



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

대학원 학위논문

바터팬대부 암의 근치적 절제술 후 조기
재발 예측 인자.

울산대학교 대학원

의학과

마 충 현

바터팽대부 암의 근치적 절제술 후 조기
재발 예측 인자.

지도교수 : 김 송 철

이 논문을 석사 학위 논문으로 제출함

2018년 5월

울산대학교 대학원

외과

마 충 현

바터팬대부 암의 근치적 절제술 후 조기
재발 예측 인자.

마충현의 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장	황 대 욱	인
심사위원	김 송 철	인
심사위원	송 기 병	인

울 산 대 학 교 대 학 원

2018년 5월

목차

국문요약.....	i
표.....	iv
그림.....	xv
서론.....	1
연구방법.....	3
결과.....	11
고찰.....	17
결론.....	25
참고문헌.....	26
영문요약.....	30

국문요약

배경 : 췌장대부 주위 암 중에서 바터췌장대부 암은 상대적으로 좋은 예후를 보이는 암이다. 하지만 5 년 재발율은 여전히 40 - 50% 정도를 보이며 이 재발은 주로 수술적 치료를 시행한 후 조기에 일어 난다. 본 연구는 이러한 조기 재발을 일으키는 요인에 대한 분석을 하고자 한다.

방법 : 2000 년 1 월부터 2015 년 12 월 까지 대한민국 서울 아산 병원에서 바터췌장대부 암을 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 501 명의 환자를 분석하여 환자 군의 특징 및 병리, 조직학적 특징을 후 향 적으로 분석 하였다. 재발 환자 군은 조기 재발 군과 후기 재발 군으로 나누어 분석 하였으며 조기 재발 군은 근치적 수술을 시행 받고 1년 내에 재발 한 군으로 정의 하였다.

결과 : 재발한 170 명의 환자 중 107 명의 환자에서 조기 재발을 하였다. 이 환자 군의 3 년, 5 년 생존율은 18.4%, 10.5%로 후기 재발 환자의 66.5%, 26.7% 보다 월등히 낮았으며 이는 조기 재발이 생존율에 유의한 영향을 미치는

인자임을 알 수 있었다. 조기 재발 군의 분석에서는 간을 포함한 원격 전이를 81.3%에서 하였으며, 국소 재발은 20% 에서 일어 났다. 조기 재발에 영향을 미치는 요인 분석에서는 림프혈관 침범유무, 양성 림프절의 비율(≥ 0.2), 악성 분화도가 조기 재발에 영향을 미치는 독립적인 인자로 분석 되었다.

결론 : 본 연구에서 바터팡대부 암의 조기 재발은 후기 재발과 비교하여 급격한 생존율 저하에 영향을 미친다는 사실을 증명 하였으며 바터팡대부 암의 조기 재발을 일으키는 요인 및 재발 형태 분석을 통하여 조기 재발을 하는 환자 군을 예측 할 수 있는 요인을 알게 되었다. 이러한 결과는 수술적 치료 후 시행되는 새로운 치료방법 에 대한 연구에 중요한 정보를 제공 하였으며 이를 바탕으로 조기 재발한 환자 군에 대한 적극적인 수술 후 치료에 대한 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

Table 1 Patients characteristics (n = 501)

Characteristics	Value
Age (years, mean \pm SD)	61.3 \pm 9.8
Gender (male: female, n(%))	
Male	267(53.3)
Female	234(46.7%)
BMI (kg/m ² , mean \pm SD)	23.3 \pm 2.9
Preoperative drairage(n, %)	
No drain	74(32.7)
PTBD	21(9.3)
ERBD	85(37.6)
ENBD	46(20.4)
Preoperative CEA (ng/ml, median(range))	2.0(0 – 324)
Preoperative CA19-9 (U/ml, median(range))	19.4(0.6 – 5470.0)
Preoperative bilirubin (mg/dl, median(range))	1.0(0.2 – 15.6)
Operation time (min, mean \pm SD)	385 \pm 94.5
Operative methods (n(%))	
Open (PD,PPPD,TP)	449(89.6)
Laparoscopic PPPD	45(8.9)
TDA	7(1.4)
Transfusion(unit, n(mean \pm SD))	63(0.8 \pm 1.9)
Size of tumor (cm, mean \pm SD)	2.2 \pm 1.1

Table 1 continue

Positive lymph node (n, mean \pm SD)	0.8 \pm 2.3
Lymph node positive,n(%)	151(30.6)
Histologic Grade ,n(%)	
Well to moderate	428(91.8)
Poor	38(8.2)

BMI body mass index, *CEA* carcinoembryonic antigen, *CA19-9* carbohydrate antigen 19-9,

PD pancreaticoduodenectomy, *PPPD* pylorus preserving pancreaticoduodenectomy, *TP*

total pancreatectomy, *TDA* transduodenalampullectomy

Table 2.Demographics, preoperative data and operative finding in patients with ampulla of vater cancer who underwent curative resection : Results of univariate analysis among non-, early and late recurrence groups (n = 501)

	Non-recurrence (n = 331)	Late recurrence (n = 63)	Early recurrence (n = 107)	P value
Age (years, mean \pm SD)	61.9 \pm 9.7	60.2 \pm 10.6	60.1 \pm 9.4	0.045
Gender (male: female)				0.008
Male	169 (51.2%)	26 (41.9%)	69 (65.7%)	
Female	162 (48.8%)	36 (58.1%)	36 (34.3%)	
BMI (kg/m ² , mean \pm SD)	23.4 \pm 2.7	22.8 \pm 2.6	22.9 \pm 3.6	0.199
Preoperative CEA (ng/ml, median(range))	1.70(0.1 – 8)	2.4(0.5 – 40.4)	2.5(0.3 – 323.6)	0.001
Preoperative CA19-9 (U/ml, median(range))	14.9(0.6 – 981.2)	26.9(1.5 – 557.5)	35.3(0.6 – 5470.0)	0.001
Preoperative bilirubin (mg/dl, median(range))	0.9(0.2 – 15.6)	1.4(0.2 – 9.6)	1.5(0.2 – 13.6)	0.011
Operation time (min, mean \pm SD)	378.1 \pm 94.6	377.3 \pm 59.5	416.1 \pm 101.7	0.066
Operative methods, n(%)				0.536
Open (PD, PPPD, TP, TDA)	297(90.0%)	59(93.4%)	99(92.5%)	
MIS (Laparoscopic, Robot)	33(10.0%)	4(6.3%)	8(7.5%)	
Transfusion(units), median(range)	0(0 – 16)	0(0 – 15)	0(0 – 7)	0.435

Table 3. Histopathologic finding in patients with ampulla of vater cancer who underwent curative resection : Results of univariate analysis among non-, early and late recurrence groups (n = 501)

	Non- recurrence (n = 331)	Late recurrence (n = 63)	Early recurrence (n = 107)	P value
Size of tumor (cm, mean ± SD)	2.0 ± 1.0	2.1 ± 1.1	2.5 ± 1.2	0.001
Resected lymph node (n),median(range)	13.7 ± 8.1	12.6 ± 7.9	13.2 ± 8.7	0.518
Positive lymph node (n),median(range)	0.4 ± 0.9	1.1 ± 1.7	2.1 ± 3.9	0.001
Lymph node ratio (LNR)				0.001
< 0.2	304 (95.3%)	53 (85.5%)	75 (71.4%)	
≥ 0.2	15 (4.7%)	9 (14.5%)	30 (28.6%)	
Resection margin, n(%)				
R0	328(99.1%)	60(98.4%)	98(95.1%)	0.035
R1	3(0.9%)	1(1.6%)	5(4.9%)	
Histologic Grade				0.001
Well to moderate	284 (92.8%)	60 (100.0%)	81 (83.5%)	
Poor	22 (7.2%)	0 (0.0%)	16 (16.5%)	
Perineural invasion				0.001
No	269 (84.9%)	46 (76.7%)	62 (61.4%)	
Yes	48 (15.1%)	14 (23.3%)	39 (38.6%)	

Table 3 continue

.Lymphovascular invasion				0.001
No	228 (71.9%)	35 (58.3%)	33 (32.7%)	
Yes	89 (28.1%)	25 (41.7%)	68 (67.3%)	

Table 4 Clinicopathological finding in patients with ampulla of vater cancer who underwent curative resection : Results of univariate analysis between early and late recurrence groups(n = 170)

	Late recurrence (n = 63)	Early Recurrence (n = 107)	P value
Age (years, mean \pm SD)	60.2 \pm 10.6	60.1 \pm 9.4	0.948
Gender (male: female)			0.004
Male	26 (41.9%)	69 (65.7%)	
Female	36 (58.1%)	36 (34.3%)	
BMI (kg/m ² , mean \pm SD)	22.8 \pm 2.6	22.9 \pm 3.6	0.874
Preoperative CEA (ng/ml, median(range))	2.4(0.5 – 40.4)	2.5(0.3 – 323.6)	0.441
Preoperative CA19-9 (U/ml, median(range))	26.9(1.5 – 557.5)	35.3(0.6 – 5470.0)	0.125
Preoperative bilirubin (mg/dl, median(range))	1.4(0.2 – 9.6)	1.5(0.2 – 13.6)	0.441
Operation time (min, mean \pm SD)	377.3 \pm 59.5	416.1 \pm 101.7	0.065
Size of tumor (cm, mean \pm SD)	2.1 \pm 1.1	2.5 \pm 1.2	0.095
Positive lymph node	1.1 \pm 1.7	2.1 \pm 3.9	0.044
Lymph node ratio (LNR)			0.029
< 0.2cm	53 (85.5%)	75 (71.4%)	
\geq 0.2cm	9 (14.5%)	30 (28.6%)	

Table 4 continue

Histologic Grade			0.001
Well to moderate	60 (100.0%)	81 (83.5%)	
Poor	0 (0.0%)	16 (16.5%)	
Perineural invasion			0.036
No	46 (76.7%)	62 (61.4%)	
Yes	14 (23.3%)	39 (38.6%)	
Lymphovascular invasion			0.001
No	35 (58.3%)	33 (32.7%)	
Yes	25 (41.7%)	68 (67.3%)	
Adjuvant chemotherapy(yes)	9(14.3%)	29(27.1%)	0.053

Table5 Patterns of recurrence in 170 patients after curative resection, comparing early and late recurrence groups

Recurrence (n, %)	Early recurrence (<i>n</i> = 107)	Late recurrence (<i>n</i> = 63)	P value
Locoregional recurrence	19 (17.8)	22 (34.9)	0.012
Distant metastasis	88 (82.2)	41 (65.1)	
Locoregional + Distant metastasis	32 (28.8)	17 (27.0)	
Multi organ metastasis	15 (14.0)	7 (11.1)	
Liver	30 (28.0)	6 (9.5)	
Lung	3 (2.8)	4 (6.3)	
Peritoneum	6 (5.6)	6 (9.5)	
Pancreas	1 (0.9)	3 (4.8)	
Bone	0 (0)	1 (1.6)	

Table 6. Cox proportional hazard analysis of factor for recurrence in patients with ampullary cancer who underwent curative resection, comparing non-, early, and late recurrence groups, with the non-recurrence group.(n = 170)

Characteristics	Multivariate		
	HR	95%CI	<i>P</i> value
CEA (≥ 5 mg/ml)	1.712	1.008 – 2.906	0.047
Size (≥ 2 cm)	1.767	1.136 – 2.748	0.012
Lymph node ratio (≥ 0.2)	2.593	1.637 – 4.109	0.001
Lymphovascular invasion (yes)	2.536	1.634 – 4.060	0.001
Perineural invasion (yes)	1.806	1.142 – 2.855	0.011

Table 7. Cox proportional hazard analysis of factor for early recurrence (n=107)

Characteristics	Multivariate		
	HR	95%CI	<i>P</i> value
Lymphovascular invasion (yes)	3.459	2.225 – 5.377	0.001
Lymph node ratio (≥ 0.2)	2.916	1.855 – 4.582	0.001
Differentiation (poor)	2.161	1.261 – 3.701	0.005

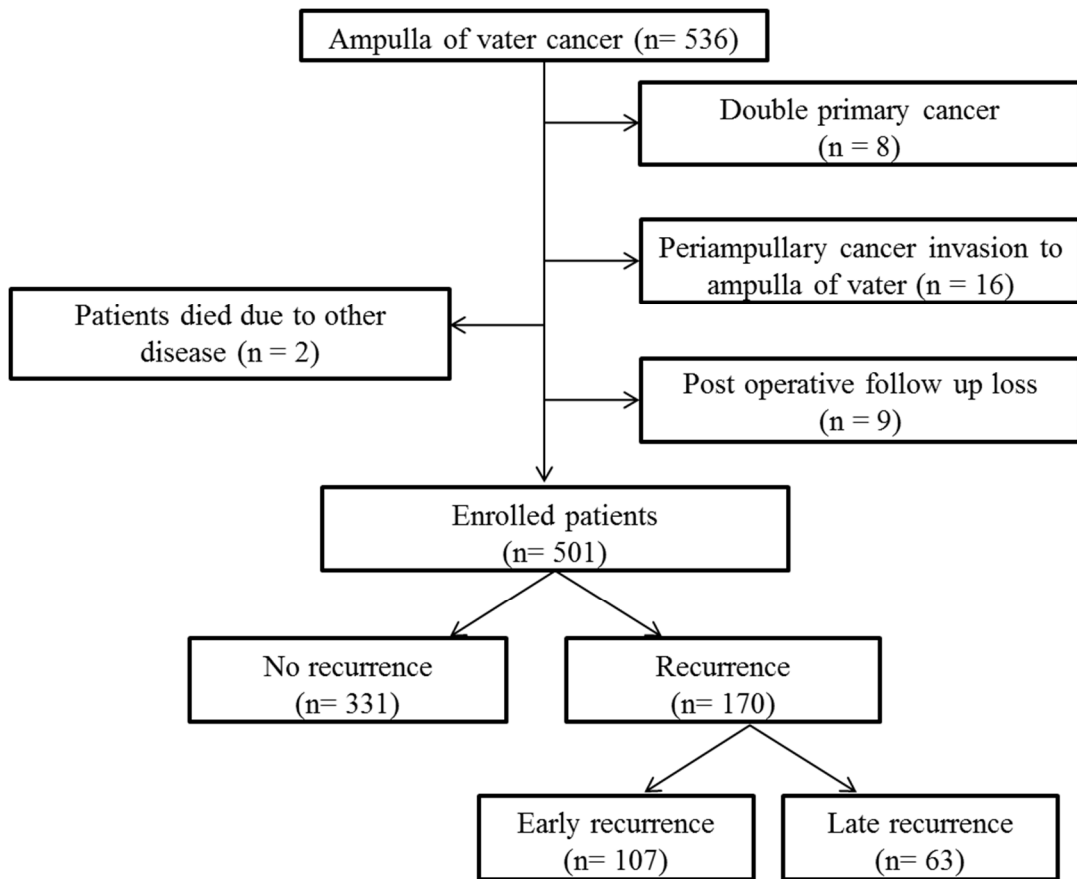


Figure 1. Selection process of patients

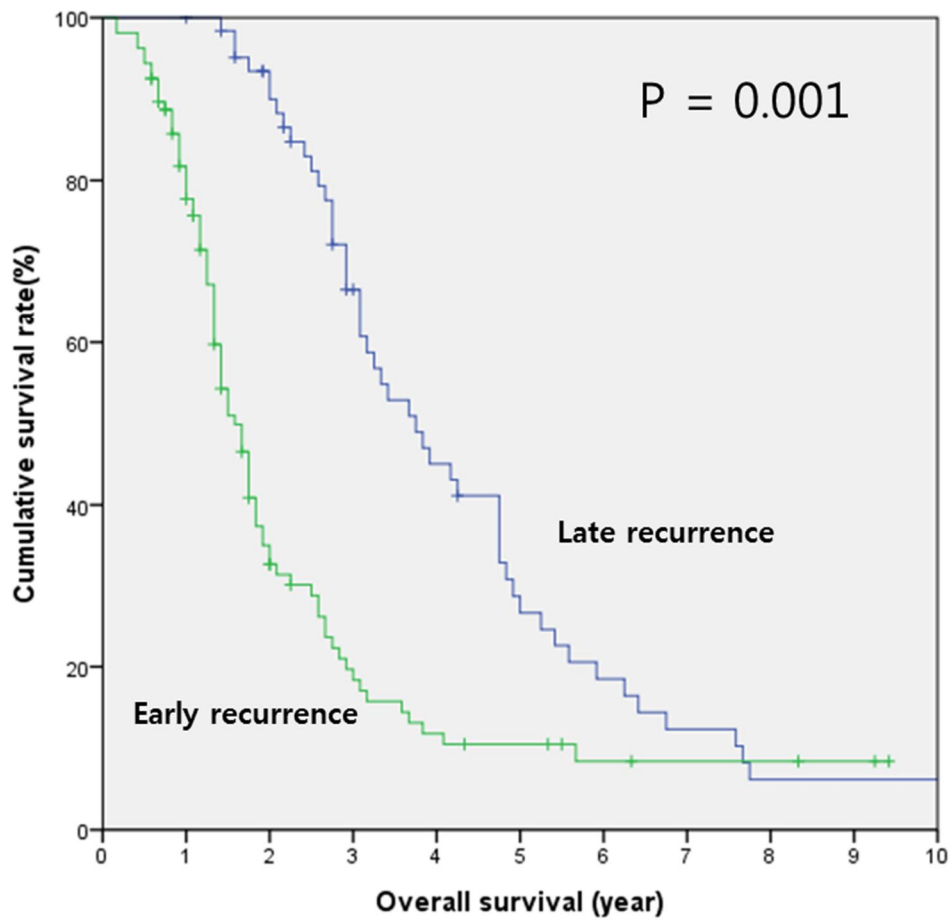


Figure 2. Survival curve of Early recurrent and Late recurrent patients

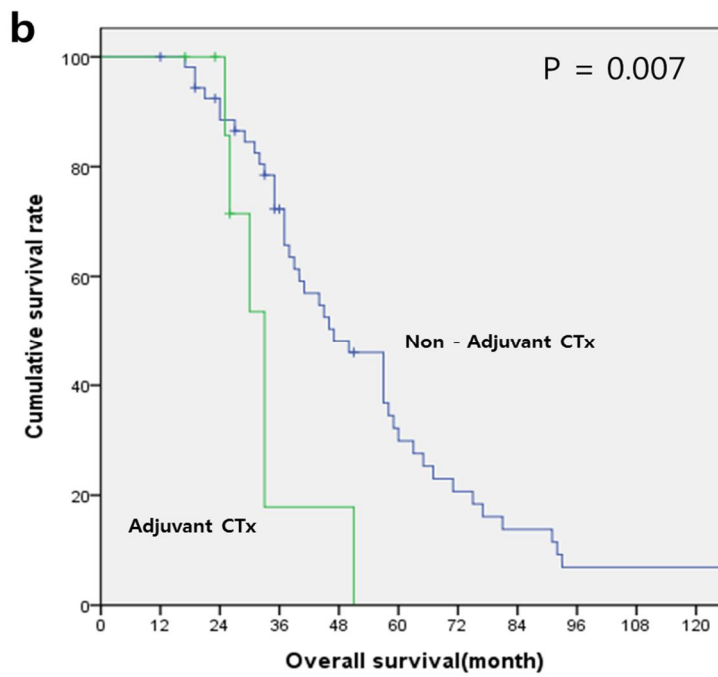
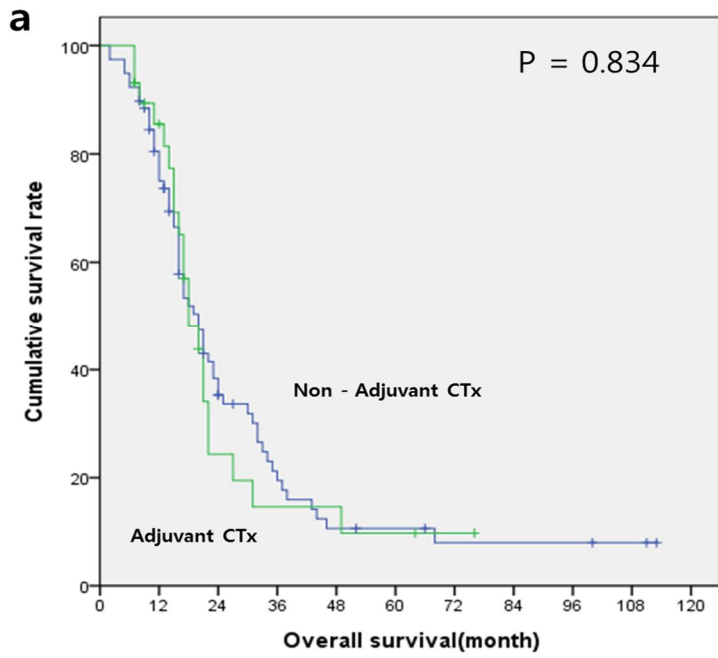


Figure 3. Overall survival curve according to the recurrence time. **a** early recurrence group and **b** late recurrence group.

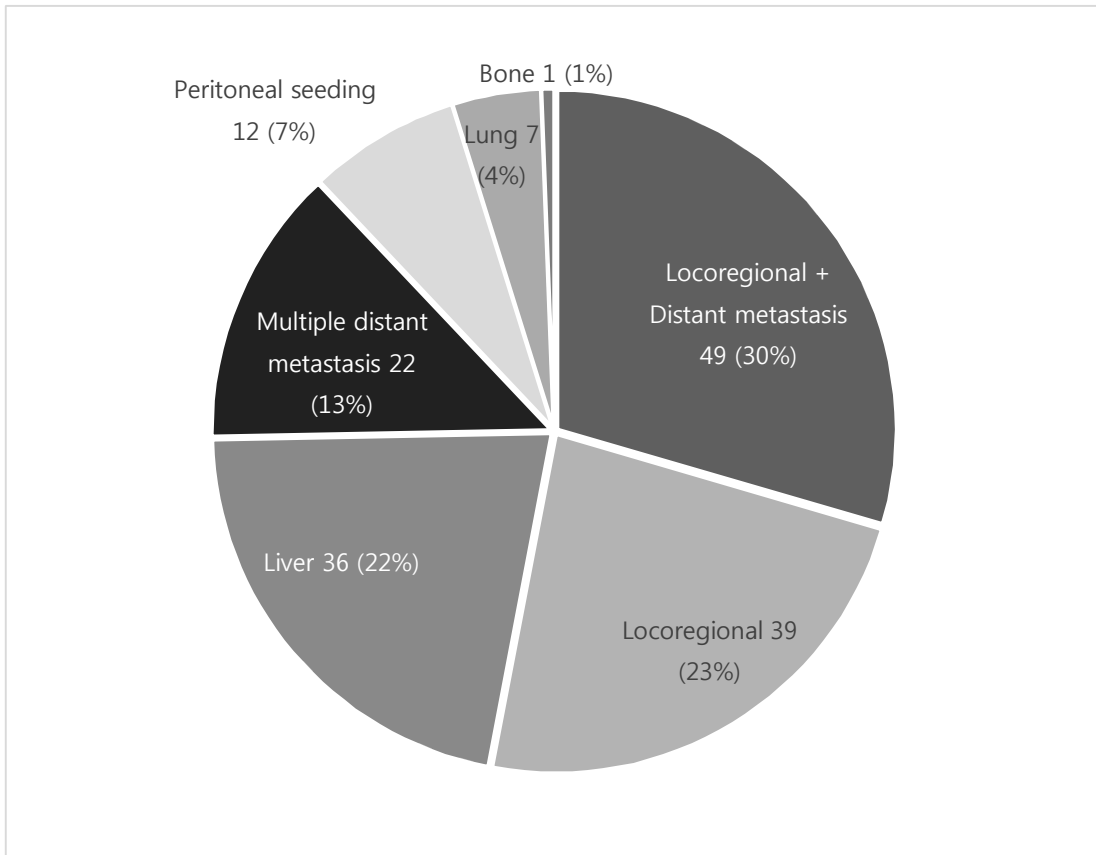


Figure 4. Patterns of recurrence in 170 after curative resection.

서론

팽대부 주위 암에는 췌두부암, 원위부 담도암, 십이지장암, 바터팽대부암이 있다. 이중 바터팽대부 암은 여타 다른 팽대부 주위 암에 비해서 좋은 예후를 가지고 있으며 높은 수술적 치료 율을 보이며, 낮은 재발률 보인다. 보고 자에 따라 다르지만 진단 당시 절제 가능한 경유가 80% 내외이고¹⁻⁸⁾, 수술적 치료를 받은 경우 5년 생존율은 30 - 68%로 이는 다른 팽대부 주위 암보다 훨씬 좋은 예후로 조사되고 있다.^{3, 9)} 하지만 여전히 바터팽대부 암에 의한 사망은 다른 소화기 암과 같이 재발이 주 원인이며 특히 조기 재발한 환자 군의 생존율은 현저히 떨어진다고 보고되고 있다. 대장암, 간암, 췌장암 등의 연구에서는 조기 재발이 수술 후 사망률에 영향을 주는 중요한 인자로 보고 이에 대한 분석을 한 문헌을 접할 수 있지만 바터팽대부 암의 조기 재발에 대한 분석은 거의 없는 상태이다.¹⁰⁻¹³⁾ 바터팽대부 암의 재발률은 28 -44%까지 다양하게 보고되고 있으며 간전이, 국소재발 및 림프절 재발의 형태로 나타나고 있다. 최근까지 바터

팽대부 암의 수술 후 재발을 지연 시키기 위해 다양한 항암화학요법 및 방사선치료에 대한 연구가 이루어 지고 있지만 그 효과에 대해서는 아직 논란이 있으며 정립된 수술 후 치료 방법은 없는 상태이다.^{3, 14-17)} 재발을 일으키는 요인에 대한 분석은 근치적 절제술을 받은 환자의 생존율을 향상 시킬 수 있는 보조항암화학요법에 대한 근거 및 기준을 제시 할 수 있을 것이다.

바터팽대부 암은 전체 소화기 암의 0.2%를 차지하는 암으로 발생 빈도가 적어 대부분의 연구 논문은 100명 이하의 환자 군을 대상으로 바터팽대부 암의 임상 병리학적 측면을 분석하여 질환의 예후를 분석 한 논문이었으며 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 미미 하였다.^{1, 2, 9, 18-24)} 이에 본 연구는 바터팽대부 암에 대한 근치적 수술 후 재발에 영향을 미치는 요인, 특히 조기 재발에 영향을 미치는 요인을 확인하고 재발의 유형을 분석 하여 수술 후 시행되는 새로운 치료 기준을 만드는 기반을 제공하고자 한다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2000년 1월부터 2015년 12월까지 울산대학교 서울 아산병원 간담도 췌장외과에서 바터팽대부 암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 하였다. 바터팽대부 암은 팽대부나 유두부에서 발생 한 암으로 정의 하였고, 조직학적 소견으로 샘 암 종류로 진단 된 경우만 포함 하였다. 조직학적 검사상 원위부 담도암, 췌장암, 십이지장 암의 팽대부위 침범 소견인 16명의 경우는 제외 되었고 수술 전 검사에 서 중복 암으로 증명된 8명의 환자 역시 제외 되었다. 환자군 중 수술 후 동반 질환에 의해 사망한 경우가 2명 있었는데 사인은 급성 심장마비, 다른 한 명은 급성 뇌경색 이었다. 이 두 명의 환자는 제외 되었다. 또 한 수술 후 연고지 병원에서 추적 관찰 하기로 한 9명의 환자도 제외 되었다.(Fig.1)

2. 연구 방법

1) 결과 조사

- a. 근치적 절제술을 시행 받은 501명의 환자의 의무기록을 후향적으로 검토 하였다. 암은 AJCC 7판에 의해 분류 되었으며 수술 후 얻어진 검체는 2명의 조직병리학자(S.M.H and H,J,K)에 의해 검토 되었다.

- b. 근치적 절제술은 한 병원에서 동일한 방법으로 트레이닝 받은 5명의 술자에 의해 시행 되었으며 술자의 판단에 따라 고식적 췌두부십이지장 절제술, 유문보존췌두부 십이지장 절제술, 복강경 하 유문보존 췌두부 십이지장 절제술을 시행 하였다. 병의 침범 정도에 대한 술자의 판단에 따라 췌장 전 절제술을 받은 환자는 7명, 경 십이지장 유두부 절제술 받은 환자는 5명 이었다.

- c. 환자들은 수술 후 첫 2년동안은 3개월 간격으로, 그리고 두 해가 지나면 매년 6개월 간격으로 외래 진료를 보았다. 매 외래 추적 관찰 때 마다 복부 컴퓨터 단층촬영(Abdominal computed topography, ACT)및 종양 표지자 검사(CEA, CA19-9) 그리고 혈액학적 검사를 시행 하였다.
- d. 생존 기간 및 재발기간은 수술일로부터 사건이 일어난 날까지로 계산 하였다.

2) 재발의 정의

- a. 원격재발과 국소 재발은 복부 컴퓨터 단층촬영(ACT), 종양 표지자 검사(CEA, CA19-9)로 1차 추적관찰 하였고 재발이 의심되는 경우 양전자 컴퓨터 단층촬영(PET-CT)을 시행하여 재발 부위를 확인 하였다. 조직검사가 가능한 부분의 재발은 조직 생검을 통하여 확인 하였다.
- b. 국소재발은 절제 부위 또는 수술 범위 주변 림프절에서의 재발로 정의 하였다.
- c. 원격 재발은 국소재발 부위 외 타 장기 재발로 정의 하였다.
- d. 본 연구데이터 분석결과 평균재발 기간은 12.28개월 이었으며 이를 기준으로 연구 목적에 맞추어 조기 재발을 12개월로 정의 하였다.

3) 재발요인 분석

- a. 환자의 기본 인구 생태학적 특징 및 수술적 특성, 그리고 기존에 알려 져있던 바터팡대부 암의 생존 및 재발에 대한 예후 인자인 종양의 크기, 수술 전 종양 표지자(CEA, CA19-9) 상승 유무, 수술 전 총 빌리루빈 상승(>1.2)여부, 종양의 조직학적 분화도, 양성 림프절의 개수, 수확된 림프절 분예 양성 림프절의 비율, 림프혈관 침범유무, 신경주위 침범 유무를 재발 및 조기 재발에 대한 인자로 예상하여 조사 하였다.^{2, 12, 18, 25)}
- b. 조기 재발을 일으키는 요인을 조사하기 위하여 12개월을 기준으로 환자 군을 조기재발 군, 후기재발 군, 재발하지 않은 군으로 나누어 분석 하였다.

c. 이 연구의 일차 평가 기준은 질병의 재발이었으며 이차 평가 기준은 사망이었다. 추적 관찰의 주요 기준은 생존율 (Overall survival)과 무병 생존율(Disease free survival)이었다.

자료처리 및 분석

모든 자료의 통계는 SPSS software(SPSS for windows, version 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하여 수행 하였다. 단변량 분석에서 두 군의 차이를 비교하기 위해 범주형 변수인 경우 chi-square test or Fishers exact test를 사용 하였다. 정규성이 검증된 연속형 변수인 경우는 독립표본 T 검정법을 사용하였고, 정규성이 검증되지 않은 연속형 변수의 경우는 Mann-Whitney 검정을 사용 하였다. 세 군의 차이를 비교하기 위해서는 범주형인 경우 chi-square test or Fishers exact test를 사용 하였고, 정규성이 검증된 연속형 자료인 경우 일원배치 분산분석(ANOVA)을 사용 하였으며 정규성을 만족하지 않을 경우 Kruskal-Wallis test를 사용 하였다. 세군 사이의 분석된 자료의 의미를 파악 하기 위해 사후 검정 법을 사용하였다. 생존율 및 재발률 분석을 위해서 Kaplan-Meier 생존분석 방법을 이용 하였고 유의성은 log-rank test를 사용하여

비교 하였다. 다변량 분석은 재발 및 조기재발에 영향을 미치는 요인 분석을 위해 Cox proportional hazards 모델을 사용 하였다. P -value가 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주 하였다.

결과

1) 501명의 팽대부암 전체 환자의 특성

본 연구기간 동안 서울 아산병원에서 바터팽대부 암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행 받은 환자 중 포함 기준과 제외 기준을 만족하는 연구 대상자는 총 501명 이었다. 이 중 남자가 267명(53.3%) 이었고 여자가 234명(46.7%) 이었다. 평균 연령은 61.3세였고, 평균 체질량 지수는 $23.3 \text{ kg/m}^2 (\pm 2.9 \text{ kg/m}^2)$ 이었다. 수술 전 외부 배액술(PTBD, ERBD, ENBD)를 시행 받은 환자는 152명(67.3%) 였다. 수술 방법으로는 췌두부 십이지장 절제술, 유문보존 췌두부 십이지장 절제술, 췌장 전 절제술 등 개복술을 시행 받은 환자가 449명(89.6%) 였고 복강경 유문보존 췌두부 십이지장 절제술을 시행 받은 환자가 45명(8.9%), 경 십이지장 팽대부 절제술을 시행 받은 환자가 7명(1.4%) 이었다. 수술 중 총 63명의 환자가 수혈을 받았

고 평균 수혈량은 0.8unit(± 2.3 pint)이었다.조직검사 결과 평균 종양의 크기는 2.2cm(± 1.1 cm) 이었으며 림프절 양성인 환자는 151명(30.6%) 였다.조직학적 분화도는 38명(8.2%)의 환자에서 미분화 암으로 진단 되었다.평균 추적관찰 기간은 33.0개월 이었으며 최장 추적관찰 기간은 180.0월 이었다. (Table 1)

2) 재발하지 않은 환자 군과 조기재발, 후기 재발 환자군 간의 비교

바터팡대부 암으로 근치적 절제술을 시행 받은 501명의 환자를 재발하지 않은 환자군, 후기 재발 환자군, 조기재발 환자 군으로 나누어 비교분석 하였다. 전체 환자 중 170명에서 재발이 확인 되었으며 후기재발 환자는 63명, 조기 재발 환자는 107명 이었다.

a. 인구생태학적 특성 및 수술 전 혈액소견, 수술소견 비교

세 그룹간에 체 질량 지수(BMI), 수술시간, 수술방법, 수술 중

수혈 양 에 있어서는 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 나이는 재발하지 않은 환자 군에서 61.9 ± 9.7 세로 의미 있게 높게 나타났고, 수술 전 시행한 종양 표지자 검사(CEA, CA19-9)는 조기 재발 군에서 높게 나타났다. (*Table 2*)

b. 조직병리학적 특징 비교

총 절제된 림프절의 중앙값은 통계적으로 의미 있는 차이를 보이지 않았지만 평균 종양의 크기, 양성 림프절의 중앙값, ≥ 0.2 이상의 양성 림프절 비율(LNR), 현미경학적 종양침범 유무(R1), 종양의 악성 분화도(poor), 주변 신경 절 침범(PNI)유무, 국소 림프 혈관 침범(LVI)유무는 재발하지 않은 군과 후기 재발 군에 비해 조기 재발 군에서 통계학적으로 유의하게 차이가 났다. ($P < 0.05$) (*Table 3*)

3) 조기 재발 환자 군과 후기 재발 환자 군의 특성

조기 재발 환자 군의 3년 생존율은 18.4%, 5년 생존율은 10.5%였으며 후기 재발 군의 3년, 5년 생존율은 각각 66.5%, 26.7%으로 통계적으로 유의한 차이가 나타났다. (*Figure 2*) 각 군의 인구생태학적 특징과 임상 병리학적 특징의 단 변량 분석 결과는 *Table 3* 과 같다. 성별, 양성 림프절 개수, 양성 림프절의 비율, 조직학적 분화도, 주변 신경 절 침범 유무, 국소 림프혈관 침범 유무 에서 두 군 사이에 통계학 적으로 의미 있는 차이를 보였다. ($P < 0.05$) 수술 후 보조항암화학요법은 후기 재발 군에서 9명 (14.3%), 조기 재발 군에서 29명(27.1%) 시행 되었는데 두 군에서 보조항암화학요법 시행 유무는 생존율 분석에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 항암치료를 시행 받은 군의 생존율이 더 안정하게 나타났다. (*Figure 3*)

4) 재발의 유형

재발 환자들의 주요 재발 양상을 조기재발 군과 후기 재발 군으로 나누어 분석 하였다. 두 군의 국소 재발과 원격 재발은 통계적으로 유의한 차이를 보였으며 조기 재발 군에서 원격 전이가 많이 일어났다. 세부적으로 분석 했을 때 조기 재발 군에서 국소 재발과 타 장기 전이가 동시에 있는 경우가 32명(28.8%)으로 제일 많았다. 이 외에 조기 재발 군에서 간 전이만 발견된 경우가 30명(28.0%), 국소부위 재발의 경우가 19명(17.8%)으로 조사 되었고, 2개이상의 타 장기 전이 15명(14.0%), 복막과종 6명(5.6%), 폐 전이 3명(2.8%), 췌장 전이 1명(0.9%)로 조사 되었다. 뼈 전이는 후기 재발 환자 군에서 1명 조사 되었다. (*Table 5*)

5) 재발 및 조기 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 분석

전체 환자 중 재발 하지 않은 환자군, 후기 재발 환자군 그리고 조기 재발을 한 환자 군의 단변량 분석 결과에서 의미 있었던 인자에 대해 다변량 분석을 시행한 결과종양표지자($CEA \geq 5$ mg/ml) 상승, 종양크기(≥ 2 cm), 양성 림프절의 비율($LNR \geq 0.2$), 림프혈관 침범(LVI), 신경주위 침범(PNI)이 재발에 영향을 미치는 인자로 분석 되었고 ($P < 0.05$) (**Table 6**), 조기 재발 환자들과 후기 재발 환자들의 단변량 분석에서 의미 있었던 인자에 대해 다변량 분석을 시행한 결과 국소 림프혈관 침범(LVI), 양성 림프절의 비율(LNR), 종양의 분화도(Poor differentiation)가 조기 재발에 영향을 미치는 독립적인 의미 있는 인자임을 알 수 있었다. ($P < 0.05$) (**Table 7**)

고찰

바터팽대부 암은 근치적 절제술 후 예후가 30~60%로 이는 팽대부 주위 암중 예후가 좋은 편으로 알려져 있다. 이는 바터팽대부의 해부학적 구조상 병이 발생하면 담도 폐쇄에 의한 증상이 병의 경과 중 초기에 관찰되고, 이로 인해 조기 발견되어 수술적 치료를 받을 수 있는 경우가 많기 때문이다.³⁾ 하지만 수술 후 치료 중 여전히 재발하는 환자들이 있고 특히 초기에 재발하는 환자들의 5년 생존율은 본 연구 결과 10.5%로 재발이 늦게 일어나는 환자보다 훨씬 낮은 생존율을 보였다. 문헌에서도 진단 당시 국소 림프절 전이가 있는 경우 5년 생존율은 0 - 30%로 급격히 감소하는 것으로 보고하고 있다.³⁻⁶⁾ 지금까지 알려진 바터팽대부 암의 예후 인자에 대한 문헌은 여러 개가 있지만 재발의 유형이나 재발에 영향을 미치는 인자에 관한 보고는 미미였다. 또한 바터팽대부 암은 다른 팽대부 주위 암에 비하여 발생 빈도가 낮아 시행된 연구의 대다수의 표본

이 100명 이하의 환자를 대상으로 연구 되어 그 통계적 의미에 대한 논란이 많았다. 본 연구는 단일센터에서 표준화 된 술식으로 시행된 대규모 환자를 대상으로 한 연구라는 점에서 술자적 요소 가 배제된 의미 있는 연구라 할 수 있겠다.

본 연구는 12개월 이내의 조기재발 환자 분석에 초점을 맞추어 진행하였다. 이는 근치적 절제술을 시행 받은 환자의 60%이상이 12개월 이내에 재발 하였고 이 환자 군의 3년 생존율은 19.5%, 5년 생존율은 10.5%로 후기 재발 환자 군에 비해 상당히 낮은 생존율을 보였기 때문이다. 기존의 바터팡대부 암의 재발에 대한 연구 에서 수술 당시 국소 림프절 전이, 양성 림프절 비율(LNR), 국소 림프혈관 침범, 주변 신경 절 침범 , 수술 전 종양 표지자(CEA) 상승이 재발에 영향을 미치는 인자로 알려져 왔다.^{2, 12, 18, 25, 26)} 이번 연구에서 시행하였던 재발에 영향을 미치는 요인 분석에서는 종양표지자(CEA \geq 5 mg/ml)상승, 종양크기(\geq 2cm), 양성 림프절의 비율(LNR \geq 0.2), 림프혈관 침범(LVI), 신경주위 침범(PNI)이

유의한 결과를 보였으며 기존의 연구와 일부 일치하는 결과를 보여 주었다. 여기서 더 나아가 본 연구에서는 재발을 조기 재발과 후기 재발로 나누어 세부 분석을 시행 하였는데 12개월 이내에 재발하는 조기 재발에 영향을 미치는 인자 분석에서는 림프혈관 침범, 양성 림프절의 비율, 종양의 악성 분화도(poor differentiation)가 독립적인 강력한 인자로 분석 되었다. (*table 7*) 특히 국소 림프혈관 침범 과 양성 림프절 비율은 재발 및 조기 재발 두군 모두에서 재발 영향을 미치는 요인으로 나타났다..

림프절 침범(positive lymph node)은 안 좋은 예후를 예측하는 중요한 인자로 알려져 있다. Howe JR²⁷⁾ 등이 시행한 바터팡대부 암에 대한 예후 연구에서 림프절 침범이 있었던 환자의 평균 생존기간은 23.6개월로, 림프절 침범이 없는 환자 군의 67.7 개월에 비해 월등히 낮은 결과를 보여 주었다. 다른 문헌 에서도 림프절 침범이 있는 환자의 경우 5년 생존율은 0 - 30% 로 조사 되었지만 림프절 침범이 없는 환자 군에서는 39 -

78%의 높은 생존율을 보여 주었다.^{3-6, 28)} 하지만 본 연구 결과 림프절 침범 유무는 재발에 영향을 미치는 다변량 분석에서 유의한 결과를 보이지 않았다. 본 연구에서는 양성 림프절 비율(LNR)이 재발 및 조기재발을 예측 할 수 있는 인자로 분석 되었는데 이에 대한 예후예측 효과에 대해서는 논란이 있는 상태 이다. Jun sakata²⁸⁾ 등이 시행한 림프절 침범 (positive lymph node) 및 양성 림프절 비율(LNR)이 바터팡대부 암의 예후에 영향을 미치는 정도 분석에서 양성 림프절 침범 유무가 림프절 비율보다 예후를 예측 할 수 있는 좋은 인자라고 보고 하였다. 하지만 Hurtuk²⁹⁾ 등이 시행한 연구에서는 림프절 비율을 LNR =0, LNR ≤0.2, LNR ≤0.4 그리고 LNR>0.4 이렇게 4군을 나누어 예후인자분석을 하였고 양성 림프절 비율이 높을수록 나쁜 예후를 보인다는 사실을 증명 하였다. 본 연구에서도 양성림프절 비율(LNR ≥0.2) 인 요인은 조기 재발 및 재발을 일으키는 독립적인 인자로 분석 되었으며 이는 예후에 안 좋은 영향을 미치는 강력한 인자라고 생각된다.

바터팽대부 암의 재발 유형에 대한 분석에서 가장 흔히 발생하는 재발 위치는 간 전이(53% - 60%)이고 다음으로 원격 림프절 전이(28 - 60%)라고 보고되고 있다.^{7, 21, 30)} 우리 연구에서는 재발 시기별로 나누어 재발 위치를 분석 하였는데 조기 재발은 간 전이(28.0%)와 타 장기 전이(14.0%)가 많았으며 국소재발과 동시에 타 장기 전이가 일어난 경우(28.8%)도 높은 빈도로 나타나 조기재발 군의 82.2%에서 원격 전이를 하는 것을 알 수 있었다.

국소 재발은 전체 재발 환자의 23%에서 일어났고 대부분은 장간막 림프절 및 대정동맥 림프절 에서의 재발 이었다. Lee³¹⁾ 등이 발표한 바터팽대부 암의 림프절 전이 패턴 분석에서는 상 장간막 림프절 및 췌십이지장 뒤 림프절에서 재발이 많았고 이에 따른 생존율 감소를 보고 하며 이러한 림프절에 대한 광청술을 주장 하였다. 이와 다르게, Yeo³²⁾ 등이 발표한 팽대부 주위암의 확장 근치적 절제술에 대한 무작위 대조 연구에서는 표준 림프 광청술과 확대 림프 광청술 한 군에서 차이 없는 생존율

을 보여 주었다. 하지만 이 연구는 팽대부암 뿐 만 아니라 생물학적 특징이 다른 췌장암, 원위부 담도 암이 포함된 연구라는 점에서 바터팽대부 암의 특징을 제대로 분석 하지 못했다는 한계가 있다. 따라서 바터팽대부 암에서 상장간막 광청술 및 대동맥 주변의 광청술을 철저히 시행한 무작위 대조 연구가 필요 할 것이고, 본 연구의 23% 의 재발이 국소 재발이라는 점과 국소재발과 동시에 원격전이가 조기재발 및 후기 재발군에서 제일 많은 비율(28.8%, 27%)로 발생 한 결과, 그리고 양성림프절 비율이 재발을 일으키는 중요한 요인으로 증명된 것에 비추어 볼 때 상장간막 광청술 및 대동맥 주변 광청술은 국소 재발률을 감소 시킬 수 있을 것으로 생각 된다.

바터팽대부 암의 국소 재발과 원격 전이가 동시에 일어나는 경우가 종종 있어서 인지 예전부터 바터팽대부 암의 근치적 절제술 후 항암 방사선 동시 치료가 대표적으로 시행 되어 왔다. 하지만 최근 Zhou¹⁴⁾ 등이 발표한 자료에 따르면 근치적 절제 술 후 보조 항암 방사선 요법이 생존

을 향상에 도움을 주지 못했다는 보고가 있었고 여전히 수술 후 보조 항암치료에 대해서는 논란이 있는 상태이며 정형화 되어 시행되는 프로토콜은 없는 상태이다. 본 연구 결과 에서도 수술 후 보조 항암 치료가 생존율을 향상시키지 못했다. 하지만 본 연구는 2000년부터 의 환자를 대상으로 조사 하였고 조사된 15년간 항암치료 방침이 여러 번 바뀌었다는 점에서 그 결과에 대한 해석에 한계가 있을 수 있겠다. 수술 후 시행하는 보조 항암요법에 대한 연구 외에 최근에는 Jordan M.³³⁾ 등이 시행한 바터팡대부 암 환자에서 수술 전 항암치료에 대한 연구가 있었다. 통계적으로 유의한 결과가 나오진 않았지만 항암치료 후 근치적 절제술을 받은 환자의 생존율이 기존의 문헌에서 밝혀졌던 생존율보다 좋은 결과를 보여 주었다.

본 연구는 조기 재발이 생존율에 영향을 미침을 밝혔고 이에 대한 세부 분석으로 조기 재발을 예측할 수 있는 요인을 밝혔는데 이는 현재 바터팡대부 암의 근치적 절제술 후 시도되는 다양한 치료 방법의 도전에

중요한 기준이 되는 정보를 제공 했다고 할 수 있겠다. 이를 바탕으로
향후 조기재발을 일으키는 환자 군의 수술 전 자료수집 및 분석을 통한
예측 인자에 대한 연구가 필요 할 것이며 이를 바탕으로 수술 후 시행되
는 치료에 대한 광범위한 전향적인 연구가 이루어 져야 한다고 생각된다.

결론

본 연구에서 바터팽대부 암의 조기 재발은 후기 재발과 비교하여 급격한 생존율 저하에 영향을 미친다는 사실을 증명 하였으며 바터팽대부 암의 조기 재발을 일으키는 요인은 림프혈관 침범, 양성 림프절의 비율, 종양의 악성 분화도 라고 밝혔고 대부분은 원격 전이를 하며 국소 재발과 동반된 원격 전이가 많았음을 보여 주었다. 이러한 결과는 수술적 치료 후 시행되는 새로운 치료방법 에 대한 연구에 중요한 기준이 되는 정보를 제공 하였으며 이를 바탕으로 조기 재발한 환자 군의 생존율을 향상 시키기 위하여 수술 후 시행되는 보조 항암치료에 대한 적극적인 연구가 필요 할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Bucher, P., et al., *Long-term results of surgical treatment of Vater's ampulla neoplasms*. Hepatogastroenterology, 2007. **54**(76): p. 1239-42.
2. Park, J.S., et al., *Factors influencing recurrence after curative resection for ampulla of Vater carcinoma*. J Surg Oncol, 2007. **95**(4): p. 286-90.
3. Bhatia, S., et al., *Adjuvant therapy for ampullary carcinomas: the Mayo Clinic experience*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006. **66**(2): p. 514-9.
4. Moriya, T., et al., *Nodal involvement as an indicator of postoperative liver metastasis in carcinoma of the papilla of Vater*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006. **13**(6): p. 549-55.
5. Sakata, J., et al., *Number of positive lymph nodes independently affects long-term survival after resection in patients with ampullary carcinoma*. Eur J Surg Oncol, 2007. **33**(3): p. 346-51.
6. Kennedy, E.P. and C.J. Yeo, *Pancreaticoduodenectomy with extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma*. Surg Oncol Clin N Am, 2007. **16**(1): p. 157-76.
7. Todoroki, T., et al., *Patterns and Predictors of Failure after Curative Resections of Carcinoma of the Ampulla of Vater*. Annals of Surgical Oncology, 2003. **10**(10): p. 1176-1183.
8. Beger, H.G., et al., *Tumor of the ampulla of Vater: experience with local or radical resection in 171 consecutively treated patients*. Arch Surg, 1999. **134**(5): p. 526-32.
9. Talamini, M.A., et al., *Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience*. Ann Surg, 1997. **225**(5): p. 590-9; discussion 599-600.
10. Huh, J.W., et al., *Early recurrence in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: is it a predictor for poor overall survival?* Int J Colorectal Dis,

2013. **28**(8): p. 1143-9.
11. Yamamoto, Y., et al., *Optimal duration of the early and late recurrence of pancreatic cancer after pancreatectomy based on the difference in the prognosis.* Pancreatology, 2014. **14**(6): p. 524-9.
 12. Hsu, H.P., et al., *Predictors of recurrence after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer: comparison between non-, early and late recurrence.* J Formos Med Assoc, 2007. **106**(6): p. 432-43.
 13. Cheng, Z., et al., *Risk factors and management for early and late intrahepatic recurrence of solitary hepatocellular carcinoma after curative resection.* HPB (Oxford), 2015. **17**(5): p. 422-7.
 14. Zhou, J., et al., *Adjuvant chemoradiation versus surgery alone for adenocarcinoma of the ampulla of Vater.* Radiother Oncol, 2009. **92**(2): p. 244-8.
 15. Lee, J.H., et al., *Outcome of pancreaticoduodenectomy and impact of adjuvant therapy for ampullary carcinomas.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000. **47**(4): p. 945-53.
 16. Krishnan, S., et al., *Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of vater.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008. **70**(3): p. 735-43.
 17. Kwon, J., et al., *Survival Benefit of Adjuvant Chemoradiotherapy in Patients With Ampulla of Vater Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.* Ann Surg, 2015. **262**(1): p. 47-52.
 18. Kim, K.J., et al., *Adenocarcinoma of the ampulla of Vater: predictors of survival and recurrence after curative radical resection.* Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2011. **15**(3): p. 171-8.
 19. Qiao, Q.L., et al., *Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection.* World J Surg, 2007. **31**(1): p. 137-43; discussion 144-6.
 20. Hsu, H.P., et al., *Predictors for patterns of failure after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer.* Ann Surg Oncol, 2007. **14**(1): p. 50-60.

21. Kim, R.D., et al., *Predictors of failure after pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma*. J Am Coll Surg, 2006. **202**(1): p. 112-9.
22. Allema, J.H., et al., *Results of pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinoma and analysis of prognostic factors for survival*. Surgery, 1995. **117**(3): p. 247-53.
23. Choi, S.B., et al., *Surgical outcomes and prognostic factors for ampulla of Vater cancer*. Scand J Surg, 2011. **100**(2): p. 92-8.
24. Carter, J.T., et al., *Tumors of the ampulla of vater: histopathologic classification and predictors of survival*. J Am Coll Surg, 2008. **207**(2): p. 210-8.
25. Woo, S.M., et al., *Recurrence and prognostic factors of ampullary carcinoma after radical resection: comparison with distal extrahepatic cholangiocarcinoma*. Ann Surg Oncol, 2007. **14**(11): p. 3195-201.
26. Colussi, O., et al., *Prognostic score for recurrence after Whipple's pancreaticoduodenectomy for ampullary carcinomas; results of an AGEO retrospective multicenter cohort*. Eur J Surg Oncol, 2015. **41**(4): p. 520-6.
27. Howe, J.R., et al., *Factors predictive of survival in ampullary carcinoma*. Ann Surg, 1998. **228**(1): p. 87-94.
28. Sakata, J., et al., *Assessment of the nodal status in ampullary carcinoma: the number of positive lymph nodes versus the lymph node ratio*. World J Surg, 2011. **35**(9): p. 2118-24.
29. Hurtuk, M.G., et al., *Does lymph node ratio impact survival in resected periampullary malignancies?* Am J Surg, 2009. **197**(3): p. 348-52.
30. Kayahara, M., et al., *Surgical strategy for carcinoma of the papilla of Vater on the basis of lymphatic spread and mode of recurrence*. Surgery, 1997. **121**(6): p. 611-7.
31. Lee, J.H., et al., *Pattern analysis of lymph node metastasis and the prognostic importance of number of metastatic nodes in ampullary adenocarcinoma*. Am Surg, 2011. **77**(3): p. 322-9.
32. Yeo, C.J., et al., *Pancreaticoduodenectomy with or without distal gastrectomy and*

extended retroperitoneal lymphadenectomy for periampullary adenocarcinoma, part 2: randomized controlled trial evaluating survival, morbidity, and mortality. Ann Surg, 2002. **236**(3): p. 355-66; discussion 366-8.

33. Cloyd, J.M., et al., *Influence of Preoperative Therapy on Short- and Long-Term Outcomes of Patients with Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater.* Ann Surg Oncol, 2017. **24**(7): p. 2031-2039.

Predictors for early recurrence following curative resection of carcinoma of the

Ampulla of Vater

Purpose: Among periampullary cancers, the Ampulla of Vater (AoV) cancer has relatively good prognosis. However, the 5-year recurrence rate is around 40 –50%, and most recurrence occur in early period. The aim of this study was to identify predictors for early recurrence following curativeresection.

Methods: Between January 2000 and december 2015, clinicopathological data from 501 consecutive patients undergoing resection for AoV cancer in a single institute were retrospectively reviewed. Charicteristics of recurrence and early recurrent patients were analyed according to clinicopathological factors. Early recurrence was defined as recurrence within the first year following resection.

Results: Of the 501 patients 170 were diagnosis as recurrent. Among recurrent patients, men were 57.1% and mean aged 60.1(range 30~94) . Almost patients recieved pancreaticoduodenectomy ,9% underwent minimally invasive surgery. Of the 170 patients, 107 were diagnosis as early recurrent. The 1- , 3- , 5-year overall survival rate of early recurrent patients is 77.7%, 18.4%, 10.5%. Factor that significantly influenced recurrence before 1 year were Tumor size, Positive lymphnode, Tumor differentiation, lymphovascular invasion(LVI), peroneural invasion(PNI), Lymphnode ratio (LNR), elevated CA19-9, elevated preoperative bilirubin on univariate analysis. On multivariate analysis, LVI, LNR, Poor differentiation were the independent determinants of recurrence before 1 year.

Conclusions: Early recurrence of the AoV caner is definitely lethal, although AoV cancer has good prognosis. We demonstrated that LVI, LNR, Poor differentiation were powerful predictors for early recurrence. And almost early recurrent occured with distant metastasis. Therefore, intensive surveillance and new therapeutic strategy following curative resection should be considered for patients with these predictors.