

국소적으로 진행된 담낭암에서 방사선치료의 역할

포천중문의과대학교 분당차병원 방사선종양학과*, 연세대학교 연세암센터 방사선종양학과†

신현수*·성진실†

목적 : 1990년부터 1996년 사이에 담낭암으로 진단받은 72명의 환자를 대상으로 각 치료방법에 따른 생존율 및 예후인자를 분석하기 위하여 후향적 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 대상 환자는 치료방법에 따라 4개의 군으로 분류하였는데, 1군은 고식적 수술 단독으로 치료한 27명의 환자가 포함되었고 2군은 고식적 수술후 방사선치료를 시행한 환자 11명, 3군은 수술적 절제가 불가능하여 조직검사나 우회수술(bypass surgery)만 시행한 환자 18명, 4군은 3군과 같은 수술 시행후 방사선치료를 시행하였던 환자 16명을 포함하였다. 대상환자의 연령은 35~80세(평균 63세)이었고 병기는 TNM 병기 및 Nevin 병기체계에 따라 분류하였는데, 대부분 병기 III 이상으로 진행된 병기임을 알 수 있었다. 고식적 수술이 시행되었던 38명 중 11명에서 추가적인 방사선치료가 시행되었으며 수술이 시행되지 않은 34명 중 16명에서 방사선치료를 시행하였다. 방사선치료는 10 MV 선형가속기를 이용하여 종양 및 주변 림프절에 45~61.2 Gy를 조사하였다. 항암약물치료는 5-FU를 근간으로 한 복합약제를 사용하여 25명의 환자에서 시행하였다.

결과 : 중앙 생존기간은 10.3개월이었으며 3년 생존율은 13.0%이었다. 치료방법에 따른 생존율을 살펴보면 고식적 수술 단독의 경우 3년 생존율은 2.5%인 반면에 고식적 수술후 방사선치료를 시행한 경우에는 45.5%이었다. 치료를 시행하지 않았던 환자의 3년 생존율은 8.3%이었고 방사선치료 시행한 환자에서는 13.1%이었다. 각 군간의 생존율은 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다($p=0.0009$ 및 $p=0.022$). 치료방법 이외에 의미있는 예후인자로서 단변량분석에서는 종양의 형태 및 TNM 병기이었고 다변량분석에서는 종양의 형태 및 황달 유무임을 알 수 있었다.

결론 : 방사선치료는 국소적으로 진행되어 근치적 수술이 불가능한 담낭암에서 생존율의 향상을 기대할 수 있는 효과적인 치료방법으로 생각된다.

핵심용어 : 진행성 담낭암, 고식적 수술, 방사선치료

지가 있다.^{14, 15, 32, 34, 35, 38~40)}

서 론

담낭암은 우리나라 전체 암 발생 빈도의 1~2%를 차지하고 있으며¹⁾ 5년 생존율이 5%정도로 예후가 극히 불량한 악성 종양 중의 하나로 알려져 있다.^{2~16)} 담낭암의 주 치료 방법은 담낭 절제술이지만 진단 초기에 이미 진행된 경우가 대부분으로 단지 30% 정도만이 근치적 수술이 가능한 것으로 알려져 있다.^{3, 6, 9, 11, 13, 15, 17~29)} 따라서 근치적 수술이 불가능한 경우에는 방사선치료 및 항암 약물요법이 사용되고 있으나 이에 대한 치료효과는 확실하게 알려져 있지 않은 실정이다.^{30~37)} 또한 근치적 수술이 시행된 경우라도 5년 생존율은 약 10%로 매우 불량한 예후를 보이며 수술 후 방사선치료 및 항암약물치료의 역할에 대하여 아직까지 논란의 여

이에 본 저자들은 1990년 1월부터 1996년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 내원하여 담낭암으로 진단받은 환자중 근치적 수술을 시행하지 못한 72명의 환자를 대상으로 각 치료 방법에 따른 생존율을 비교하고 이에 영향을 미치는 예후인자를 분석함으로써 국소적으로 진행된 담낭암 환자에서 가장 효과적인 치료방법이 무엇인지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자 및 환자 특성

1990년 1월부터 1996년 12월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원에 내원하여 담낭암으로 진단받은 95명의 환자중 국소적이 이미 진행되어 근치적 수술이 불가능하였던 72명의 환자를 대상으로 하였다.

대상 환자는 치료방법에 따라 4개의 군으로 분류하였는데, 1군은 고식적 수술 단독으로 치료한 27명의 환자가 포함되

이 논문은 2000년 9월 23일 접수하여 2000년 12월 15일 채택 되었음.

책임 저자: 성진실, 연세대학교 의과대학 방사선종양학과실
Tel: 02)361-7631, Fax: 02)312-9033
E-mail: jsseong@yumc.yonsei.ac.kr

었고 2군은 고식적 수술후 방사선치료를 시행한 환자 11명, 3군은 수술적 절제가 불가능하여 조직검사나 우회수술(bypass surgery)만 시행한 환자 18명, 4군은 3군과 같은 수술 시행 후 방사선치료를 시행하였던 환자 16명을 포함하였다. 각 치료군에 따른 환자의 특성은 Table 1과 같으며 평균 나이는 63세(35~80세)였고 남자가 33명, 여자가 39명으로 1:1.2

의 분포를 보였다. 내원 당시 주요 증상으로는 통증이 86%(62/72)로 가장 많았으며 그밖에 식욕부진/소화불량(58%, 42/72), 종괴 촉진(33%, 22/72), 체중감소(29%, 21/72) 등의 소견을 보였다. 이러한 증상들은 각 치료군간에 차이를 보이지 않았으나 4군에서 3군보다 별열 환자가 많은 양상을 보였다. 전체 72명중 63명에서 병리학적 진단이 가능하였는데 이 중

Table 1. Patients Characteristics (1990~1996)

Characteristics	Group 1 (%)	Group 2 (%)	p-value	Group 3 (%)	Group 4 (%)	p-value
Number of Patients	27	11		18	16	
Age	<60	7 (25.9)	p=0.213	8 (44.4)	9 (56.3)	p=0.732
	>60	20 (74.1)		10 (55.6)	7 (43.8)	
Sex	Male	10 (37.0)	p=0.722	12 (66.7)	6 (37.5)	p=0.168
	Female	17 (63.0)		6 (33.3)	10 (62.5)	
Presence of stone	Yes	11 (40.7)	p=0.488	6 (33.3)	3 (18.8)	p=0.448
	No	16 (59.3)		12 (66.7)	13 (81.3)	
Symptom & signs	Weight loss	7 (25.9)	p=0.696	5 (27.8)	5 (31.3)	p=0.825
	Anorexia/Indigestion	17 (63.0)		9 (50.0)	9 (56.3)	
	Nausea/Vomiting	7 (25.9)		5 (27.8)	1 (6.3)	
	Pain	26 (96.3)		13 (72.2)	13 (81.3)	
	Palpable mass	8 (29.6)		2 (11.1)	6 (37.5)	
	Jaundice	3 (11.1)		2 (11.1)	6 (37.5)	
	Fever	4 (14.8)		1 (5.6)	6 (37.5)	
Gross feature	Polypoid/Fungating	8 (29.6)	p=0.052	0	6 (37.5)	
	Infiltrative	9 (33.3)		2 (11.1)	7 (43.8)	
	Unknown	10 (37.1)		16 (88.9)	3 (18.8)	p=0.0001*
Pathology	Adenocarcinoma	23 (85.2)	p=0.799	11 (61.1)	16 (100)	
	Undifferentiated	2 (7.4)		0	0	
	Squamous	1 (3.7)		0	0	
	Unknown	1 (3.7)		7 (38.9)	0	p=0.008*
Differentiation	Well	6 (22.2)	p=0.741	5 (27.8)	3 (18.8)	
	Moderate	8 (29.6)		2 (11.1)	8 (50.0)	
	Poorly	4 (14.8)		2 (11.1)	4 (25.0)	
	Unknown	9 (33.3)		9 (50.0)	1 (6.3)	p=0.019*
T-stage	T2	1 (3.7)	p=0.307	0	0	
	T3	15 (55.6)		1 (5.6)	2 (12.5)	
	T4	11 (40.7)		17 (94.4)	14 (87.5)	p=0.591
N-stage	N0	14 (51.9)	p=0.720	8 (44.4)	9 (56.3)	
	N1	10 (37.0)		8 (44.4)	4 (25.0)	
	N2	3 (11.1)		2 (11.2)	3 (18.7)	p=0.732
Stage by TNM	III	17 (63.0)	p=0.557	0	0	
	IVa	6 (22.2)		8 (44.4)	10 (62.5)	
	IVb	4 (14.8)		10 (55.6)	6 (37.5)	p=0.168
Stage by Nevin	III	6 (22.2)	p=0.434	0	0	
	IV	10 (37.0)		6 (33.3)	7 (43.8)	
	V	11 (40.7)		12 (66.7)	9 (56.3)	p=0.725

* statistically significant difference

1군과 2군에 속하는 36명은 담낭 절제술에 의해, 3군과 4군에 속하는 27명은 침습입생검 혹은 개복에 따른 조직 생검에 의해서 확진되었고 조직을 얻지 못한 9명 환자는 복부 초음파검사, 복부 컴퓨터단층촬영 및 내시경적 췌담관 조영술(Endoscopic retrograde cholangiopancreaticography)이나 경피 경간담관조영술(Percutaneous transhepatic cholangiography)을 시행한 결과를 종합하여 임상적 진단을 내렸다. 병리학적 진단이 가능하였던 63명 중 59명은 선암, 2명은 미분화암, 그리고 2명은 편평상피암 이었으며 조직학적 분화도를 살펴보면 분화가 잘 된 경우가 18명, 중등도의 분화를 보이는 경우는 20

Table 2. TNM and Nevin Staging System

TNM	Define
T1	Tumor invade lamina propria or muscle layer
T2	Tumor invade perimuscular connective tissue, no extension beyond serosa or into the liver
T3	Tumor perforate serosa or direct invasion on adjacent organ or both (extension 2 cm or less than into the liver)
T4	Tumor extend more than 2 cm into the liver and/or into two or more adjacent organ (stomach, duodenum, colon, pancreas, omentum, extrahepatic bile duct, any involvement of liver)
N1	Involvement of cystic duct, pericholedocal, hilar (hepatoduodenal) LN
N2	Involvement of peripancreatic, periportal, celiac, superior mesenteric LN
Stage	
	III T1-3 N1 M0, T3 N0 M0
	IVa T4 N0-1 M0
	IVb anyT N2 M0, anyT anyN M1
Nevin stage*	
	III T3 N0 M0
	IV T3 N1 M0
	V T4 N0-1 M0-1

* Nevin stage I (only intramucosal involvement), II (involvement of mucosa and muscularis), III (involvement of all three layer), IV (involvement of all three layer and cystic duct LN), V (involvement of liver by direct extension or metastases, or metastases to any other organ).

Table 3. Patterns of Invasion

Patterns of Invasion		Group 1 (%)	Group 2 (%)	p-value	Group 3 (%)	Group 4 (%)	p-value
Direct Liver Invasion	Yes	18 (66.7)	9 (81.8)	$p=0.452$	15 (83.3)	6 (37.5)	$p=0.012^*$
	No	9 (33.3)	2 (18.2)		3 (16.7)	10 (62.5)	
Adjacent Organ Invasion	Yes	2 (7.4)	3 (27.3)	$p=0.134$	2 (11.1)	5 (31.3)	$p=0.214$
	No	25 (92.6)	8 (72.7)		16 (88.9)	11 (68.8)	
Invasion Site	None	8 (29.6)	2 (18.2)		2 (11.1)	6 (37.5)	
	Single	16 (59.3)	6 (54.5)		15 (83.3)	9 (56.3)	
	Multiple	3 (11.1)	3 (27.3)	$p=0.472$	1 (5.6)	1 (6.3)	$p=0.194$

* statistically significant difference

명이었고 분화가 좋지 않은 경우는 11명이었으며 23명에서는 분화도를 알 수 없었다. 종양의 형태는 개복수술에 따른 결과를 기초로 하였는데, 고식적 수술이 시행되었던 1군과 2군에서는 11명을 제외한 27명에서 분류가 가능하였으나 절제가 불가능하였던 3군과 4군에서는 각각 2명 및 13명에서 분류가 가능하였다. 특히 3군과 4군에서 종양의 형태 분류가 차이를 보이는 것은 4군의 환자에서 개복수술이 많이 시행되어 육안적으로 종양의 형태 분류가 가능하였던 것으로 생각된다. 이처럼 수술을 시행하지 않았던 3군과 4군의 환자 분포에서 통계적인 차이를 보였는데, 이는 대개 개복수술이 시행되지 않았고 조직생검이 제대로 수행되지 못한 결과 때문인 것으로 추정된다. 담낭암 진단 후 병기는 수술 소견 및 방사선학적 검사 소견을 종합하여 결정하였으며 TNM 병기 및 Nevin⁸⁾에 의한 병기 분류 방법에 따라 분류하였다(Table 2). 모든 환자는 병기 III 이상으로 이미 국소적으로 진행되었음을 알 수 있었으며 각 치료군별로 환자 분포의 차이는 관찰되지 않았다. 또한 T병기 및 N병기를 세분하여 추후 예후인자 분석에 활용하였다.

전체 72명의 환자를 대상으로 임상적 혹은 수술적 소견을 종합하여 주위조직으로 침윤 여부를 분류해 보면 담낭에 인접한 간으로의 직접적 침윤이 관찰된 경우가 48명(67%)로 가장 많았는데, 특히 3군이 4군보다 간으로 침윤된 비율이 높음을 알 수 있었으며 주위 장기 즉 결장이나 간외담도 등으로의 침윤은 12명(17%)에서 관찰되었다. 또한 이를 침윤 정도에 따라 분류해 보면 인접 간 혹은 주위 장기의 한 곳에만 침윤이 있었던 경우가 46명(64%)이었고 8명(11%)에서는 다발성 침윤이 관찰되었으며 18명(25%)은 간 및 주위 조직으로의 침윤이 없었으나 림프절 전이가 확인되었던 환자들이었다(Table 3).

2. 치료 방법

수술적 치료로는 고식적 절제술이 38명에서 시행되었고 27명은 개복수술, 회로 수술 및 조직 생검이 시행되었으며 7

명은 전혀 수술이 시행되지 않았다. 고식적 절제술은 진행된 종양임에도 불구하고 담낭 절제술만을 시행하였거나 추가적으로 간이나 주위 장기의 일부 절제가 시행된 경우라도 수술 후 미세적 혹은 육안적으로 종양이 남아 있을 것으로 판단된 경우를 포함하였다.

방사선치료는 대부분의 경우 10 MV 선형가속기(LINAC)를 이용하였으며 방사선 조사 방법은 3문 혹은 4문 조사 방법을 사용하였고 조사야는 표적 용적(종양 및 주변 림프절)으로부터 1~2 cm 범위까지 포함하여 치료하였다. 조사선량은 일일선량 1.8~2 Gy, 주당 5회씩, 5~7주 동안 조사하였으며 중앙 조사선량은 50.4 Gy, 그 범위는 45~61.2 Gy이었으며 방사선치료가 시행되었던 환자들의 조사선량 분포는 Table 4에 나타난 바와 같다.

항암약물치료는 25명에서 시행되었고 주로 5-FU를 근간으로 한 항암제를 사용하였다. 10명은 5-FU 단독으로, 8명은 5-FU와 adriamycin, 5명은 5-FU, adriamycin, 및 mitomycin C로 치료하였으며 2명에서는 5-FU, cyclophosphamide, 및 mitomycin C로 치료하였으나 치료가 불규칙적으로 시행되어 결과 분석에서는 제외하였다.

3. 통계분석

최소 추적기간은 6개월이었고 생존기간은 수술이 시행된 경우에는 수술 시행일부터, 수술이 시행되지 않은 경우에는 방사선치료가 시작된 날부터, 그리고 치료를 받지 않은 경우에는 담낭암으로 진단받은 날부터 계산하였다. 중앙 생존기

Table 4. Radiation Dose in Group 2 and 4

Radiation dose	Group 2	Group 4
Less than 5000 cGy	6	8
More than 5000 cGy	5	8

Median survival : 10.3 mo.

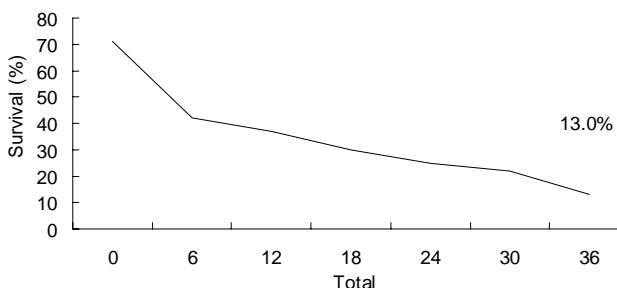


Fig. 1. Median survival and 3-year survival rates in all 72 patients with gallbladder carcinoma.

간 및 전체 생존율은 생명표법(Life-table method)을 이용하여 산출하였다. 예후인자에 따른 생존율의 비교 분석은 SPSS 통계프로그램을 이용하여 단변량 및 다변량 분석을 수행하였다.

결 과

1. 중앙 생존 기간 및 전체 생존율

전체 72명 환자에 대한 전체 생존기간은 1개월에서 95개월이었으며 중앙 생존기간은 10.3개월이었으며 3년 생존율은 13.0%이었다(Fig. 1).

2. 치료 실패 양상

국소적 제어 실패는 치료가 종료된 후 초기 병변이나 전이된 주위 영역 림프절이 치료되지 않고 병이 진행되었거나 국소적 제어가 이루어진 후 추적관찰중 재발된 경우를 포함하였다. 전체 72명의 환자중 37명(51%)에서 재발 여부를 확인할 수 있었으며 37명중 22명(60%)에서 국소적 재발 양상을 보여 담낭암 환자의 대부분은 국소제어에 실패했음을 알 수 있었다. 이는 국소적으로 이미 병이 진행되어 국소제어가 불가능한 경우가 많았기 때문으로 추정되며 방사선치료를 시행하였던 경우 국소적 재발의 감소가 관찰되지 않았는데, 이는 방사선량의 증가에 따른 국소제어율에 차이가 없었기 때문에 생각된다. 한편 원격전이는 혈행성 간 전이가 11명(30%), 폐 전이가 3명(8%)에서 발생하였는데, 이처럼 원격전이가 국소재발보다 현저히 낮은 것은 아마도 담낭암의 생존율이 극히 낮아 장기 생존자가 드물기 때문이라고 생각된다(Table 5). 하지만 이러한 치료 실패 양상은 재발 여부의 확인이 가능하였던 51%의 환자를 대상으로 이루어진 것이기 때문에 좀 더 적극적인 추적관찰을 통해 정확한 치료 실패 양상의 분석이 필요할 것으로 생각된다.

Table 5. Patterns of Failure

Patterns of failure	Group 1 (%)	Group 2 (%)	Group 3 (%)	Group 4 (%)
Loco-regional Failure*	11/18 (61)	3/6 (50)	2/4 (50)	6/9 (67)
Distant Metastasis				
Liver	3/18 (17)	2/6 (33)	1/4 (25)	5/9 (56)
Lung	2/18 (11)	—	—	1/9 (11)

It was possible to evaluate the patterns of failure in 37 (51%) of 72 patients.

*including uncontrollable or recurrent patients in primary lesions and/or regional lymph nodes

Table 6. Cause of Death

Cause of death	Group 1 (%)	Group 2 (%)	Group 3 (%)	Group 4 (%)
Carcinomatosis	6/13 (46)	—	4/4 (100)	1/2 (50)
Hepatic Failure	2/13 (15)	1/3 (33)	—	1/2 (50)
Sepsis	5/13 (39)	2/3 (67)	—	—

Causes of death were confirmed at 22 of 72 patients (31%).

Table 7. Survival Difference Following Treatment Modalities

Treatment modalities	No. of patients	Median survival (mo.)	3-YSR (%)	p-value
PS	27	7.7	2.5	
PS+RT	11	27.0	45.5	p=0.0009*
No Treatment	18	6.0	8.3	
RT	16	17.3	13.1	p=0.022*

PS : palliative surgery, RT : radiotherapy

*statistically significant difference

3. 사망원인

72명중 22명(31%)에서 임상적으로 사망 원인이 확인되었으며 사망 원인이 확인된 22명의 환자중 11명(50%)은 암종증으로, 4명(18%)은 간부전증으로, 그리고 7명(32%)은 폐혈증으로 사망하여 담낭암 환자의 상당수가 암종증으로 사망하였음을 알 수 있었다(Table 6).

4. 치료방법에 따른 중앙생존기간 및 생존율

72명의 환자를 고식적 수술이 시행된 군과 수술이 불가능 하였던 군으로 나누고 이를 다시 방사선치료 시행 여부에 따라 구분하여 4개 치료군으로 분류하였다. 각 치료군에서의 중앙 생존기간 및 3년 생존율을 살펴보면 1군은 중앙 생존 기간이 7.7개월, 3년 생존율 2.5%이었으며 2군은 중앙 생존 기간 27.0개월, 3년 생존율 45.5%의 결과를 보였다. 이러한 결과에 따르면 고식적 수술만 시행하였던 경우에 비하여 방사선치료를 추가적으로 시행한 경우 통계적으로 의미있는 생존율의 차이를 보였다. 한편 수술이 불가능하였던 환자를 3군과 4군으로 나누어 분석해 본 결과 3군에 비하여 4군에서 통계적으로 의미있는 생존율의 차이를 얻을 수 있었다(중앙 생존기간: 6개월/17.3개월, 3년 생존율 8.3%/13.1%). 결과적으로 근치적 수술이 불가능한 경우 고식적 수술이나 치료를 시행하지 않는 경우에 비하여 방사선치료를 추가적으로 시행하는 경우 생존율의 향상을 기대할 수 있을 것으로 추정된다(Table 7, Fig. 2).

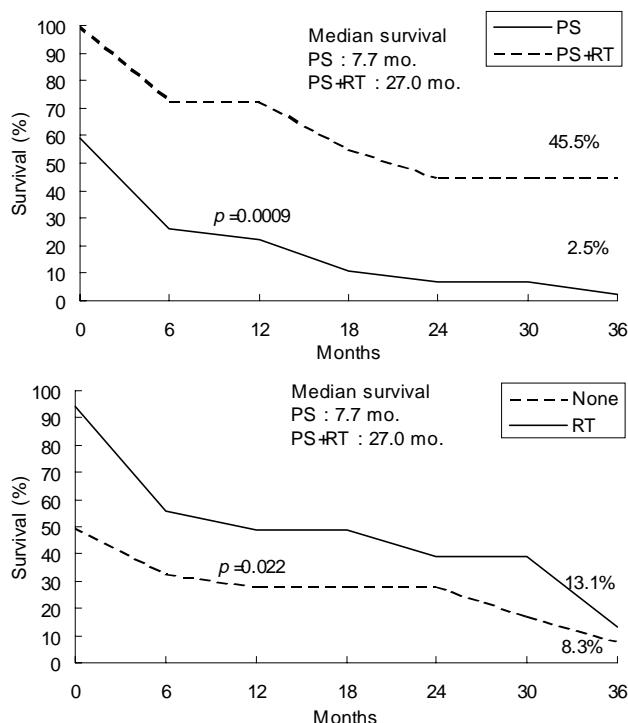


Fig. 2. Comparison of median survival and 3-year survival rates for each treatment modalities in 72 patients with gallbladder carcinoma: left - palliative surgery (PS) versus palliative surgery + radiotherapy (RT), and right - no treatment versus RT.

5. 생존율에 영향을 미치는 예후인자 분석

연령, 성별, 증상 유무, 종양의 침범 부위 및 정도, 병기, 치료방법의 요인들이 3년 생존율에 영향을 미치는 예후인자로서 의미가 있는지의 여부를 분석하기 위하여 단변량 및 다변량 분석을 시행하였다.

단변량 분석을 시행한 결과 치료방법, 종양의 형태 및 TNM 병기가 의미있는 예후인자로서 분석되었는데, 치료방법에서 고식적 수술 단독으로 치료하였거나 치료를 시행하지 않은 군에 비하여 방사선치료를 추가한 경우 생존율이 의미있게 높음을 알 수 있었으며 종양의 형태에 있어서는 폴립형이나 균상형인 경우가 침윤성인 경우보다 생존율이 의미있게 높음을 알 수 있었다. 한편 TNM 병기에 따른 생존율이 통계적으로 의미있음을 알 수 있었는데, 이러한 결과를 분석해 보면 담낭암에서 사용되고 있는 Nevin 병기와는 다른 결과를 보이는 것으로 보아 TNM 병기가 예후를 결정하는데 좀 더 정확한 방법임을 알 수 있었으며 T 병기나 N 병기, 즉 종양의 침범 정도나 림프절 전이 여부는 예후에 큰 영향을 주지 못함을 알 수 있었다(Table 8).

Table 8. Prognostic Factors Affecting Survival (Univariate Analysis)

Prognostic Factors		No. of patients	3-YSR (%)	p-value
Age	Less Than 60	29	14.4	
	More Than 60	43	12.1 p=0.511	
Sex	Male	33	13.7	
	Female	39	12.5 p=0.309	
Weight loss	No	51	20.4	
	Yes	21	6.0 p=0.726	
Anorexia/Indigestion	No	30	9.3	
	Yes	42	15.9 p=0.408	
Nausea/Vomiting	No	55	10.5	
	Yes	17	23.5 p=0.653	
Pain	No	10	10.0	
	Yes	62	13.7 p=0.650	
Palpable mass	No	50	8.5	
	Yes	22	22.5 p=0.242	
Jaundice	No	58	6.2	
	Yes	14	50.0 p=0.091	
Fever	No	61	15.0	
	Yes	11	0 p=0.447	
Presence of stone	No	49	9.4	
	Yes	23	24.2 p=0.471	
Direct liver invasion	No	24	7.4	
	Yes	48	14.7 p=0.694	
Adjacent organ invasion	No	60	12.6	
	Yes	12	20.8 p=0.652	
Invasion Site	None	18	7.8	
	Single	46	11.6	
	Multiple	8	31.3 p=0.198	
Gross feature	Polypoid/ Fungating	22	33.5	
	Infiltrative	20	8.4	
	Unknown	30	6.7 p=0.032*	
Histology	Adenocarcinoma	59	15.6	
	Others	13	5.1 p=0.111	
Differentiation	Well	4	15.2	
	Moderate	20	28.4	
	Poorly	31	9.1	
	Unknown	40	3.7 p=0.631	
T-stage	T2	3	0	
	T3	24	27.7	
	T4	45	8.1 p=0.863	
N-stage	N0	36	13.9	
	N1-2	36	12.2 p=0.520	
TNM stage	III	24	19.2	
	IVa	26	10.0	
	IVb	22	6.8 p=0.046*	
Nevin stage	III	10	20.0	
	IV	28	18.5	
	V	44	7.4 p=0.117	

* statistically significant difference

Table 9. Prognostic Factors Affecting Survival (Multivariate Analysis)

Prognostic Factors	p-value
Treatment modalities	0.0118*
Age	0.7334
Sex	0.7860
Weight loss	0.5284
Anorexia/Indigestion	0.8530
Nausea/Vomiting	0.6944
Pain	0.6459
Palpable mass	0.8627
Jaundice	0.0335*
Fever	0.6430
Presence of stone	0.3213
Direct liver invasion	0.4486
Adjacent organ invasion	0.7406
Invasion Site	0.6562
Gross feature	0.0047*
Histology	0.9426
Differentiation	0.5197
T-stage	0.3062
N-stage	0.2212
TNM stage	0.6555
Nevin stage	0.3521

*statistically significant difference

마찬가지 방법으로 다변량 분석을 시행한 결과 치료방법, 종양의 형태 및 황달 증상 유무가 의미있는 예후인자로서 분석되었는데, 황달 증상 유무가 다변량 분석에서 의미있는 예후인자로 분석된 것은 아마도 황달에 의하여 비교적 초기에 담낭암이 발견된 결과가 아닌가 추측된다(Table 9).

고 안

담낭암의 주증상은 우측 상복부 통증 및 종괴가 가장 많은 것으로 알려져 있으나 이러한 증상을 호소하는 경우에는 이미 진행된 경우가 대부분이고 그밖의 증상들은 비특이적 이어서 조기진단이 어려운 질환으로 알려져 있으며 치료를 시행하지 않은 경우 생존 기간은 평균 3~4개월, 1년 생존율은 10%내외로 예후가 매우 불량한 악성 종양으로 알려져 있다. 또한 진단 당시 70~90%는 담석증을 동반하고 있으며 담석증 수술중 우연히 종양이 발견되는 경우에는^{4, 5, 7, 12, 15, 23,}

⁴¹⁾ 완치를 기대할 수 있으나 이러한 경우는 극히 드물고 대부분의 경우 근치적 절제술이 불가능한 것으로 알려져 있다. Adson⁴¹⁾은 진단 당시 77%의 환자가 절제 불가능하고 담낭내에 국한된 경우는 9%, 절제 가능한 경우는 14%라고 하였으며 이들 26명중 7명에서만 확대 절제술이 가능하였다고 보고하였다.

진단 당시 병의 진행 양상에 대한 보고들에 의하면^{4, 5, 15)} 주로 담낭에 인접한 간으로의 직접적 침윤이 50~65%정도로 가장 흔히 볼 수 있는 소견이고 기타 주위 장기(횡행 결장, 위, 십이지장, 췌장 등), 주위 림프절로의 전이 소견도 비교적 흔하게 발생하는 것으로 보고되고 있다. 조직 병리학적으로는 림프관, 혈관, 및 신경 주위로의 침윤 등이 흔한 것으로 보고하고 있으며 이러한 소견이 예후와 관계있다는 보고들이 있다.^{10, 42, 43)} 담낭암에서의 원격전이는 이 질환 자체의 예후가 불량하기 때문에 그리 흔히 볼 수는 없지만 대개 담낭 정맥을 통해 간의 미상엽으로 혈행성 전이가 가능한 것으로 알려져 있다.

담낭암의 예후 인자에 대한 연구는 그리 활발치 못한 편으로 이는 대상 환자수가 절대적으로 부족하여 임상적 의의를 찾기 어려운 때문으로 생각된다. Ouchi 등¹⁰⁾이 근치적 절제술이 시행된 36명의 환자를 대상으로 임상적 및 병리학적 고찰을 시행한 보고에 따르면 장막층까지 침윤된 경우, 유두상 혹은 고분화 종양인 경우, 그리고 림프관-혈관과 신경 주위 침윤이 관찰되지 않은 경우 5년 생존율이 더 좋은 결과를 얻었으며 점막층과 근육층에 국한된 종양인 경우 예후가 좋은 유두상 형태를 보이고 이 경우 림프관-혈관과 신경 주위 침윤의 빈도가 더 낮다고 하였다. 또한 점막층 내에 국한된 경우 종양의 핵내 DNA score가 낮은 수치를 보여 이는 낮은 세포학적 악성도를 의미한다고 하였는데, 이를 결론적으로 종합해 보면 담낭암의 예후는 종양의 생물학적 성질뿐 아니라 사용한 수술적 방법에 따라 영향을 받는 것 같다고 주장하였다. Henson 등⁴²⁾은 예후 인자로서 조직학적 분화도, 조직학적 유형, 및 병기를 제시하였으며 병기 I인 경우에도 5년 생존율은 11%에 불과하다고 보고하였다. 본 연구 결과에 따르면 종양의 침범정도와 치료 방법이 중요한 예후 인자였으며 병기의 경우 III기 이하인 경우의 환자수가 적어 통계학적 의미는 없으나 2년 생존율이 75%로 진행 병기에 비해 생존율이 높아 담낭암에서 조기 진단이 중요함을 알 수 있었다.

담낭암의 주된 치료방법으로서는 담낭 절제술이지만 이 중 1/3에서만 근치적 절제술이 가능하며 최근 들어서는 수술의 범위가 넓을수록 예후에 영향을 미치는지 즉 단순 절제술만 시행하는 것이 좋은지 아니면 확대 절제술이 좋은지에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다.^{3, 6, 9, 11, 13, 15, 17~29)} Beltz 및 Condon³⁾의 보고에 따르면 진단 당시 간으로의 직접적 침윤이나 혈행성 전이, 담도관 주위의 림프절 전이가 발견되는 경우가 많으므로 확대 절제술을 시행할 경우 생존율의 향상을 얻을 수 있을 것으로 생각하였다. Gall 등²⁰⁾은 육

안적으로 간 침윤이 존재하거나 침윤 깊이를 알 수 없을 때에는 담낭과 간의 부분 절제술 그리고 간-십이지장 인대의 절제술이 시행되어야 하며 간에 미세적 침윤이 있는 병기 II나 수술 당시 암을 발견하지 못하고 담낭 절제술만 시행된 경우에는 추가로 확대 절제술을 재시행할 것을 주장하였고 초기 질환인 병기 I인 경우에는 담낭 절제술만 시행하여도 충분하다고 보고하였다. Hafstrom 등⁶⁾은 61%의 환자에서 간 침윤이 존재하였고 이런 경우 중앙 생존기간은 3개월인 반면에 담낭내에 국한된 경우에는 15개월로서 확대 절제술의 필요성을 강조하였다. 그러나 Appleman 등¹⁷⁾과 Gagner 및 Rossi¹⁹⁾는 이러한 수술 방법이 과연 예후에 영향을 줄 수 있느냐에 대해 의문을 제기하고 있다. 한편 담낭암이 담석을 동반하는 경우가 흔하고 담석증 자체가 담낭암의 선행인자로 알려져 있기 때문에 일부 문헌에서는 담낭의 예방적 절제술을 시행하자는 의견도 제시되고 있으나^{13, 21, 28)} 근치적 절제를 위하여 가능한 한 주위로의 전이가 의심되는 부위의 절제술을 함께 시행하는 경향이 있다.

그러나 이미 진행된 담낭암인 경우에는 근치적 절제술이 시행된다 하더라도 예후는 불량하며 이런 경우 보조적요법으로서의 방사선치료 및 항암 약물요법에 대한 치료 성적 및 그 역할에 대해서는 아직까지 확실치 않은 실정이다. Kopelson 등³⁶⁾은 근치적 절제술을 시행한 11명의 환자들의 치료 실패 양상을 분석한 보고에서 7명(63%)에서 국소 재발 단독 혹은 원격 전이를 동반하여 발생하였기 때문에 이런 경우 수술 후 방사선 치료가 필요함을 제안하였다. Buskirk 등³⁸⁾은 4명의 담낭암 환자를 대상으로 한 연구에서 3명의 환자가 암종증으로 사망하였기 때문에 복부 전체를 포함하는 방사선치료가 필요하다고 주장한 바 있다. 이처럼 근치적 절제술이 시행되어도 이미 병이 진행된 경우가 대부분이고 국소적 치료 실패 양상을 보이는 경우가 많으므로 이에 대한 방사선치료의 역할에 대하여 관심을 갖게 되었다. Bosset 등³⁹⁾은 완전 절제술 후 7명의 환자에서 종양 및 주변 림프절에 46 Gy 조사후 9 Gy를 추가 조사하는 방사선치료를 시행한 결과 2명의 환자는 병으로 사망하고 5명은 5개월에서 58개 월까지 생존중 임을 보고하였다. 이 결과를 토대로 수술후 방사선치료를 시행하는 것이 방사선에 의한 심각한 부작용 없이 생존율의 향상을 기대할 수 있는 안전한 치료 방법으로 제시하였다. Fields 및 Enami³²⁾는 3명중 2명이 각각 22개 월과 27개월째 생존하고 있음을 보고하면서 방사선치료의 필요성을 강조하였다. 또한 국소 제어율의 향상을 목적으로 수술중 방사선치료(Intraoperative radiation therapy, IORT)의 가능성을 제시하기도 하였는데, Busse 등⁴⁰⁾은 절제 불가능한 경

우보다는 미세 침윤의 가능성이 있는 경우 수술중 방사선치료의 역할이 기대된다고 하였으며 Todoroki 등¹⁴⁾은 절제술만 시행된 경우의 3년 생존율이 0%인 반면에 절제술후 수술 중 방사선 치료가 병행된 경우 10.1%의 생존율을 보여 수술 중 방사선치료의 역할을 암시하였다. 반면에 Houry 등³⁴⁾과 Vaittinen¹⁵⁾은 수술 후 방사선치료 및 항암약물치료의 시행시 예후에 영향을 줄 수 있는지에 대해서는 회의적이라는 보고를 하였다.

한편 근치적 절제술이 시행되지 않은 경우에 있어서는 방사선치료 및 항암약물치료의 사용에 대한 시도들이 있어 왔으나 대개는 후향적 분석 내지는 소수 환자를 대상으로 한 연구들로 방사선치료의 가능성을 제시하고 있을 뿐이며^{32~35,44)} 다양한 항암제를 이용한 항암약물치료시 생존율의 향상을 가져올 수 있다는 보고는 거의 없는 실정이다. Smoron³³⁾은 방사선치료를 시행한 경우 소수의 환자에서 고식적 효과와 장기 생존이 가능하였기 때문에 이러한 환자를 대상으로 좀 더 계획된 방사선치료와 항암 약물요법이 필요하다고 제안하였다. Fields 및 Emami³²⁾는 외부 방사선치료 단독으로 치료한 경우의 생존기간이 7개월인데 비해 Ir-192를 사용한 관내조사가 추가된 경우의 생존기간은 15개월로서 더 좋은 생존율을 얻어 관내 조사로 국소 조사량을 증가시킴으로서 국소제어율을 높여 생존율의 향상을 얻을 수 있다는 사실을 알 수 있었으나, 아직까지도 담낭암의 치료에 따른 국소실패율이 높은 비중을 차지하므로 국소제어율을 높이고 생존율의 향상을 기대할 수 있는 다양한 치료 방법의 개발이 필요하다고 하였다. Kopelson 등³⁵⁾은 항암 약물요법 단독으로는 일시적인 고식적 효과가 있을 뿐이며 방사선치료와 병용한 경우 더 좋은 치료 결과를 얻을 수 있다고 보고하였다. 정 등³⁰⁾은 cisplatin을 포함한 다제 병용요법(MDF)이 adriamycin을 포함한 다제 병용요법(FAM)에 비해 반응률과 반응 지속 기간이 높은 경향이 있고 생존율의 증가와 생존기간이 연장되는 경향을 관찰함으로써 다제 항암 약물요법을 사용하는 경우 생존기간을 연장시킬 수 있다는 가능성을 제시하고 있다. 차 등³¹⁾은 5-FU, ACNU, mitomycin (FUM) 다제 병용요법을 사용한 결과 생존기간의 연장이 기존에 널리 사용되었던 SMF 또는 FAM요법에 비하여 비슷하거나 우수한 것으로 보고하였다. Falkson 등³⁷⁾은 진행된 병기의 담낭암 환자에서 5-FU, MeCCNU, streptozotocin의 약제를 단독으로 혹은 병용요법으로 사용한 결과 각 치료 방법 간의 치료 반응률이나 생존율의 차이는 없었으며 MeCCNU와 streptozotocin을 추가한 경우 부작용의 증가가 관찰되었고 생존율의 향상을 얻지 못하여 이러한 약제의 임상적 적용이 어려움을

보고하였다. 본 연구에서 고식적 절제술이 시행되었던 환자에서 방사선치료를 사용한 경우의 3년 생존율은 45.5%로서 치료를 시행하지 않았던 경우(2.5%)에 비해 생존율의 향상을 얻을 수 있었으며 수술을 시행하지 못한 경우에서도 방사선치료를 시행한 경우 생존율의 향상을 얻을 수 있었다(13.1% vs. 8.3%). 따라서 근치적 절제술이 시행되지 못하는 진행된 병기라 하더라도 초기 치료방법으로서 방사선치료의 사용시 생존기간의 연장을 기대할 수 있으리라 생각되며 이러한 성적을 토대로 방사선치료 및 항암약물치료를 이용한 좀 더 체계적이고 적극적인 치료를 통하여 이들의 역할을 제시할 수 있을 것으로 생각된다.

결 롬

국소적으로 진행되어 근치적 수술이 불가능하였던 72명의 담낭암 환자를 대상으로 다양한 치료 방법에 따른 치료 성적은 다음과 같다.

- 1) 전체 환자의 중앙 생존기간은 10.3개월이었고 3년 생존율은 13.0%이었다.
- 2) 고식적 수술만 시행한 1군은 중앙 생존기간이 7.7개월, 3년 생존율 2.5%였으며 방사선치료를 추가하였던 2군은 중앙 생존기간 27.0개월, 3년 생존율 45.5%의 결과를 보였다. 한편 수술이 불가능하였던 환자에서 치료를 하지 않았던 3군은 중앙 생존기간이 6개월, 3년 생존율 8.3%였으며 방사선치료를 시행하였던 4군은 중앙 생존기간 17.3개월, 3년 생존율 13.1%의 결과를 보였다.
- 3) 생존율에 영향을 주는 예후인자를 분석한 결과 단변량 분석에서는 치료방법, 종양의 형태, TNM 병기가 통계적으로 의미있는 예후인자 이었으며, 다변량분석에서는 치료방법, 종양의 형태, 황달 증상 유무가 의미있는 예후인자임을 알 수 있었다.
- 4) 국소적으로 이미 진행된 담낭암 환자에서 근치적 수술이 시행되지 못한다 하더라도 방사선치료를 시행하는 것이 생존율의 향상을 기대할 수 있는 좋은 치료방법이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ministry of Health and Welfare, Rep. of Korea. Annual report of cancer registry programme in the Republic of Korea. 1994
2. Park YK, Kim SH, Park YH. A Clinical Study of Gallbladder Carcinoma. Kor J Gastroenterol 1989;21:113

3. Beltz WR, Condon RE. Primary carcinoma of the gallbladder. Ann Surg 1974;180:180-184
4. Carmo MD, Perpetuo O, Valdivieso M, et al. Natural history study of gallbladder cancer - A review of 36 years experience at M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. Cancer 1978;42: 330-335
5. Fahim RB, McDonald JR, Richards JC, Ferris DO. Carcinoma of the gallbladder; A study of its modes of spread. Ann Surg 1962;156:114-124
6. Hafstrom L, Zettergren L, Akesson LA. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver - The prognosis for patients with carcinoma of the gallbladder, with special reference to the amount of tumour growth within the liver at the time of diagnosis. Acta Chir Scand 1973;139: 264-269
7. Keill RH, DeWeese MS. Primary carcinoma of the gallbladder. Am J Surg 1973;125:726-729
8. Nevin JE, Moran TJ, Kay S, King R. Carcinoma of the gallbladder - Staging, treatment, and prognosis. Cancer 1976; 37:141-148
9. Ohlsson EG, Aronsen KF. Carcinoma of the gallbladder - A study of 181 cases. 1974;140:475-480
10. Ouchi K, Owada Y, Matsuno S, Sato T. Prognostic factors in the surgical treatment of gallbladder carcinoma. Surgery 1987;101:731-737
11. Richard PF, Cantin J. Primary carcinoma of the gallbladder: Study of 108 cases. Can J Surg 1976;19:27-32
12. Solan MJ, Jackson BT. carcinoma of the gallbladder - A clinical appraisal and review of 57 cases. Br J Surg 1971;58: 593-597
13. Thorbjarnarson B. Carcinoma of biliary tree - I. Carcinoma of gallbladder. New York State J Med 1975;550-552
14. Todoroki T, Iwasaki Y, Orii K, et al. Resection combined with intraoperative radiation therapy (IORT) for stage IV (TNM) gallbladder carcinoma. World J Surg 1991;15:357-366
15. Vaittinen E. Carcinoma of the gallbladder - A study of 390 cases diagnosed in Finland 1953-1967. Ann Chir Gynecol Fenn 1970;59(Supple 168):7-81
16. Warren KW, Hardy KJ, O'Rourke. Primary neoplasia of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1968;1036-1040
17. Appleman RM, Morlock CG, Dahlin DC, Adson MA. Long term survival in carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1963;459-464
18. Donaldson LA, Busuttil A. A clinicopathological review of 68 carcinomas of the gallbladder. Br J Surg 1975;62:26-32
19. Gagner M, Rossi RL. Radical operations for carcinoma of the gallbladder; Present status in North America. World J Surg 1991;15:344-347
20. Gall FP, Kockerling F, Scheele J, Schneider C, Hohenberger. Radical operations for carcinoma of the gallbladder; Present status in Germany. World J Surg 1991;15:328-336
21. Gradirar IA, Kelly TR. Primary carcinoma of the gallbladder. Arch Surg 1970;100:232-235
22. Hardy MA, Volk H. Primary carcinoma of the gallbladder - A ten year review. Am J Surg 1970;120:800-803
23. Holmes SL, Mark JBD. Carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1971;133:561-564
24. Jones RS. Palliative operative procedures for carcinoma of the gallbladder. World J Surg 1991;15:348-351
25. Litwin MS. Primary carcinoma of the gallbladder - A review of 78 patients. Arch Surg 1967;95:236-240
26. 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;15:337-343
27. Pemberton LB, Differbaugh WF, Strohl EL. The surgical significance of carcinoma of the gallbladder. Am J Surg 1971;122:381-383
28. Prakash ATM, Sharma LK, Pandit PN. Primary carcinoma of the gallbladder. Br J Surg 1975;62:33-36
29. Ram MD. Carcinoma of the gallbladder. Surg Gynecol Obstet 1971;133:1044-1048
30. Chung HC, Koh EH, Roh JK, Min JS, Lee KS, Kim BS. Role of chemotherapy in unresectable stage biliary tract cancer. J Kor Cancer Assoc 1990;22:116-124
31. Cha JJ, Kim SK, Hyun IY, Hong WS, Lee JO, Yun TK. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil, ACNU and mitomycin-C (FUM) for carcinoma of the pancreas and gallbladder. J Kor Cancer Association 1990;22:125-130
32. Fields JN, Emami B. Carcinoma of the extrahepatic biliary system - Results of primary and adjuvant radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1987;13:331-338
33. Smoron GL. Radiation therapy of carcinoma of the gallbladder and biliary tract. Cancer 1977;40:1422-1424
34. Houry S, Schienger M, Huguier M, Lacaine F, Penne F, Laugier A. Gallbladder carcinoma: Role of radiation therapy. Br J Surg 1989;76:448-450
35. Kopelson G, Harisiadis L, Tretter P, Chang CH. The role of radiation therapy in cancer of the extrahepatic biliary system - An analysis of thirteen patients and a review of the literature of the effectiveness of surgery, chemotherapy and radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1977;2:883-894
36. Kopelson G, Galdabini J, Warshaw AL, Gunderson LL. Patterns of failure after curative surgery for extrahepatic biliary tract carcinoma; Implications for adjuvant therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:413-417
37. Falkson G, MacIntyre JM, Moertel CG. Eastern Cooperative Oncology Group experience with chemotherapy for inoperable gallbladder and bile duct cancer. Cancer 1984;54: 965-969
38. Buskirk SJ, Gunderson LL, Adson MA, et al. Analysis of failure following curative irradiation of gallbladder and extrahepatic bile duct carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1984;10:2013-2023
39. Bosset JF, Mantion G, Gillet M, et al. Primary carcinoma

- of the gallbladder – Adjuvant postoperative external irradiation. *Cancer* 1989;64:1843–1847
40. Busse PM, Cady B, Bothe A, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991;15:352–356
41. Adson MA. Carcinoma of the gallbladder. *Surg Clin North Am* 1973;53:1203–1216
42. Henson DE, Albores-Saavedra J, Corle D. Carcinoma of the gallbladder – Histologic types, stage of disease, grade, and survival rates. *Cancer* 1992;69:1493–1497
43. Sumiyoshi K, Nagai E, Chijiwa K, Nakayama F. Pathology of carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 1991;15:315–321
44. Flickinger JC, Epstein AH, Iwatsuki S, Carr BI, Starzl TE. Radiation therapy for primary carcinoma of the extrahepatic biliary system – An analysis of 63 cases. *Cancer* 1991;68:289–294

Abstract

The Role of Radiotherapy for Locally Advanced Gallbladder Carcinoma

*Department of Radiation Oncology, College of Medicine Pochon CHA University, Pundang CHA General Hospital, Sungnam, Korea

†Department of Radiation Oncology, Yonsei Cancer Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hyun Soo Shin, M.D.* and Jinsil Seong, M.D.†

Purpose : A retrospective review of 72 patients with locally advanced gallbladder carcinoma, between January 1990 and December 1996, was performed. Survival results and prognostic factors are analyzed for the patients treated with a various modalities.

Materials & Methods : The patients were classified by treatment modality: group 1 included to 27 patients treated with palliative surgery alone, and group 2 for 11 patient treated with palliative surgery and radiotherapy; group 3 for 18 patients not treated by any treatment modality, and group 4 for 16 patients treated with radiotherapy alone. Age distribution ranged from 35 to 80 years with a mean of 63 years. The stage was classified by TNM and Nevin's staging system; all patients had an advanced stage more than III. Palliative surgery was done in 38 patients and adjuvant radiation therapy (RT) was followed in 11. For 34 patients, in whom no resection was tried, definitive RT was done in 16. Radiation delivered to tumor site and draining nodes up to 45~61.2 Gy using 10 MV linear accelerator. Chemotherapy was given to 25 patients with 5-FU based regimens.

Results : Median survival time was 10.3 months and 3-year survival rates (3-YSR) were 13.0% in all patients. Survival rates according to the treatment modalities were as followed: in palliative surgery alone, 3-YSR was 2.5%; in palliative surgery and adjuvant RT, 3-YSR was 45.5%; in no treatment group, 3-YSR were 8.3%; and definitive RT was 13.1%. It was better survival in additional RT after palliative surgery group than palliative surgery alone ($p=0.0009$). It was better survival in definitive RT group than no treatment group ($p=0.022$). Significant prognostic factors by univariate analysis were treatment modalities, the type of tumor and TNM stage. Significant prognostic factors by multivariate analysis were treatment modalities, the type of tumor and the presence of jaundice.

Conclusion : It is suggested that RT could be potentially effective as adjuvant treatment modalities after palliative surgery or primary treatment for locally advanced and unresectable gallbladder carcinoma.

Key Words : Gallbladder carcinoma, Palliative surgery, Radiotherapy