

담낭암에 대한 다학제 치료

전남대학교 의과대학 내과학교실

박 창 환

Multidisciplinary Therapeutic Approach to Gallbladder Cancer

Chang-Hwan Park

Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Gallbladder cancer is the most common of all the biliary tract cancers. Incidence gradually increases with age, and women are more likely diagnosed with gallbladder cancer. Patients with gallbladder cancer have poor prognosis due to early local and vascular invasion, extensive regional lymph node metastasis, and distant metastasis. Gallbladder cancer is also related with shorter median survival duration and shorter survival duration after recurrence in comparison with hilar cholangiocarcinoma. Complete removal with negative margins is considered as the only curative therapy for patients with gallbladder cancer. The optimal resection comprises cholecystectomy with a limited hepatic resection (segments IVB and V) and portal lymphadenectomy to include the tumor with negative margins. The optimum adjuvant therapy for patients with resected gallbladder cancer has not been confirmed. The greater benefit of radiation therapy was achieved in patients with T2 or greater stage tumors and node-positive disease. Primary options for patients with unresectable or metastatic diseases include: 1) clinical trial; 2) fluoropyrimidine-based or gemcitabine-based chemotherapy; or 3) best supportive care including biliary drainage. In patients with advanced stage and jaundice, biliary drainage should be considered before setting up chemotherapy.

Korean J Pancreas Biliary Tract 2018;23(1):20-23

Received Nov. 26, 2017
Revised Jan. 1, 2018
Accepted Jan. 8, 2018

Corresponding author : Chang-Hwan Park

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Medical School, 42 Jaebong-ro, Dong-Ku, Gwangju 61469, Korea
Tel. +82-62-220-6296 Fax. +82-62-220-1330
E-mail; p1052ccy@hanmail.net

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2018 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

Keywords: Gallbladder neoplasms, Surgery, Chemotherapy, Radiation

서 론

담낭암은 소화기에서 발생하는 암 중 드문 암으로 2014년 국내 발표에 따르면 소화기계 암 중 5번째로 드물게 발생한다.¹ 담도계 암은 세 부위로 나누어 담낭암, 원위부 담도암, 근위부 담도암으로 나눌 수 있으며, 많은 경우 한 질환으로 여겨진다. 그러나 담낭암은 담도계에서 발생하는 암 중 가장 흔하며 담도계 암과 다른 특성을 가지고 있다. 담낭암은 최근 고령화 사회가 되면서 발생이 증가하고 있으며 여성에서 흔히 발

생한다. 담도계 암의 예후가 과거에 비하여 좋아지고는 있으나 담낭암은 다른 담도계 암에 비하면 예후가 나쁜 편이다. 일부 보고에 따르면 5년 생존율이 12%로 매우 나쁜 예후를 가지고 있다.² 간문부 담도암과 비교하여도 생존 기간도 짧고 조기에 재발하며, 재발한 경우 더 짧은 생존 기간을 보인다.³ 그 이유는 담낭 점막하층이 없기 때문에 주변 조직 침윤, 임파선 및 혈관을 통한 전이가 비교적 조기에 발생하기 때문이다. 따라서 담낭암 치료에 있어서 매우 초기에 수술이 가능한 경우에는 수술로 완치가 될 가능성이 높으나 진행된 병기에는 수술

단독으로는 완치율이 낮다. 따라서 진행성 담낭암 환자의 생존율을 높이고 예후를 호전시키기 위해서는 외과, 영상의학과, 방사선 종양학과, 병리학과, 내과 의사 간의 다자간 협력을 통한 치료가 중요하다. 본고에서는 다양한 임상 상황에서 담낭암 다학제 치료에 대한 최신 지견을 살펴보고자 한다.

본 론

1. 수술 중 발견된 담낭암

담석 또는 급성 담낭염으로 담낭절제술 중에 담낭암을 발견하는 경우를 임상에서 종종 경험하게 된다. 담낭암 수술 경험이 많은 외과 의사라면 큰 문제없이 근치 담낭절제술을 시행하면 되지만 경험이 없는 외과 의사라면 경험이 많은 외과 의사가 있는 병원으로 전원하는 것이 바람직하다.^{4,5} 담낭암의 완치율은 완전 절제가 되었을 때 가장 좋기 때문에 병리 결과에서 근육층 침범이 없고 완전 절제가 되었다면 복강경 절제를 완치 절제술로 볼 수 있다. 그러나 근육층 및 그 이상 침윤이 있고 주변 임파절 전이가 확인되었다면 근치 절제를 위하여 간 IVb, V분절의 절제와 간 문맥 및 위 간 인대, 십이지장 후부 위에 있는 임파절들을 제거한다. 여기에 수술 변연에 암 침윤이 남아 있으면 각각 간 절제 또는 담관 확장 절제를 실시한다. 수술 변연 및 담관에 암 침윤이 없는 환자에서 간 및 담관을 확장 절제하는 것은 권유되지 않는다.^{6,7} 또한 T2 이상 즉 근육층 이상 침윤 및 임파절 전이가 확인되었다면 수술 후 방사선 치료를 고려한다.^{8,9} Fluoropyrimidine을 추가적으로 고려할 수 있으며, 방사선 치료가 어렵다면 fluoropyrimidine, gemcitabine을 이용한 보조 항암 치료도 고려할 수 있다.

2. 조직검사서 진단된 우연히 발견된 담낭암

담낭암 치료가 아닌 다른 임상 이유로 담낭절제술 및 담낭을 포함하는 수술을 실시한 후 조직검사서 담낭암이 우연히 발견되는 경우도 임상에서 종종 경험하게 된다. 우연히 담낭암이 의심된다면 병리과 의사는 담낭암 진단에 전문성이 있는 전문가와 충분한 조직 검토키가 필요하다. 우연히 발견된 담낭암이 확실하다면 외과 의사에게 담낭절제술의 충분성 및 완전성, 주변 조직 침윤, 중앙 위치에 대하여 충분한 상의가 필요하다. 필요하다면 보다 정확한 병기 결정을 위해 진단 복강경 수술을 할 수 있다.¹⁰ 특히 T3 이상의 침윤, 분화도가 나쁜 경우, 수술 변연에 잔존 암이 의심되는 경우, 복부 초음파를 이용한 조직검사가 시행하기 어려운 부위에 전이가 의심되는 경우에

는 특히 진단 복강경이 도움이 된다.¹¹ 담낭절제술만으로 완전 절제가 될 수 없다고 판단되면 정확한 병기 결정을 위하여 복부 및 골반 전산화단층촬영, 흉부 전산화단층촬영 검사를 재 실시할 수 있다. 담도 침윤 여부가 명확하지 않다면 magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) 검사가 필요하다. 진단 복강경을 통하여 문맥 임파절 및 주변 임파절, 대동맥 주위 임파절 등의 전이 여부를 확인할 수 있다.

3. 영상 검사에서 종물로 진단된 담낭암

복부 초음파, 복부 전산화단층촬영, MRCP 등에서 담낭암이 종물 형태로 진단된 경우에는 진행된 병기일 가능성이 높다. 정확한 병기 결정을 위하여 골반을 포함하는 복부 전산화단층촬영, 흉부 전산화단층촬영이 기본적으로 꼭 필요하다. 영상 검사만으로 병기 결정이 어려운 경우에는 진단 복강경 검사를 고려할 수 있다. 적절한 복강경 검사로 55.9% 환자에서 불필요한 수술을 피할 수 있었다는 보고가 있다.¹⁰ 복부 골반 및 흉부 전산화단층촬영 검사에서 근치 담낭절제술로 충분할 것으로 판단되면 근치 담낭절제술을 실시하고 수술 변연에 암 침윤이 남아 있으면 확장 간 절제 또는 담관절제술을 고려한다. T2 이상 즉 근육층 이상 침윤 및 임파절 전이가 확인되었다면 수술 후 방사선 치료를 고려한다.

4. 황달로 진단된 담낭암

황달로 내원한 환자가 담낭암이 발견된 경우에는 수술 적응이 7% 미만으로 매우 적지만¹² 확대 근치 담낭절제술로 완치가 가능하다고 판단되고 환자가 수술을 견딜 수 있으며 환자가 원한다면 고려할 수 있다. 수술 후 방사선 치료 및 항암화학요법을 고려한다.

5. 다학제 치료

담낭암은 수술로 완전 절제가 가능하고 수술 변연에서 암소가 발견되지 않으면 가장 좋은 예후를 보장할 수 있다. T1a 병기인 경우 단순 담낭절제술 후 5년 생존율은 최근 100%에 가깝다고 보고하고 있다.¹³ T2 병기, 일부 T1b 및 T3의 경우 근치 담낭절제술로 예후를 향상시킬 수 있다. 그런데 T2 이상 또는 임파절 전이 환자에서 보조 방사선 치료를 추가적으로 하는 경우 예후를 더 향상시킬 수 있다. 보조 항암화학요법으로 fluoropyrimidine 항암 방사선 병합 치료 또는 gemcitabine 항암 치료 또한 선택해 볼 수 있다. 보조 방사선 치료로 다양한 방법이 시도되고 있으며 많은 경우 목표 조사량은 임파절을

포함하는 종양 토대에 45 Gy (1.8 Gy/fraction)이며, 보조 방사선 치료에 5-FU를 근간으로 하는 항암화학요법도 시도해 볼 수 있다.¹⁴ 수술이 불가능한 진행된 담낭암의 경우 최근 gemcitabine과 cisplatin 병합 항암화학요법이 좋은 결과를 보고하고 있어 매우 높은 근거를 가지고 추천할 수 있다.¹⁵ Gemcitabine 단독요법에 비하여 gemcitabine과 cisplatin 병합요법 환자에서 비교위험도가 0.61로 감소한다. 특히 Eastern Cooperative Oncology Group 0 또는 1인 환자에서 가장 효과가 좋으며 국소 진행 병기이거나 전이된 병기 모두에서 효과가 있다. 24주간 치료 후 치료를 중단하고 관찰하는 것 또한 유용한 선택방법이다. Fluoropyrimidine을 근간으로 하거나 gemcitabine을 근간으로 하는 항암화학요법과 fluoropyrimidine 항암 방사선 병합 치료도 근거는 부족하지만 치료로 선택해 볼 수 있다. 최근 다양한 분자생물 지표를 이용한 항암 치료가 시도되고 있다.¹⁶ 아직까지 그 효과는 확실하지 않지만 멀지 않은 시기에 담낭암 치료에 좋은 진전을 기대하고 있다. 진행된 병기 담낭암 환자에서 황달 및 담도가 폐색된 경우, 담도 배액을 포함하는 고식적 치료도 매우 중요하며 치료 내시경 의사 및 중재 방사선 의사와 긴밀한 협력이 필요하다.

결론

담낭암은 담도계 암 중 가장 흔한 암이지만 예후가 매우 나쁜 암종으로 알려져 있다. 담낭암은 근처 담낭절제술이 가장 확실한 치료 방법으로 T1a인 경우 5년 생존율은 거의 100%에 가깝다. 그러나 대부분 진행된 병기에 진단되는 경우가 흔하며, T2 이상 또는 임파절 전이가 있는 경우 보조 방사선 또는 항암 방사선 병합요법이 예후를 향상시키는데 도움이 된다. 수술이 불가능한 진행된 병기의 경우에는 gemcitabine과 cisplatin 병합 항암화학요법이 예후를 향상시키는 데 도움이 된다. 진행성 담낭암 환자의 생존율을 높이고 예후를 개선시키기 위해서는 외과, 영상의학과, 방사선 종양학과, 병리학과, 내과 의사 간의 다자간 협력을 통한 다학제 치료가 중요하다.

요약

담낭암은 예후가 나쁜 암종이지만 초기에 수술 치료는 매우 효과적이며 진행된 병기라도 방사선 또는 항암 방사선 병합요법이 예후를 향상시키는데 도움이 될 수 있으므로 외과, 영상의학과, 방사선 종양학과, 병리학과, 내과 의사 간의 다학제 치

료가 중요하다.

국문 색인: 담낭 종양, 수술, 항암화학요법, 방사선치료

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Ministry of Health & Welfare. Korea Central Cancer Registry [Internet]. Ministry of Health & Welfare; 2016 [updated 2016 Dec 20. Available from: www.mohw.go.kr.
2. Bertran E, Heise K, Andia ME, Ferreccio C. Gallbladder cancer: incidence and survival in a high-risk area of Chile. *Int J Cancer* 2010;127:2446-2454.
3. Jamagin WR, Ruo L, Little SA, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of gallbladder carcinoma and hilar cholangiocarcinoma: implications for adjuvant therapeutic strategies. *Cancer* 2003;98:1689-1700.
4. Fong Y, Jamagin W, Blumgart LH. Gallbladder cancer: comparison of patients presenting initially for definitive operation with those presenting after prior noncurative intervention. *Ann Surg* 2000;232:557-569.
5. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245:893-901.
6. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-1897.
7. 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;16:806-816.
8. Wang SJ, Fuller CD, Kim JS, Sittig DF, Thomas CR Jr, Ravdin PM. Prediction model for estimating the survival benefit of adjuvant radiotherapy for gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2112-2117.
9. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4627-4632.
10. Agarwal AK, Kalayarsan R, Javed A, Gupta N, Nag HH. Role of staging laparoscopy in primary gallbladder cancer--an analysis of 409 patients: a prospective study to evaluate the role of staging laparoscopy in the management of gallbladder cancer. *Ann Surg* 2013;258:318-323.
11. Butte JM, Gönen M, Allen PJ, et al. The role of laparoscopic staging in patients with incidental gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2011;13:463-472.
12. Hawkins WG, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Ben-Porat L, Blumgart LH, Fong Y. Jaundice predicts advanced disease and early mortality in

- patients with gallbladder cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;11:310-315.
13. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on the surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:174-180.
 14. Ben-Josef E, Guthrie KA, El-Khoueiry AB, et al. SWOG S0809: a phase II intergroup trial of adjuvant capecitabine and gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent capecitabine in extrahepatic cholangiocarcinoma and gallbladder carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33:2617-2622.
 15. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-1281.
 16. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov* 2017;7:943-962.