 받았고, 2명(7.4%)은 수술을 받은 후 조직검사를 통해 진단을 받았다. 종양의 위치는 십이지장 제1부 14명(51.9%), 2부 11명(40.7%), 3부 1명(3.7%), 4부 1명(3.7%)으로 92.6%가 십이지장 제1, 2부에서 발견할 수 있었다(Table 1, 2).

이소성 원발암 환자는 6명(22.2%)으로 12년 전에 폐암에 대하여 완전절제수술을 시행한 환자 1명, 다른 장기의 악성종양이 동시에 확인된(synchronous) 중복 원발암 환자 3명, 원발성 십이지장선암 진단 후에 발생한(metachronous) 다른 장기의 중복 원발암 환자 2명이었다. 동시성 중복 원발암 환자 3명은 각각 전립선암, 대장암, 비소세포폐암이 중복 발생하였으며, 전립선암 환자는 십이지장선암 4기와 전립선암 4기로 고식적 위-공 장문합술과 경요도적 전립선 절제술을 받은 후 호르몬 치료 중에 진단 8개월 후 사망하였다. 동시성 대장암 환자는 원발성 십이지장선암 1기, 대장암 병기 1기였으나 치료를 거부하고 퇴원하여 진단 59개월 후에 사망하였다. 동시성 비소세포폐암 환자는 비소세포폐암 4기, 원발성 십이지장선암 4기였고 보존적 치료만 유지하다가 진단 후 2개월째 사망하였다. 원발성 십이지장선암과 이소성 중복 원발암 환자 2명 중 1명은 원발성 십이지장선암 치료 후 4년째에 비소세포폐암 병기 2기로 진단받고 수술과 보조항암치료를 받았으며 십이지장선암의 진단 후 93개월째인 현재까지 생존한 상태이다. 다른 1명은 원발성 십이지장선암으로 완전절제술 5년 후에 폐암 4기의 진단을 받고 보존적 치료만 유지하다가 사망하였다(Table 1, 2).

진단 당시 병기 3기, 4기 환자가 각각 11명(40.7%), 12명(44.4%)으로 가장 많았고, 1기는 3명(11.1%), 2기는 1명(3.7%)이었다. 진단 당시에 췌장을 제외한 다른 장기로의 원격전이가 모두 13명(48.2%)에서 관찰할 수 있었으며 간전이 6명, 복막전이 2명, 간과 대장전이 1명, 복막과 폐전이 1명, 폐전이 1명, 담낭전이 1명으로 나타났다. 27명의 환자 중 치료를 받지 않은 환자는 6명(22.2%), 치료를 받은 환자는 21명(77.8%)이었다. 이 가운데 14명(51.9%)이 수술을 받았으며 1명이 내시경적점막절제술, 7명이 유문보존 췌십이지장 절제술, 3명이 위 아전절제술, 3명이 고식적 위 공장문합술을 받았다. 항암치료를 시행한 환자는 모두 14명(51.9%)으로 그 중 6명이 보조 항암치료를 받았다. 방사선치료를 받은 환자는 7명(25.9%)이었다. 추적기간 동안 27명의 환자 중 사망한 환자는 21명(77.8%)이었으며, 6명(22.2%)이 생존하여 추적관찰 중이다(Table 1, 2).

2. 생존율 및 예후인자

생존기간(중앙값)은 12개월(1-93개월)이었고, 누적 생존율은 1년 생존율이 48.1%, 3년 생존율이 33.3%였다(Fig. 1). 원발성 십이지장선암 환자의 생존율에 영향을 주는 예후인자에

Table 2. Summary of 27 Patients with Primary Non-ampullary Duodenal Adenocarcinoma

Case	Age (yr)	Sex	Symptom	Stage	Management	Survival time (mo)	Outcome
1	61	F	Bleeding	I	None	59	Death
2	73	M	Abdominal pain	I	STG	63	Alive
3	75	M	Asymptomatic	I	EMR	44	Alive
4	57	M	Bleeding	II	PPPD	93	Alive
5	42	M	Abdominal pain	III	Palliative CRRT	38	Death
6	34	F	Abdominal pain	III	PPPD + adjuvant CCRT	26	Death
7	70	M	Bleeding	III	PPPD + adjuvant CTx.	34	Death
8	41	F	Abdominal pain	III	Palliative CRRT	7	Death
9	74	F	Abdominal pain	III	None	3	Death
10	76	F	Abdominal pain	III	STG	67	Alive
11	68	M	Asymptomatic	III	STG + Adjuvant CCRT	67	Alive
12	48	M	Bleeding	III	PPPD + palliative CTx.	12	Death
13	67	M	Abdominal pain	III	PPPD	36	Alive
14	77	M	Nausea/vomiting	III	PPPD + adjuvant CTx.	62	Alive
15	57	F	Nausea/vomiting	III	PPPD + adjuvant CTx.	14	Death
16	70	M	Abdominal pain	IV	None	1	Death
17	66	M	Nausea/vomiting	IV	Palliative CTx.	5	Death
18	81	M	Nausea/vomiting	IV	Palliative GJ	8	Death
19	72	F	Abdominal pain	IV	Palliative GJ + CTx.	8	Death
20	79	M	Abdominal pain	IV	Palliative GJ	1	Death
21	57	M	Nausea/vomiting	IV	Palliative CTx.	14	Death
22	38	F	jaundice	IV	None	2	Death
23	68	M	Abdominal pain	IV	Palliative CTx.	5	Death
24	82	F	Abdominal pain	IV	None	2	Death
25	66	M	Nausea/vomiting	IV	Stent inserttion	10	Death
26	68	F	Bleeding	IV	Palliative CTx.	12	Death
27	83	F	Abdominal pain	IV	None	7	Death

STG, subtotal gastrectomy; EMR, endoscopic mucosal resection; CCRT, concurrent chemoradiotherapy; PPPD, pylorus preserved pancreaticoduodenectomy; CTx., chemotherapy; GJ, gastrojejunostomy.

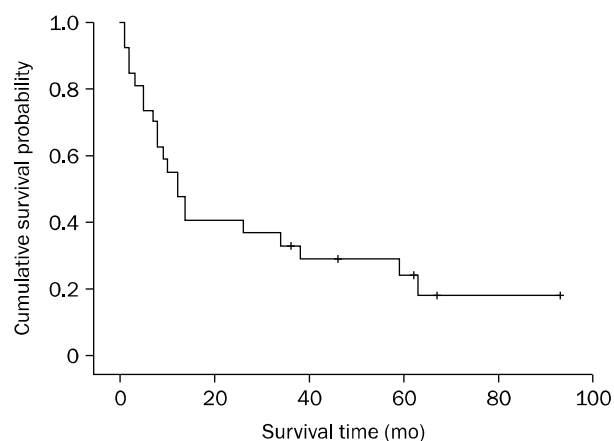


Fig. 1. Overall survival curve in patients with primary non-ampullary duodenal adenocarcinoma. Overall one-year and 3-year survival rates were 48.1% and 33.3%, respectively in 27 patients with primary non-ampullary duodenal adenocarcinoma.

대한 나이, 성별, 흡연력, 복통 등의 증상, 혈색소, 혈청 총빌리루빈, TNM 병기, 수술, 항암치료 여부, Borrmann 분류, CEA, CA 19-9 종양표지자 등의 단변량 분석에서, 혈청 총빌

리루빈 ≥ 2 mg/dL, CEA ≥ 5 ng/mL, M병기, 수술 여부, Borrmann 분류가 생존에 유의하게 영향을 미치는 것을 관찰할 수 있었다(Table 3). 총빌리루빈을 2 미만과 2 이상으로 나누어 보았을 때 평균 생존기간이 각각 34개월과 3개월, 3년 누적 생존율이 각각 36%와 0%로 그 차이가 통계적으로 유의하였다($p=0.003$; Table 3, Fig. 2). CEA가 5 미만인 경우 평균 생존기간은 57개월, 3년 누적 생존율은 57.1%였으며, CEA가 5 이상일 경우 평균 생존기간은 6개월, 3년 누적 생존율은 0%로 통계적으로 차이가 있었다($p=0.000$; Table 3, Fig. 2). M병기별로 보면 M0병기에서 평균 생존기간 55개월, 3년 생존율 64.3%, M1병기에서 평균 생존기간 7개월, 3년 생존율 7%로 통계적으로 유의하였다($p=0.000$; Fig. 2). 수술 여부에 따라 수술을 시행한 경우와 시행하지 않은 경우 3년 생존율이 각각 42.9%, 23.1%로 차이를 보였고($p=0.032$), Borrmann 분류에 따라 I, II, III, IV형에서 각각 평균 생존기간이 5, 65, 24, 7개월, 3년 생존율이 0%, 83.3%, 26.7%, 0%로 차이를 보였다($p=0.023$; Table 3). T병기에 따른 생존율은 T1 및 T2병기와 T3 및 T4병기로 나누었을 때 3년 생존율이 각각 80%, 26.1%로 차이가 있었으나 통계적으로 유의하

Table 3. Clinical Outcome of Patients with Non-ampullary Primary Duodenal Adenocarcinoma according to Clinical Variables

Variable	No. of patients	Median survival (mo)	3-Year survival rate (%)	p-value
Age (yr)				0.973
< 65	9	29	33.3	
≥ 65	18	27	33.3	
Gender				0.187
Male	16	38	43.8	
Female	11	19	18.2	
Smoking				0.105
(+)	8	47	50.0	
(-)	19	22	26.0	
Abdominal pain				0.236
(+)	13	22	30.8	
(-)	14	38	35.7	
Nausea, vomiting				0.756
(+)	6	23	20.0	
(-)	22	33	36.4	
Bleeding				0.487
(+)	5	42	40	
(-)	22	25	34.8	
Hemoglobin				0.874
< 10 g/dL	8	33	37.5	
> 10 g/dL	19	26	31.6	
Total bilirubin				0.003
< 2 mg/dL	25	34	36.0	
≥ 2 mg/dL	2	3	0	
CEA				0.000
< 5 ng/mL	14	54	57.1	
≥ 5 ng/mL	7	6	0	
ND	6			
CA 19-9				0.890
< 35 U/mL	11	39	45	
≥ 35 U/mL	8	31	37	
ND	8			
Borrmann type				0.023
Type I	2	5	0	
Type II	6	65	83.3	
Type III	15	24	26.7	
Type IV	2	7	0	
T stage				0.174
T1+T2	5	50	80	
T3+T4	22	26	26.1	
N stage				0.920
N0	10	33	40	
N1	17	26	33.3	
M stage				0.000
M0	14	55	64.3	
M1	13	7	0	
Surgery				0.032
(+)	14	44	42.9	
(-)	13	17	23.1	
Chemotherapy				0.613
(+)	14	32	28.6	
(-)	13	27	38.5	

ND, not done.

지는 않았고($p=0.174$), N병기에 따른 생존율에서도 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.920$). 그 외에도 성별, 나이, 증상, 혈액소, CA 19-9, 항암치료 여부 등도 예후와는 무관하였다(Table 3).

Kaplan-Meier 생존분석을 이용한 단일변수 분석에서 생존에 영향을 미치는 것으로 나타난 혈청 총빌리루빈, CEA, M병기, 수술 여부, Borrmann 분류에 대한 다변량 분석에서 총빌리루빈 >2 mg/dL (OR, 475.23; 95% CI, 8.2-27,466.5; $p=0.003$), M병기(OR, 76.70; 95% CI, 4.4-1,309.3; $p=0.003$)만이 생존율에 의미 있게 영향을 미치는 독립적인 예후인자였다(Table 4, Fig. 2).

고찰

십이지장은 전체 소장의 4%에 불과하지만, 공장이나 회장과 비교해서 암 발생률은 상대적으로 높으며, 최근 상부위장관 내시경을 많이 시행하면서 초기에 십이지장암을 발견하는 경우가 증가하고 있다.²⁴ 하지만 원발성 십이지장암의 희소성으로 인해 병의 경과에 대해 정확히 알려진 바가 없으며 예후 인자나 치료방법, 보조치료의 역할에 대해 아직 논란이 많은 실정이다. 원발성 십이지장선암의 예후는 다른 팽대부 주변암인 췌두부암, 원위부 담관암, 팽대부암에 비해 상대적으로 좋다고 알려졌지만,⁶ 빈도가 높지 않아서 여전히 예후인자들에 대해 명확히 알려진 것이 없다. 근치적 절제술이 유일한 잠재적인 치료로 인정받았으며, 예후인자로서 N병기, 세포조직학적 특성, 흡연, 아스파르테이트 아미노전달효소(AST) 등이 제시되었지만, 각 요소의 중요성은 논란이 많은 실정이다.¹⁹ 따라서 원발성 십이지장선암의 임상적 특징과 생존율, 예후인자에 대한 평가가 필요한 상태로, 저자들은 이 연구에서 원발성 비평대부 십이지장암의 임상적 특징과 생존율, 이와 관련된 예후인자를 분석하였다.

십이지장선암은 대부분의 경우 선형요인 없이 십이지장 점막의 Lieberkühn 상피에서 처음부터 새로이(*de novo*) 발생하지만(산발성 비평대부 십이지장선암),^{3,19} 일부에서는 선암 발생과 관련된 질환이나 전암성 병변을 보고하였다.^{3,6} 가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis)과 관련하여 십이지장선종이 서서히 암종으로 진행되는 선종-암종 경로로 발생하거나,³ 복강병(celiac disease), 크론병 등의 질환이 십이지장선암의 발생과 관련이 있다고도 알려져 있다.^{3,6} 이번 연구에서는 이러한 질환이 동반되어 있는 환자는 없었으며, 암 유발 원인에 대해서는 불분명한 상태이다.

저자들의 연구에서 원발성 비평대부 십이지장선암은 여자보다 남자가 1.5배 많았고 환자의 평균 연령이 64세였는데, Hamburgur 등의 보고에서도 남자가 더 많았고, 대부분 50대

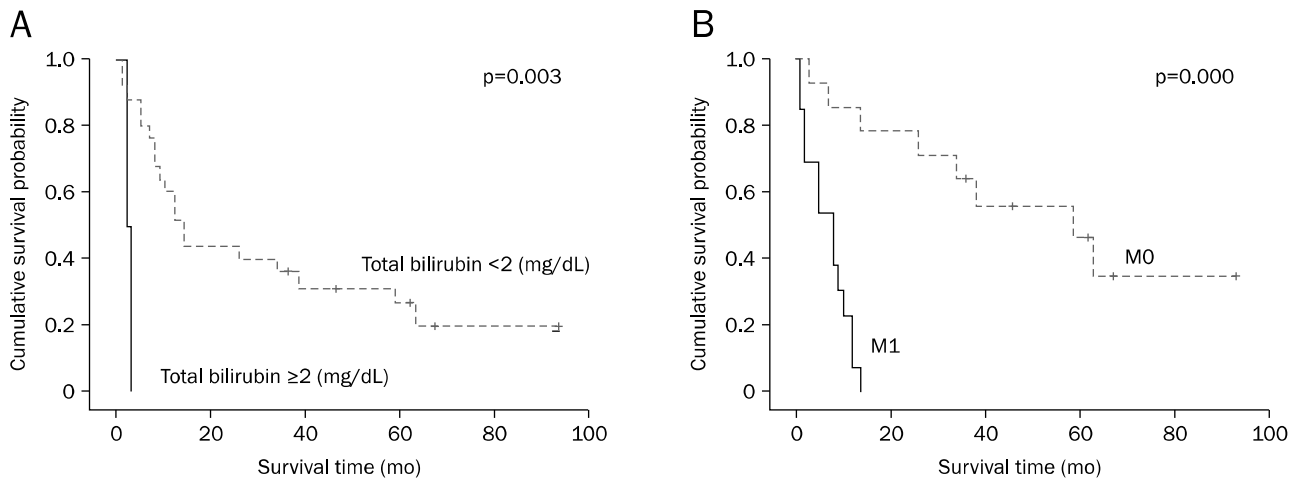


Fig. 2. Cumulative survival curves in the patients with primary non-ampullary duodenal adenocarcinoma according to total bilirubin and M stage. (A) Survival rate is higher in patients with total bilirubin < 2 mg/dL than those with ≥ 2 mg/dL ($p=0.003$). (B) Survival rate is higher in M1 than M0 stage ($p=0.000$).

Table 4. Prognostic Factors for Survival in Patients with Primary Non-ampullary Duodenal Adenocarcinoma on Multivariate Analyses

Parameter	Relative risk	95% CI	p-value
Total bilirubin ≥ 2 mg/dL	85.28	3.76-1,935.79	0.005
CEA ≥ 5 ng/mL	2.17	0.17-27.67	0.550
Borrmann type	1.82	0.53-6.26	0.342
M1 stage	26.74	3.13-228.14	0.003
Surgical treatment	0.55	0.16-1.94	0.353

에서 80대 사이에서 발생하여 유사했다.³ 발현 증상은 복통, 체중 감소, 소화불량, 구토, 황달 등이 알려졌는데,³ 이는 원발성 십이지장선암에 특이한 증상은 아니며 다른 양성 상부위장관 질환에서도 흔히 볼 수 있는 증상이다. 이번 연구에서도 비특이적인 증상인 복통이 가장 많았고, 오심, 구토, 출혈, 황달을 나타냈는데, 이러한 비특이적인 증상이 진단이 늦어지는 원인이며, 이로 인해 근치적 절제술이 불가능해지고 예후가 좋지 못한 결과를 가져오게 된다. 이번 연구에서는 2명의 환자가 무증상으로 상부위장관 내시경검사를 통해 우연히 진단되었고, 1명의 환자는 완전절제술 후 보조항암치료를 시행하고 진단 후 67개월이 지난 지금까지 생존해 있으며, 다른 1명의 환자는 내시경적 점막 절제술을 시행하고 진단 후 44개월이 지난 현재까지 외래를 통해 경과관찰 중이다. 이와 같이 무증상에서 검진에 의해 조기에 진단이 이루어진 경우에는 근치적 절제와 좋은 치료성적이 가능해진다. 따라서 명확한 증상이나 징후가 부족하더라도 비특이적인 복부 증상이 있는 환자에게 조기에 내시경검사를 시행하여 종양을 배제하는 것이 중요하다고 할 수 있다.

원발성 십이지장선암의 발생위치는 십이지장 2부가 3분의 2 이상으로 가장 많은 비율을 차지하고 있다고 보고하였는

데,^{6,18,25} 저자의 경우 십이지장 1, 2부가 전체 원발성 십이지장암의 92.6%를 차지하였고, 3, 4부는 각각 1명씩이었다. 이와 같이 십이지장 1, 2부에 대부분의 십이지장암이 위치하고 있으므로 상부위장관 내시경이 진단에 매우 유용함을 알 수 있다. 원발성 십이지장암의 조기 진단을 위해 주기적인 검진 내시경검사가 필요하며, 내시경을 시행할 때 십이지장 1부뿐만 아니라 반드시 2부위까지 진입하여 적극적으로 관찰하는 것이 중요하다.

적극적인 수술적 접근과 림프절 전이 여부가 생존율에 영향을 준다는 많은 보고가 있지만^{6,18} 이번 연구에서는 수술 여부와 림프절 전이 여부가 생존율에 유의한 영향을 주는 것을 관찰할 수 없었다. 그러나 같은 병기의 환자를 대상으로 분석해야 생존율에 미치는 수술의 영향을 평가할 수 있는데, 저자들의 경우에 대상 환자가 27명으로 대부분의 환자가 진행된 병기이므로 분석결과를 그대로 적용할 수는 없다. 이전 연구에서 TNM 병기 4기가 불량한 예후의 독립적인 예측인자로 낮은 생존율을 보여주는 것¹⁹과 다르게, 이번 연구에서는 TNM 병기에 따른 생존율은 차이가 없었지만 다른 장기로의 원격전이를 나타내는 M병기가 원발성 십이지장선암 환자의 생존율에 영향을 주는 독립적인 예측인자임을 관찰할 수 있었다(Table 4, Fig. 2). 이러한 결과는 암이 전이되기 전에 조기 진단으로 예후를 향상시킬 수 있음을 다시 한번 강조한다고 할 수 있다.

혈청 총빌리루빈의 상승은 원발성 십이지장선암의 드문 징후는 아니지만,¹⁹ 생존율에 미치는 영향은 거의 이전에 언급되지 않았었다. Hung 등¹⁹은 원발성 십이지장선암 환자에서 황달이 불량한 예후의 중요한 요소라고 제시한 바가 있으며, 이는 이미 암이 광범위하게 진행한 상태임을 제시한다고 설명하

였다. 이와 마찬가지로 이번 연구에서도 혈청 총빌리루빈의 상승이 불량한 예후의 의미 있는 예측인자임을 보여주었다 (Table 4, Fig 2). 혈청 총빌리루빈이 2 mg/dL 이상인 환자는 2명이었는데, 진단 후 생존기간이 각각 2, 3개월로 혈청 총빌리루빈이 2 mg/dL 미만인 환자들과 비교했을 때 생존율에 의미 있는 차이를 보였다. 하지만 이번 연구에서는 환자수가 적어서 향후에 대규모 연구가 필요하다.

최근에는 검진 내시경이 증가하면서 십이지장선암 또는 선종이 우연히 발견되는 빈도가 증가하고 있으며, 특히 선종이나 점막층 혹은 점막하층 일부까지만 침범된 조기 십이지장선암의 경우, 내시경 점막절제술(endoscopic mucosal resection)이나 내시경 점막하박리술(endoscopic submucosal dissection)과 같은 내시경절제술을 치료 방법으로 제시하고 있다.^{26,27} 이번 연구에서도 한 명의 환자가 조기에 진단을 받아 내시경 점막절제술을 시행하였고 이후 재발 없이 현재 44개월째 외래로 추적 관찰 중이다. 적은 증례수와 장기 추적 관찰 결과의 부족, 임상적 중요성이 불명확하여 십이지장선암의 내시경적 절제술의 적응증은 아직까지 정립되지 않았지만, 일본의 경우 적극적인 검진 내시경을 시행하여 무증상 십이지장선암 환자를 조기에 발견하고 내시경적 절제술로 절제한 증례가 우리나라보다 월등히 많은 실정이다.²⁸

십이지장은 장벽이 얇고 내강이 좁은 해부학적 특성상 내시경 기기의 조절이 어렵고, 출혈이나 천공과 같은 합병증의 위험이 높으며, 내시경적 시술 후 재발률로 인해 대부분 십이지장선암과 선종은 현재 수술적 절제를 표준치료로 인정하고 있다.²⁶ 하지만 내시경적 절제술이 십이지장 선종이나 조기 십이지장선암의 치료에 있어 안전하고 효과적인 시술임을 보여주는 많은 연구 결과들이 나오고 있으며, 이에 대한 치료 적응증을 확립하고 합병증과 재발률을 줄이기 위한 방법과 기술 개발을 위해 지속적으로 노력 중이다.^{26,27,29} 이에 앞으로 우리나라에서도 검진 내시경을 통해 조기에 무증상의 조기 십이지장선암을 발견하여 내시경절제술의 증례가 많아지고, 원발성 십이지장선암에 대한 내시경적 시술의 치료 전략을 확립한다면 환자들의 삶의 질을 향상시키고 생존율을 증가시킬 수 있을 것으로 기대된다.

이번 연구에서 27명 중 25명(92.6%)이 상부위장관 내시경을 통해 원발성 십이지장선암을 진단을 받았다. 원발성 십이지장선암을 진단하는 데 있어 상부위장관 내시경이 중요한 진단검사임은 분명하며, 더욱이 원발성 십이지장선암의 조기진단을 위해 상부위장관 내시경이 중요한 만큼 이에 대한 명확한 진단기준도 필요하다고 할 수 있다. Kakushima 등¹⁴은 표층의 원발성 비팽대부 십이지장선암에서 완전절제 전 내시경적 진단과 조직검사를 통한 진단의 정확성을 비교하였는데,

조직검사와 내시경적 진단의 진단 정확도를 비교했을 때 비슷한 결과를 보였다. 이처럼 원발성 십이지장선암을 조기 진단하는 데 있어 내시경을 통한 진단이 조직검사 못지 않게 중요한 요소라고 할 수 있으며, 이에 내시경적 진단의 기준을 확립하는 것이 중요하겠다.

이번 연구에서는 원발성 비팽대부 십이지장선암이 고령의 남자에서 많았고, 대부분의 환자에서 상부위장관 내시경으로 관찰이 가능한 십이지장 1, 2부에서 발생하였으며, 생존율에 중요한 예측인자로서 다른 장기로의 원격전이(M병기)와 병의 광범위한 진행을 반영하는 혈청 총빌리루빈의 상승을 관찰할 수 있었다. 따라서 생존율을 향상시키기 위해서는 무증상 환자에게 십이지장 구부를 넘어서 적극적인 상부위장관 내시경 관찰을 통하여 원발성 비팽대부 십이지장선암을 조기에 진단하는 것이 필요하겠다.

요 약

목적: 원발성 비팽대부 십이지장선암은 소화기계암의 3% 미만을 차지할 정도의 매우 드문 암으로 대개 정확한 진단이 늦어지며 그 병의 자연경과에 대해서도 잘 밝혀지지 않은 실정이다. 저자들은 원발성 비팽대부 십이지장선암 환자들의 임상적 특징을 평가하고 생존율과 예후인자를 분석하기 위하여 이 연구를 수행하였다.

대상 및 방법: 2000년 1월부터 2014년 12월까지 15년의 기간에 경상대학교병원에서 원발성 비팽대부 십이지장선암으로 진단받은 환자의 진료기록을 후향적으로 분석하였다. 인구 통계학적, 임상병리학 변수, 치료와 치료성적을 조사하였고, 생존율과 그와 관련된 예후인자를 분석하였다.

결과: 원발성 비팽대부 십이지장선암 환자는 총 27명으로 평균 연령은 64.9±13.6세였고 16명(59.3%)이 남자였다. 대부분(25명, 92.6%)의 환자가 상부위장관 내시경과 조직생검을 통하여 진단을 받았다. 종양의 위치는 환자의 대부분인 92.6%(25/27)에서 십이지장 1부와 2부였다. 진단 당시 23명(85.2%)의 환자가 병기 3기와 4기의 상태였으며, 13명(48.2%)이 다른 장기로의 원격전이를 동반하였다. 중앙생존기간은 12개월(1-93개월)이었고, 1년, 3년 누적 생존율이 각각 48.1%, 33.3%였다. 진단 당시의 총빌리루빈 ≥ 2 mg/dL (OR, 85.28; 95% CI, 3.77-1,938.79; $p=0.005$), 원격전이(OR, 26.74; 95% CI, 3.13-2328.14; $p=0.003$)가 독립적인 불량한 예후인자였다.

결론: 대부분의 원발성 십이지장선암 환자가 진행된 병기에 진단을 받았다. 원격전이와 총빌리루빈 상승이 원발성 십이지장선암의 독립적인 예후인자였다.

색인단어: 십이지장암; 선암종; 생존; 예후

REFERENCES

1. Mayer R. Gastrointestinal tract cancer. In: Longo D, Fauci A, Kasper-Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J, eds. *Harrison's principles of internal medicine: self-assessment and board review*. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
2. Chung WC, Paik CN, Jung SH, et al. Prognostic factors associated with survival in patients with primary duodenal adenocarcinoma. *Korean J Intern Med* 2011;26:34-40.
3. Barnes G Jr, Romero L, Hess KR, Curley SA. Primary adenocarcinoma of the duodenum: management and survival in 67 patients. *Ann Surg Oncol* 1994;1:73-78.
4. Lee CC, Ng WK, Lin KW, Lai TW, Li SM. Adenocarcinoma of the duodenum. *Hong Kong Med J* 2008;14:67-69.
5. Adedeji OA, Trescoli-Serrano C, Garcia-Zarco M. Primary duodenal carcinoma. *Postgrad Med J* 1995;71:354-358.
6. Ahn HS, Jang JY, Lee SE, Yang SH, Lee KU, Kim SW. Surgical treatment and outcomes of primary duodenal adenocarcinoma. *J Korean Surg Soc* 2007;72:38-45.
7. Santoro E, Sacchi M, Scutari F, Carboni F, Graziano F. Primary adenocarcinoma of the duodenum: treatment and survival in 89 patients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:1157-1163.
8. Hirasawa R, Iishi H, Tatsuta M, Ishiguro S. Clinicopathologic features and endoscopic resection of duodenal adenocarcinomas and adenomas with the submucosal saline injection technique. *Gastrointest Endosc* 1997;46:507-513.
9. Oka S, Tanaka S, Nagata S, et al. Clinicopathologic features and endoscopic resection of early primary nonampullary duodenal carcinoma. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:381-386.
10. Takahashi T, Ando T, Kabeshima Y, et al. Borderline cases between benignancy and malignancy of the duodenum diagnosed successfully by endoscopic submucosal dissection. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:1377-1383.
11. Lépilliez V, Chemaly M, Ponchon T, Napoleon B, Saurin JC. Endoscopic resection of sporadic duodenal adenomas: an efficient technique with a substantial risk of delayed bleeding. *Endoscopy* 2008;40:806-810.
12. Alexander S, Bourke MJ, Williams SJ, Bailey A, Co J. EMR of large, sessile, sporadic nonampullary duodenal adenomas: technical aspects and long-term outcome (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009;69:66-73.
13. Endo M, Abiko Y, Oana S, et al. Usefulness of endoscopic treatment for duodenal adenoma. *Dig Endosc* 2010;22:360-365.
14. Kakushima N, Kanemoto H, Sasaki K, et al. Endoscopic and biopsy diagnoses of superficial, nonampullary, duodenal adenocarcinomas. *World J Gastroenterol* 2015;21:5560-5567.
15. Jung JH, Choi KD, Ahn JY, et al. Endoscopic submucosal dissection for sessile, nonampullary duodenal adenomas. *Endoscopy* 2013;45:133-135.
16. Matsumoto S, Miyatani H, Yoshida Y. Endoscopic submucosal dissection for duodenal tumors: a single-center experience. *Endoscopy* 2013;45:136-137.
17. Kakushima N, Ono H, Takao T, Kanemoto H, Sasaki K. Method and timing of resection of superficial non-ampullary duodenal epithelial tumors. *Dig Endosc* 2014;26 Suppl 2:35-40.
18. Lee HG, You DD, Paik KY, Heo JS, Choi SH, Choi DW. Prognostic factors for primary duodenal adenocarcinoma. *World J Surg* 2008;32:2246-2252.
19. Hung FC, Kuo CM, Chuah SK, et al. Clinical analysis of primary duodenal adenocarcinoma: an 11-year experience. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:724-728.
20. Fagniez P, Rotman N. Malignant tumors of the duodenum. In: Holzheimer R, Mannick J, eds. *Surgical treatment: evidence-based and problem-oriented*. Munich: Zuckschwerdt, 2001.
21. Fernandez-Cruz L. Periapillary carcinoma. In: Holzheimer R, Mannick J, eds. *Surgical treatment: evidence-based and problem-oriented*. Munich: Zuckschwerdt, 2001.
22. Siewert J, Sendler A. Preoperative staging for gastric cancer. In: Holzheimer R, Mannick J, eds. *Surgical treatment: evidence-based and problem-oriented*. Munich: Zuckschwerdt, 2001.
23. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual*. Volume 649. New York: Springer, 2010.
24. Kokosis G, Ceppa EP, Tyler DS, Pappas TN, Perez A. Laparoscopic duodenectomy for benign nonampullary duodenal neoplasms. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25:158-162.
25. Ryder NM, Ko CY, Hines OJ, Gloor B, Reber HA. Primary duodenal adenocarcinoma: a 40-year experience. *Arch Surg* 2000;135:1070-1074.
26. Seo JY, Hong SJ, Han JP, et al. Usefulness and safety of endoscopic treatment for nonampullary duodenal adenoma and adenocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1692-1698.
27. Maruoka D, Arai M, Kishimoto T, et al. Clinical outcomes of endoscopic resection for nonampullary duodenal high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2013;45:138-141.
28. Cho KH, Jang JY, Kim JY, et al. A case of primary duodenal adenocarcinoma treated by endoscopic mucosal resection. *Korean J Gastrointest Endosc* 2010;40:186-189.
29. Abbass R, Rigaux J, Al-Kawas FH. Nonampullary duodenal polyps: characteristics and endoscopic management. *Gastrointest Endosc* 2010;71:754-759.