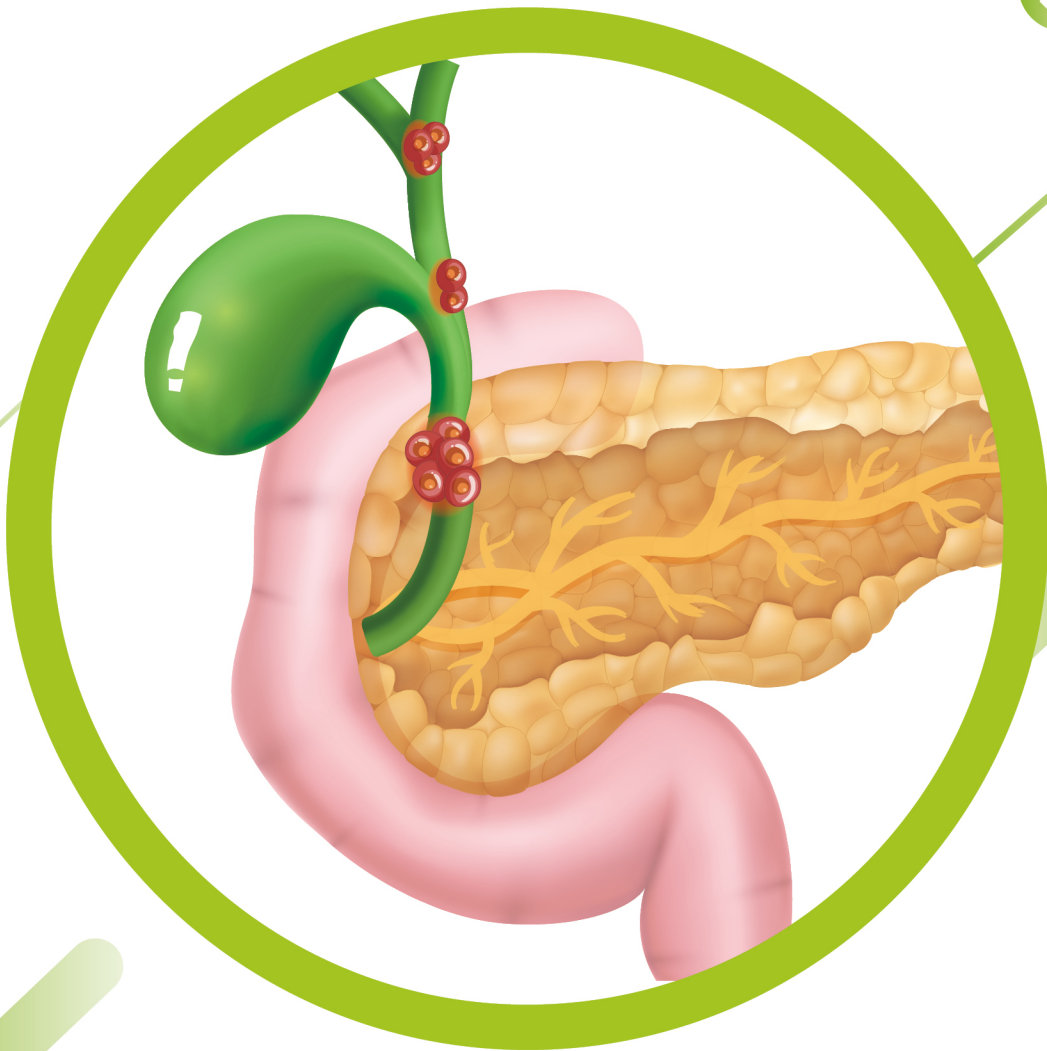


2023

# 간외담관암 진료 가이드



## 간외담관암 진료가이드 참여기관

대한방사선종양학회 · 대한병리학회 · 대한복부영상의학회  
대한종양내과학회 · 대한췌장담도학회 · 대한핵의학회 · 한국간담췌외과학회

후원 국립암센터

1. 권고안 요약표 .....	3
2. 권고문	
▪ 소화기내과 .....	8
▪ 영상의학과 .....	33
▪ 핵의학과 .....	50
▪ 간담췌외과 .....	53
▪ 병리과 .....	79
▪ 종양내과 .....	91
▪ 방사선종양학과 .....	103
[참고문헌] .....	113

## 1. 권고안 요약표

표 1. 근거수준(level of evidence)에 대한 정의

기호	근거수준	정의
I	높음(high)	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구 디자인: (중재) 무작위 배정임상시험 또는 비교군이 있는 관찰연구에서 도출된 결과들이다. (진단) 무작위 배정임상시험 또는 단면 코호트 형태의 진단 정확성 연구에서 도출된 결과들이다.</li> <li>고려 요소: 근거의 질 평가에 방법론적 우려(concern)가 없고, 근거에 일관성이 있고, 근거의 정밀성이 충분하여 합성된 결과에 대한 신뢰도가 높다.</li> </ul>
II	보통(moderate)	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구 디자인 : (중재) 무작위 배정임상시험 또는 비교군이 있는 관찰연구에서 도출된 결과들이다. (진단) 무작위 배정임상시험 또는 단면 코호트 형태의 진단 정확성 연구에서 도출된 결과들이다.</li> <li>고려 요소: 근거의 질 평가, 근거의 일관성 또는 근거의 정밀성에 약간의 우려가 있어 합성된 결과에 대한 신뢰도가 중등도이다.</li> </ul>
III	낮음(low)	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구 디자인: (중재) 비교군이 있거나 없는 관찰연구에서 도출된 결과들이다. (진단) 환자-대조군 설계의 진단정확성 연구에서 도출된 결과들이다.</li> </ul>
IV	매우 낮음 (very low)	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구 디자인: (중재) 비교군이 없는 관찰연구 또는 전문가 의견, 종설 등의 근거로 구성되어 있다. (진단) 환자-대조군 설계의 진단정확성 연구에서 도출된 결과이다.</li> <li>고려 요소: 근거의 질 평가, 근거의 일관성 또는 근거의 정밀성에 매우 심각한 우려가 있어 합성된 결과에 대한 신뢰도가 매우 낮다.</li> </ul>

표 2. 권고등급(strength of recommendation)에 대한 정의

기호	권고등급	설명
A	강한 권고 (strong recommendation)	해당 중재/검사의 이득이 위해보다 크고, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 대부분의 임상 상황에서 강하게 권고한다.
B	조건부 권고 (conditional recommendation)	해당 중재/검사의 사용은 임상 상황 또는 환자/사회적 가치에 따라 달라질 수 있어, 선택적으로 사용하거나 조건부로 선택할 것을 제언한다.
C	권고하지 않음 (not recommendation)	해당 중재/검사의 위험이 이득보다 더 클 수 있고, 임상 상황 또는 환자/사회적 가치를 고려하여, 시행하지 않을 것을 제언한다.
D	권고 보류 (inconclusive)	해당 중재/검사의 이득과 위해, 근거수준, 가치와 선호도, 자원을 고려했을 때 근거수준이 너무 낮거나, 이득/위해 저울질이 심각하게 불확실 또는 변이가 커서 중재 시행 여부를 결정하지 않는다.

표 3. 권고안 요약표

분야	권고안	근거수준	권고등급
소화기내과	1. 절제 수술이 가능하다고 평가한 간외담관암 의심 환자에서 수술 전 조직검사 또는 세포학적 진단을 선택적으로 고려한다.	IV 매우 낮음 (very low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	2. 절제 불가능한 간외담관암 환자에서 병리진단을 위한 검사 방법으로 내시경을 이용한 겹자 조직검사와 술질 세포진검사를 병행하는 것이 권고된다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	3. 간외담관암이 의심되는 환자에서 CA19-9 검사를 시행한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	4. 영상의학적 검사에서 원인이 불분명한 담관의 협착이나 확장이 관찰되는 환자에서 감별진단을 위하여 초음파내시경(EUS) 같은 추가 내시경 진단검사를 고려한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	5. 절제 가능한 간외담관암에서 선택적으로 담관 배액술을 고려한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	6. 절제 불가능한 원위부 간외담관암에서 담관 배액술이 필요한 경우 금속 스텐트를 이용한 내시경 담관 배액술을 고려한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	7. 절제 불가능한 간문부담관암에서 담관 배액술이 필요한 경우 플라스틱 또는 금속 스텐트를 이용한 담관 배액술을 고려한다.	II 보통 (moderate)	A 강한 권고 (strong recommendation)
영상의학과	1. 간문부담관암과 원위부담관암을 구별하는 기준은 총담관의 담낭관 삽입부(cystic duct insertion site of CBD)로 한다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	2. 간외담관암이 의심되는 환자에서 간외담관암을 검출하기 위해 시행할 검사로 역동적 조영증강 CT 혹은 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사를 권고한다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	3-1. 조영증강 CT와 MR 영상에서 조영증강되는 담관벽의 불규칙적인 비후와 상부 담관의 확장이 간외담관암의 침범 소견이다.	II 보통 (moderate)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	3-2. 수술 전 CT 및 MR 영상에서 간문부담관암의 종축 침범의 범위 기술은 Bisthmus classification을 따른다.	IV 매우 낮음 (very low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)

분야	권고안	근거수준	권고등급
	3-3. 수술 전 CT 및 MR 영상에서 간외담관암의 예상되는 근위부와 원위부 경계를 평가하여 기술한다.	IV 매우 낮음 (very low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	4. 간외담관암 환자의 수술 전 CT 혹은 MRI 검사에서 혈관의 폐색, 종양 혈전 유무, 종양-혈관 접촉 정도(degree of tumor-vessel contact)를 기준으로 혈관 침범 여부를 평가한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	5-1. 간외담관암이 의심되는 환자는 조영증강 CT, MRI 혹은 PET-CT를 통해 크기, 형태, 조영증강 정도, SUV로 림프절 전이 유무를 평가할 수 있다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	5-2. 간외담관암 환자에서 CT 촬영 후 간의 원격전이가 의심되는 경우, 간 MRI를 추가할 수 있다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	6. 간외담관암 환자의 치료 반응은 영상 검사를 기반으로 환자의 임상 양상과 종양 표지자 등을 종합적으로 고려하여 평가한다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
핵의학과	1. 간외담관암 환자에서 보다 정확한 병기 결정을 위하여 FDG-PET 검사를 시행할 수 있다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
간담췌외과	1. 담관 확장이 없는 췌담관합류 기형이 발견된 경우 예방적 담낭절제술을 시행한다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	2. CT를 이용한 잔존 간 용적 측정과 간 기능 평가검사가 수술 후 잔존 간의 간 기능을 예측할 수 있다.	III 낮음(low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	3. 정상 간에서는 수술 후 잔존 간 용적이 30-40% 미만, 간경화, 담즙 정체성 간 질환 등에서는 수술 후 잔존 간 용적이 40-50% 미만으로 예측될 경우 수술 후 합병증 및 사망률 감소를 위해 수술 전 간문맥 색전술을 고려할 수 있다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	4. 간문부담관암에서 근치적 절제를 위하여 미상엽의 절제를 고려한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	5. 절제 가능 담관암은 구역림프절(총간동맥주위(No.8)), 간십이지장인대(No.12), 췌장후면(No.13)을 절제하며 선택적으로 확대림프절(북강동맥(No.9)), 상장간막정맥(No.14), 대동맥주위(No.16) 절제를 고려한다.	III 낮음(low)	전문가 합의 권고 (expert consensus)

분야	권고안	근거수준	권고등급
	6-1. 간문맥 침윤이 의심되는 경우 문맥 절제를 시행할 수 있다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	6-2. 간동맥 침윤이 의심되는 경우 선별된 환자에서 동맥 절제를 고려해 볼 수 있다.	III 낮음(low)	D 권고 보류 (inconclusive)
	7. 수술 중 절제면의 동결절편 검사에서 CIS/High grade dysplasia 시 절제면 음성 확보를 위해 수술 범위 확대를 통한 추가절제는 권고되지 않는다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	8. 원위부담관암에서 최소침습수술은 시행될 수 있다.	II 보통 (moderate)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	9. 영상 검사와 종양표지자 검사를 3-6개월마다 최소 5년간 시행한다.	IV 매우 낮음 (very low)	A 강한 권고 (strong recommendation)
병리과	1. 간외담관암 수술 시 담관의 절제면에 대한 동결절편검사 병리조직학적 진단 보고 내용은 아래와 같이 기술한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negative (No tumor in this specimen)/ Low-grade dysplasia (BillN-1 or 2)</li> <li>▪ Atypical cell present or indefinite for neoplastic lesion (clinical correlation is recommended)</li> <li>▪ High-grade dysplasia (BillN-3)</li> <li>▪ Positive (Invasive carcinoma)</li> </ul>	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
종양내과	1. 근치적 절제술을 시행한 담관암 환자에서 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법을 수술 후 보조요법으로 권고한다.	I 높음(high)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	2. 수행능력이 좋은 국소 진행성 및 전이성 담관암의 1차 약제로 젠시타빈/시스플라틴(Gemcitabine/ cisplatin, GP) 2제 요법 혹은 GP 요법에 더발루맙(Durvalumab) 또는 펌브롤리주맙(Pembrolizumab)을 병합한 3제 요법을 권고한다.	I 높음(high)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	3-1. 국소 진행성 및 전이성 간외담관암에서 1차 항암화학요법 후 진행된 경우, 2차 약제로 세포독성항암제를 권고한다.	I 높음(high)	A 강한 권고 (strong recommendation)
	3-2. 국소 진행성 및 전이성 간외담관암에서 1차 약제의 항암화학요법 후 진행된 경우, 적절한 표적이 있는 환자의 경우 2차 약제로써 표적치료제를 권고한다.	II 보통 (moderate)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)

분야	권고안	근거수준	권고등급
방사선종양학과	1. 절제 불가능 간외담관암 환자에서 방사선치료를 고려한다.	II 보통 (moderate)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	2. 절제 수술 후 국소재발한 간외담관암 환자에서 (항암화학) 방사선 치료는 시행을 고려한다.	III 낮음(low)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	3-1. 간외담관암 환자에서 근치적 절제술 후 (항암화학) 방사선 치료는 시행을 고려한다.	II 보통 (moderate)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)
	3-2. 간외담관암 환자에서 근치적 절제술 후 절연면이 R1일 때 (항암화학) 방사선치료를 권고한다.	II 보통 (moderate)	A 강한 권고 (strong recommend)
	4. 간외담관암 환자에서 증상 완화를 위해 방사선치료를 고려한다.	II 보통 (moderate)	B 조건부 권고 (conditional recommendation)

## [ 소화기내과 ]

권고 1	절제 수술이 가능하다고 평가한 간외담관암 의심 환자에서 수술 전 조직검사 또는 세포학적 진단을 선택적으로 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	IV. 매우 낮음(very low)

### I 개요

간외담관암에 대한 수술 전 영상진단 검사법의 발전에도 불구하고 특히 간문부 담관 협착 환자에서 양성과 악성을 감별하는 것이 어려울 때가 드물지 않다. 담관암의 진단 방법으로 ERCP를 통한 포셉 조직검사와 술질 세포검사가 있지만 담도 내강보다는 벽을 따라 증식하는 담관암의 특성과 유두부를 통과한 후 투시를 이용한 병변 접근성의 문제 등으로 조직세포학적 검사의 정확도 및 침습성은 다른 위장관암 진단에 비해 매우 불리하다 할 수 있다. 따라서 영상 검사 등에서 담관암이 강력히 의심되고 근처적 절제 수술이 가능한 경우에 조직학적 진단을 선행하지 않고 수술을 진행하기도 하며, 수술 전 조직검사에서는 이형성만 확인되었으나 수술 조직 병리 결과에서 담관암으로 확진이 되기도 한다. 또한 검체량 불충분 획득 문제로 인한 위음성의 결과 및 조직검사 후 담관염 발생 문제로 수술이 지연되기도 한다. 반면 영상 검사에서 담관암이 의심되었으나 수술 후 양성 협착으로 진단이 바뀌는 경우도 드물게 있다.

### I 근거 요약

악성 병변 의심으로 간 절제를 시행 받았던 250명의 환자에 대한 연구에서 7.2%가 수술 후 양성 판정을 받았으며, 특히 간문부담관암 의심 환자에서는 41명 중 10명(24.4%)이 양성으로 위양성(false positive)이 가장 많았다고 보고하였다.<sup>13</sup> 또 다른 2016년 연구에서도 수술 전 검사에서 간문부담관암 의심으로 수술받은 250명의 환자 중 34명(13.6%)이 양성으로 진단받았으며 이들 중 10명은 수술 전 조직검사나 시험적 수술(exploratory operation)로 수술을 피할 수 있었을 것이라 하였다. 그러나 그 외에 양성을 진단받은 24명의 환자에서는 진단이 어려워 수술을 통해서만 양성으로 확진할 수 있었다고 보고하였다.<sup>14</sup>



영상 검사에서 진단이 불확실한 담관 협착 환자들에서 ERCP를 통한 포셉 조직검사 및 솔질 세포병리 검사법의 진단적 민감도는 27-81%로 연구마다 다양하게 보고되고 있다.<sup>15</sup> 가장 흔한 형태인 침윤성 담관암의 경우에는 조직 채취 성공률 자체가 낮아 수술 전 조직 확진이 매우 어렵고 위음성률 또한 높아 악성 진단을 배제하기 쉽지 않으며 필요한 수술적 치료를 지연시킬 수도 있다. ERCP 외에 수술 전 검사로서 EUS-FNA (세침흡인, fine-needle aspiration) 세포병리 진단법은 아직 연구가 부족한 상황이다.

일반적으로 ERCP를 통한 조직 채취 시에는 췌장염, 담관염, 담낭염 등의 ERCP 시술에 따른 합병증이 발생할 수 있으며 악성 담관 폐쇄 환자 210명을 대상으로 한 2017년 연구에서 ERCP 시술관련 합병증과 사망률은 각각 8.9%와 1.3%로 보고되었다.<sup>16</sup> 또한 담관암 환자의 수술 전 담관염 여부에 따른 2017년 비교 연구에서는 전체생존(Overall survival)과 무병생존(disease-free survival)이 담관염 발생 환자에서 의미 있게 감소하였으며( $p=0.022$ ,  $p=0.007$ ) 담관염 발생은 그 중증도와 상관없이 간외담관암 환자의 중요한 예후인자로 보고하였다.<sup>17</sup> 하지만 담관 폐쇄에 따른 수술 전 치료로 담관 배액술이 필요한 환자에서 ERCP를 통한 배액 시술 시 부가적으로 시행한 조직 채취는, 수술 전 조직검사가 시술에 따른 합병증 특히 담관염의 위험을 증가시킨다고 보기 어렵다.

영상 검사에서 양성 진단이 배제되고 수술이 가능한 간외담관암 의심 환자에서 조직학적 확진을 위한 수술 전 조직병리 검사가 필수적이지 않다는 2015년 전문가 의견 및 2019년과 2012년 두 개의 리뷰 연구가 있었다.<sup>18-20</sup> 그러나 수술 전 조직병리학적 진단 필요성에 대해서는 그동안의 연구가 모두 무작위연구가 아닌 후향적 연구이며, 조직검사 시행 여부를 대상으로 한 대조 연구의 부재로, 필요성을 평가하기에는 근거가 매우 부족한 실정이다. 더불어 일부 환자에서 ERCP를 통한 배액 시술 시 부가적으로 시행하는 조직검사의 안정성 그리고 간문부담관암 환자에서 수술 전 담관경 검사를 통한 조직검사의 유용성에 대해서는 아직 관련 연구 부족으로 근거로 채택되지 못한 상태이다. 따라서 다양한 비침습적 검사법들을 통해 절제 수술이 가능하다고 평가한 간외담관암 의심 환자에서 수술 전 조직 검사는 선택적으로 고려할 수 있으며 다학제적 논의가 필요하다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 절제 수술이 가능한 간외담관암 환자에서 수술 전 조직검사에 대한 무작위대조군 연구는 없으며 근거로 사용된 8개 연구는 모두 후향적 관찰연구이거나 이를 바탕으로 한 문헌 고찰로, 3개는 리뷰 연구, 1개는 전문가 의견, 그리고 4개가 관찰연구였다. 4개의 환자 관찰연구에서 조직 또는 세포병리 검사 시행 여부에 따른 비교연구는 없었고 3개가 수술, 1개가 ERCP 중재에 대한 관찰연구였다. 따라서 종합적인 근거수준은 매우 낮음이다.

2. 이득과 위해: 특히 간문부담관암과 양성 협착의 감별이 매우 어려워 절제 수술 시행 후에 양성 협착을 진단받는 경우가 있어 이러한 경우를 피하는 데 수술 전 조직검사가 도움을 준다.  
또한 수술 전 진단검사로 담관 침윤 범위가 매우 중요하기 때문에 추가적인 수술 전 검사법으로 시행되는 담관경을 통한 조직 채취는 수술에 따른 위험성을 줄이는 데 필요하다. 하지만 조직 병리 검사 시 ERCP 내시경 침습적 시술에 따르는 합병증이 발생할 수 있으며 이는 수술적 치료를 지연시키고 수술 후 경과를 악화시킨다. 또한 조직병리검사의 높은 위음성률은 진단과 치료를 지연시킬 수 있다.
3. 가치와 선호도: 간외담관암 환자에서 담도내 침윤 정도 및 위치에 따라 수술 절제 범위가 바뀔 수 있어 영상 검사 시 암의 진행 범위 평가가 불확실한 경우에는 수술 전 평가로 담관 내시경 검사 및 이를 통한 조직검사가 유용하다. 수술 전 조직병리검사로 치료 가능 담관암의 불충분한 절제를 피하거나 절제가 불가능한 경우를 선별하여 불필요한 수술을 피할 수 있는 추가적인 정보를 제공해줄 수 있다.
4. 자원 및 비용: 수술 전 상태에 따라 내시경적 담관 배액술 또는 담관경 검사가 필요한 환자에서 시술을 하는 동안 조직병리검사를 부수적으로 시행하는 경우에 조직 채취 기구인 조직 겸자나 솔의 추가적 자원이 필요하나 이에 따른 추가 비용은 많지 않다.

<b>권고 2</b>	절제 불가능한 간외담관암 환자에서 병리진단을 위한 검사 방법으로 내시경을 이용한 검사 조직검사와 술질 세포진검사를 병행하는 것이 권고된다.
<b>권고등급</b>	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

## I 개요

간외담관암 환자에서 10-40%만 수술적 절제를 고려할 수 있으며 그 외에는 절제 불가능한 간외담관암으로 진단 및 치료를 위해 병리학적 진단이 필요하다.

병리진단의 방법에는 내시경 역행성 담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 이용한 검사 조직검사(forcep biopsy)와 술질 세포진검사(brush cytology)가 있으며, 최근에는 내시경 초음파(endoscopic ultrasonography, EUS)를 이용한 세침흡인술(fine needle aspiration, FNA) 및 세포조직검사도 시행되고 있다.

## I 근거 요약

절제 불가능한 간외담관암 환자에서 병리진단을 위한 검사에 대해서는 후향적 연구로 주로 진행되었고, 검사 방법 간의 무작위 대조 연구가 부족하여 검사 방법에 대한 결정을 내리기에는 근거가 부족하다.

절제 불가능한 간외담관암에서 영상진단 검사법으로도 임상적 소견이 동반되었을 때 진단이 가능하나, 아직 많은 경우에서 진단 및 치료 계획을 진행하는 데 있어 병리진단을 위한 검사가 필요하다.

간외담관암의 병리진단을 위한 검사 방법으로는 역행성 담췌관조영술을 통한 검사 조직검사와 술질 세포진검사 그리고 내시경 초음파를 이용한 세침흡인술 및 조직검사 등이 있다.<sup>21</sup> 다른 검사에 비해 내시경을 이용한 술질 세포진검사의 검사 정확도가 상대적으로 높은 장점이 있으나<sup>22</sup> 단일 검사 방법으로는 제한점이 많다.<sup>23</sup> 이에 다른 검사를 병합하여 검사 정확도를 높일 수 있는데<sup>24-26</sup> 검사 조직검사의 경우 이를 위한 추가적인 자원과 비용이 크지 않다는 장점이 있다.<sup>27</sup> 내시경 초음파를 이용한 검사는 검사 정확도가 상기의 검사 방법에 비해 높지 않으며 합병증 발생 측면에서도 선호되지 않는다.<sup>25, 28, 29</sup> 또한 경피경간 담관 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD) 경로를 이용한 검사 조직검사는 78%의 민감도를 보이거나 22-29%의 높은 위음성률을 보여 결과가 음성인 경우에도 악성 담도협착을 완전히 배제할 수 없는 문제점이 있다.<sup>30</sup>

경구 담관 내시경(Peroral Cholangioscopy, POC)의 경우 극세경 상부위장관 내시경을 이용한 직접 경구 담관 내시경 검사법(direct POC)과 SpyGlass 시스템(SpyGlass Direct Visualization System)이 대표적으로 사용되고 있다.<sup>31, 32</sup> 경구 담관 내시경 유도하 겸자생검은 육안적으로 병변을 직접 관찰하면서 원하는 부위에서 조직 채취가 가능하다는 장점이 있다. 하지만 원위부 담관 관찰 시 내시경의 위치 유지가 어렵기 때문에 근위부 담관보다 관찰이 어려우며, 담관 협착의 원인이 담관 외부로부터 기원하였을 경우, 조직검사의 정확도가 유의하게 낮아질 수 있다는 제한점이 있다. SpyGlass 시스템 유도하 겸자생검의 진단 민감도와 정확도는 76.5-88.0%와 77.0-90.0%로, 직접 경구 담관 내시경 검사법의 경우 역행성 담체관조영술 유도하 겸자생검으로 악성이 진단되지 않은 32명의 환자를 대상으로 시행한 조직검사에서 92.3%의 민감도와 93.6%의 진단 정확도를 보여주었다.<sup>33-37</sup> 하지만 아직까지 이에 대한 전향적 비교 연구가 매우 적어 근거로는 부족하다.

역행성 담체관조영술을 통한 조직검사 시에는 시술에 따른 합병증이 발생할 수 있고 이로 인한 담관염(cholangitis)의 발생으로 담관암 환자의 예후에 영향을 줄 수 있다.<sup>38, 39</sup> 하지만 절제 불가능한 간외담관암은 많은 경우에 담관 폐쇄를 동반하므로 이에 대한 담관 배액술의 부가적인 시행으로 병리진단을 위한 검사를 진행하는 경우 담관염의 위험을 증가시킨다고 보기 어렵다.<sup>40, 41</sup>

따라서 절제 불가능한 간외담관암 환자에서 병리진단을 위한 검사 방법을 고려하였을 때 내시경을 이용한 겸자 조직검사와 술질 세포진검사를 병행하는 것이 우선적으로 권고된다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 절제 불가능한 간외담관암에 대한 병리진단을 위한 검사에 대해 검사 방법에 대한 무작위 대조군 연구는 2개 있으나 검사 방법 간의 무작위 대조군 연구는 없었다. 검사 방법 간의 비교를 근거로 사용된 연구는 후향적 관찰연구와 문헌 고찰로 종합적인 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: 절제 불가능한 간외담관암에 대한 병리진단을 위한 검사는 시술 합병증의 위험성을 동반하지만 악성 진단의 확진과 추후 치료 계획에 도움을 준다. 따라서 상대적으로 합병증의 위험성을 줄이면 검사의 정확도를 높이는 검사 방법을 선택하는 것이 필요하다.
3. 가치와 선호도: 절제 불가능한 간외담관암 치료를 위해 병리진단을 위한 검사는 필요하며 치료를 고려하지 않는 경우에도 진단의 확진을 위해 선별적으로 필요하다.
4. 자원 및 비용: 내시경 초음파를 통한 검사에 비해 내시경을 통한 병리진단을 위한 검사에 사용되는 일회용 조직 채취 기구(겸자, 술)의 자원 및 비용은 많지 않으며 담관 배액술이 필요한 경우에는 더 좋아진다.

권고 3	간외담관암이 의심되는 환자에서 CA19-9 검사를 시행한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

carbohydrate antigen (CA) 19-9 검사는 1980년대 CA19-9에 대한 N19-9 단일 클론 항체가 개발되면서 알려지기 시작하였다. 대장암의 진단을 위해서 개발되었지만 현재는 주로 췌장암 및 담관암 환자들에게 사용하고 있다. 또한 혈액 검사로 간편히 시행할 수 있어서 무증상 환자를 대상으로 하는 CA19-9 선별 검사의 역할은 불분명함에도 건강검진에서도 많이 사용되는 상황이다. 그러나 CA19-9 검사는 다른 소화기암이나 난소암, 갑상선암 등에서도 증가할 수 있고, 간질환이나 폐 질환 등 여러 양성 질환에서도 증가할 수 있다. 또한 전 인구의 약 4-7%는 Lewis 표현형이 전부 음성이어서 질환이 있어도 CA19-9 검사는 정상일 수 있다. 폐쇄성 황달이 있으면 담즙의 CA19-9이 정상적으로 배출되지 못하므로 혈액 내로 들어와 농도가 없어도 혈청 CA19-9 검사 수치가 상승할 수 있어 더욱더 해석에 주의를 요한다. 그럼에도 불구하고 CA19-9 검사는 비침습적이고 검사 비용도 비싸지 않으면서 간외담관암이 의심되는 환자에서 중등도의 민감도와 비교적 높은 특이도를 갖고 있다. 또한 재발이나 예후를 예측하는 데 도움이 된다고 알려졌다. 비용적인 측면과 검사의 보편적인 접근성에서 아직 간외담관암 환자의 진단에 CA19-9 검사를 대체할 만한 다른 마커가 나오지 않은 상태에서 CA19-9 검사는 유용성이 있다.

## I 근거 요약

간외담관암의 경우 비교적 예후가 좋지 않아 암의 조기 발견이 치료나 예후에 있어서 중요하다. 따라서 간외담관암의 진단에 유용한 마커를 개발하기 위한 노력을 지속해 왔고, 이중 CA19-9 검사는 가장 잘 알려지고 임상에서 보편적으로 시행되고 있으며 유용성에 대한 연구가 많이 진행되었다.

원발성 경화성 담관염 환자에서 담관암의 진단에 CA19-9 검사가 유용한지에 대한 연구들이 있었고 연구마다 CA19-9의 기준이 상이한 편이다. 대부분의 연구<sup>42-46</sup>가 후향적 연구이며 53-75% 정도의 중등도의 민감도와 67-97.7% 정도의 비교적 높은 특이도를 보였다. CA19-9 검사의 민감도와 특이도를 올리기 위해 세포진검사와 조직검사 등의 다른 검사를 병용하는 것이 도움이 된다고 알려져 있다.<sup>47, 48</sup>

75명의 원발성 경화성 담관염 환자에서 3년간 6개월마다 CA19-9 검사를 포함한 4개의 종양표지자 검사를 시행하여 추적한 무작위 임상시험이 있었고 이 중 2명에서 담관암이 발생하였다. 그러나 이 중 한 명은 종양표지자 검사가 정상이었고 한 명은 증가하였었다. 21명의 환자는 적어도 한 번 이상 마커 중 하나가 증가했고 5명의 환자는 한 번 이상 종양표지자의 정상 상한선이 두 배 이상 일시적으로 증가했었다. 이 연구 결과로 보면 증상이 없는 원발성 경화성 담관염 환자에서는 CA19-9 검사가 제한적인 가치를 보인다는 점을 알 수 있다.<sup>49</sup>

원발성 경화성 담관염 환자에서 간이식을 하기 전 CA19-9 검사를 시행하여 담관암의 동반 여부를 살핀 연구도 있다. 이 연구에서도 26명의 환자 중 12명의 CA19-9 수치가 실험실 기준 범위의 두 배 이상이었었고 이 중 2명은 담관암이 있었다. 그러나 정상 수치를 보인 14명의 환자 중 2명이 담관암으로 진단되었다. CA19-9 상승과 담관 이형성증 사이에도 상관관계가 없었다.<sup>50</sup>

원발성 경화성 담관염 환자를 제외한 담관 폐쇄 환자에서 전향적인 연구가 두 개 있었고 한 연구에서는 CA19-9 검사의 민감도와 특이도가 기준을 35 U/ml로 사용할 때 각각 77.9%와 76.3%였고, 100 U/ml로 높이면 각각 67.5%와 86.8%였다. 기준치를 높이면 민감도가 떨어지고 특이도는 상승하는 것을 보여준다.<sup>51</sup> 다른 연구에서는 100 U/ml을 기준으로 하였을 때 75%의 민감도와 80%의 특이도를 보였다.<sup>52</sup> CA19-9 검사가 원발성 경화성 담관염이 없는 담관 폐쇄 환자에서도 담관암과 양성 협착을 감별하는 데 어느 정도의 유용성이 있을 것으로 판단할 수 있다.

115명의 간문부담관암 환자, 47명의 담관염 환자 및 65명의 건강한 대조군에서 CA19-9, CEA 검사보다 엑소솜 Cripto-1이 더 우수함을 보기 위한 연구에서도 CA19-9는 엑소솜 Cripto-1보다는 좀 떨어지지만 민감도와 특이도가 65.2%와 87.5%로 나왔다.<sup>53</sup> 또 다른 연구에서는 250명의 간문부담관암이 의심되는 환자에서 34명의 환자(13.6%)는 최종적으로 양성 질환으로 진단되었다. CA19-9 혈청 수준이 61.2 U/ml 이상일 때 담관암을 예측하는 민감도, 특이도 및 진단 정확도는 각각 74.6%, 80.0% 및 83.5%이었다. 이러한 결과를 참고하여 추가적인 검사와 시험적 개복술을 시행하여 양성 병변 환자 34명 중 10명에서 수술을 피할 수 있었다고 보고하였다.<sup>54</sup>

담관암을 대상으로 한 1개의 메타분석에서 1,264명의 환자와 2,039명의 대조군을 포함하여 총 31개의 연구를 포함하여 분석을 시행하였다. 민감도는 0.72(95% CI: 0.70-0.75), 특이도는 0.84(95% CI: 0.82-0.85), 양성위도 비율은 4.93(95% CI, 3.67-6.64), 음성위도비율은 0.35(95% CI, 0.30-0.41), 교차비는 15.10(95% CI, 10.70-21.32), SROC 곡선 아래의 면적은 0.8300이었다. 대조군, 지리적 위치 및 표본 크기에 따라 CA19-9 검사의 진단 정확도가 영향을 받아 대조군 유형에 따라서는 동일한 경향이 있었지만 유럽 환자와 소규모 그룹의 연구에서는 민감도가 낮은 것으로 나타났다.<sup>55</sup> 또한 1개의 담관암의 마커에 대한 체계적 고찰에서도 46개의 논문을 포함하여 분석하였을 때 CA19-9 및 CEA 검사의 민감도와 특이도를 47.2-98.2%, 89.7-100%로 보고하였다.<sup>56</sup>

CEA 검사보다는 보통 CA19-9 검사가 민감도나 특이도가 담관암에서 더 높은 것으로 보고되나<sup>57</sup> 일부 연구에서 CEA 검사가 더 우월하다고 보고된 경우도 있다. 190명을 대상으로 한 연구에서는 CEA가 원발성 경화성 담관암 환자와 담관암 환자를 구분하는 데 좀 더 정확하고 다변량 분석에서도 CEA가 생존의 독립적인 예측인자임을 보고하였다.<sup>58</sup>

최근에는 CA19-9 검사보다 우월한 마커를 찾기 위한 연구나 다른 검사를 병행하여 CA19-9 단독으로 검사를 시행하였을 때보다 진단의 정확도를 올리기 위한 연구 등이 많이 이루어지고 있다.

DNA 메틸화 마커,<sup>59</sup> Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL),<sup>60</sup> MicroRNA-150,<sup>61</sup> Resolvin D1,<sup>62</sup> matrix metalloproteinase-7 (MMP7),<sup>63</sup> circulating cell-free DNA,<sup>64</sup> CA19-9와 같은 glycobiomarkers,<sup>65</sup> Wisteria floribunda agglutinin (WFA)과 anti-sialylated mucin 1 (MUC1),<sup>66</sup> Interleukin 6,<sup>67</sup> 담즙내 B7-H4<sup>68</sup> 등을 이용한 연구에서 CA19-9 검사는 다른 마커들과 비슷하거나 이보다 약간 떨어지는 정도의 결과를 보였고 이러한 검사들과 CA19-9 검사를 같이 시행했을 때 담관암과 양성 담관 협착을 감별하는 데 더 도움이 되기도 하였다.<sup>67</sup>

CA19-9 검사는 진단적인 측면 외에 간외담관암의 예후를 예측하는 데도 도움이 된다. 한 연구에서는 수술 전 혈청 CA19-9 수치가 상승한 총 143명의 간외담관암 환자들을 정상화군과 비정상화군(수술 후 초기 혈청 CA19-9  $\leq 37$  및  $>37$  U/ml)으로 분류하였다. CA19-9 검사 상승이 다변량 분석에서 불량한 예후의 유의한 독립 예측인자로 분석되어 추가적인 치료와 주의 깊은 추적관찰이 필요한 환자를 식별하는 데 유용함을 보고하였다.<sup>69</sup> 다른 연구에서는 2,100명의 간외담관암 환자를 626명(32%)과 1474명(68%)으로 CA19-9 ( $>38$  U/ml)에 따라 정상군과 상승군으로 나누었다. 전체생존중양값은 CA19-9 검사 상승군에서 더 낮았다(8.5 vs 16개월,  $p < 0.01$ ). 다변량 분석에서는 CA19-9 상승이 독립적으로 불량한 예후를 보였다(HR:1.72(1.46-2.02);  $p < 0.01$ ).<sup>70</sup> 총 486명의 원위부담관암으로 수술한 환자만을 대상으로 한 코호트 연구에서도 다변량 분석 시 수술 전 CA19-9 검사 수치가 초기 재발을 예측하는 데 도움이 됨을 보고하였다.<sup>71</sup> 간문부담관암의 치료에서도 병기와 절제 가능성 및 생존율이 수술 전 CA19-9, CEA 혈청 수준과 상관관계가 있음을 보고하였다. CA19-9 ( $>1,000$  U/ml) 및 CEA ( $>14.4$  ng/ml)의 수술 전 혈청 수준을 가진 환자는 더 낮은 CA19-9 및 CEA 혈청 수준을 가진 환자보다 절제율과 생존율이 유의하게 낮은 것으로 나타났다.<sup>72</sup> 다른 연구에서는 암줄기세포에 대한 마커들의 과발현과 CA19-9 검사 수치를 결합하면 치료 후 재발의 예측에 도움이 됨을 보고하였다.<sup>73</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 32개 연구는 담관암 환자를 대상으로 하였는데, 대부분 담관 폐쇄가 있는 환자나 원발성 경화성 담관염이 있는 환자였다. 연구 대상이 간내담관암만으로 명시된 경우와 췌장암, 팽대부암 등이 포함된 경우는 제외하였다. 간외담관암만으로 명시된 연구는 3개이며, 합류부만은 3개, 원위부만은 1개였다. 전향적 연구가 8개였으며(RCT: 1개), 후향적 연구 22개, 메타 분석이 1개, 체계적 고찰이 1개였다. 연구의 성격상 n 수가 작은 연구가 많고 비교군과 대조군의 설정이 연구 사이에 차이가 있어 상이한 집단이 많아 종합적인 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: CA19-9 검사는 쉽게 가능하며 침습적이지 않아 임상에서 쉽게 사용할 수 있다. 담관암의 진단에서 중등도의 민감도와 비교적 높은 특이도를 보인다. CA19-9 검사 결과만으로 간외담관암을 진단할 수 없으며 추가적인 검사를 시행하여 진단해야 한다. CA19-9 검사는 여러 다른 종류의 암과 다양한 양성 질환 및 폐쇄성 황달에서 상승할 수 있어서 결과 해석에 유의해야 한다. 또한 CA19-9 검사 수치가 정상이 아니라는 것이 환자에게 암에 대한 불안감을 줄 수 있으므로 추가적인 검사에도 불구하고 간외담관암의 증거가 발견되지 않는다면 환자 교육을 통하여 불안감을 줄여 주어야 한다. 폐쇄성 황달을 동반한 경우 황달이 호전되면 CA19-9 검사 수치가 감소한다. 따라서 황달이 호전된 후에도 CA19-9 검사 수치가 지속해서 상승해 있다면 간외담관암 등 악성 질환의 가능성을 더욱 고려해야 한다.
3. 가치와 선호도: CA19-9 검사 단독으로 간외담관암을 진단하는 것은 불가능하다. 그러나 중등도의 민감도와 비교적 높은 특이도 등을 고려하면 간외담관암이 의심되는 환자에서 검사를 시행하는 것이 추천된다. 또한 초기 재발이나 예후 예측에 도움이 된다고 알려져 있으므로 검사하는 것이 추천된다. 우리나라에서는 건강검진이 보편적으로 이루어지고 있어 선별 검사의 목적으로도 CA19-9 검사가 많이 시행되고 있다. 그러나 증상이 없는 군에서 CA19-9 선별 검사의 역할은 정립되지 않았고 무증상 환자에서 종양표지자 검사는 그 유용성이 매우 낮다는 연구 결과들이 있어 무분별한 검사는 추천되지 않는다.
4. 자원 및 비용: CA19-9 검사는 혈액 검사로 가능하고 간외담관암이 의심되거나 진단된 환자는 건강보험 적용을 받을 수 있다. 검사료가 약 15,000원 정도로 크게 비싸지 않아 환자의 개인적으로나 국가의 보험 재정 측면에서 큰 부담이 되지 않는다.



<b>권고 4</b>	영상의학적 검사에서 원인이 불분명한 담관의 협착이나 확장이 관찰되는 환자에서 감별진단을 위하여 초음파내시경(EUS) 같은 추가 내시경 진단검사를 고려한다.
<b>권고등급</b>	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

## I 개요

증상 유무와 관계없이 복부 초음파에서 담관 확장을 확인하였을 때, 담관 확장을 유발하는 원인을 감별하기 위하여 전산화단층촬영(computed tomography, CT)이나 자기공명담췌관조영술(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)을 일반적으로 가장 먼저 시행한다. 하지만 영상의학적 검사를 통하여 담관 확장을 유발하는 원인을 찾아내지 못하거나, 충분한 정보를 얻기 어려운 경우가 있으며, 영상 검사에서 담관 협착이나 담관 내 미세한 병변이 관찰되더라도 내시경역행담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)만으로는 정확히 진단하기 어려운 경우가 있다. 또한 담관암 등의 특정 질환 환자에서 병변의 경계 확인 등 보다 정밀한 검사가 필요한 경우도 있다.

초음파내시경(endoscopic ultrasonography, EUS)은 담도를 자세히 관찰할 수 있어 영상의학적 검사로 관찰되지 않는 작은 담관 내 병변을 진단하는 데 유용한 검사 방법으로 알려져 있다. 또한 EUS 유도하에 세포조직검사를 하거나 담관 배액술을 시도할 수 있는 장점이 있다. 관강 내 세경 초음파(intraductal ultrasonography, IDUS)는 ERCP를 통하여 담관 및 췌관에 직접 삽입하여 병변 및 주위 구조물을 스캔하여 단면상을 제공하는 검사로 담관 내 병변이 모호한 경우 감별진단 및 조직검사에 도움을 줄 수 있다. 또한 담관암 환자에서 암의 담관 벽 침윤 깊이 및 암의 담관 내 종적 침범 범위(longitudinal cancer extension)에 대한 보다 정확한 평가가 가능하므로, 병기 진단과 절제 가능성 예측에 도움을 줄 수 있다.

담관 내시경(cholangioscopy) 검사는 담관 내부를 내시경으로 직접 관찰할 수 있어 진단이 어려운 담관 협착이나 담관 내 미세 병변의 진단 및 경계 확인이 필요한 담관암 등의 특정 질환에 사용할 수 있는 검사 방법이다.

## I 근거 요약

영상의학적 검사를 통하여 담관 확장이 관찰되는 환자에서 추가 감별진단의 목적으로 EUS 시행의 필요성에 대한 연구는 전향적 연구 5편<sup>74-78</sup>, 후향적 연구 2편<sup>79, 80</sup>, 및 문헌 고찰 1편<sup>81</sup>의 주요 문헌이 검색된다. 대부분 문헌에서

초음파내시경(EUS)이 영상 검사를 통하여 원인이 밝혀지지 않은 담도 확장의 추가 감별진단에 도움이 된다고 보고하였다. 복부 초음파 검사에서 원인이 불분명한 담관 확장을 보인 환자 대상의 한 연구에서 감별진단을 위하여 추가로 시행한 초음파내시경의 민감도, 특이도 및 정확도는 89.5%, 100%, 90.9%로 보고하였다.<sup>78</sup> 전산화단층촬영 검사에 종괴가 관찰되지 않는 원위부 담관 협착 환자를 대상으로 양성과 악성 담관 협착의 감별을 위하여 추가로 초음파내시경을 시행한 연구에서, 초음파내시경은 민감도 94.1%, 특이도 82.3%, 정확도 88.2%로 담관 협착의 감별에 유용하다고 보고하였다.<sup>80</sup> 담관 확장을 가진 환자에서 악성종양의 진단에 대하여 초음파내시경(민감도 100%, 특이도 100%; 정확도 95%)은 MRCP (민감도 95%, 특이도 98%, 정확도 97%)와 유사한 진단 정확도를 보이는 유용한 검사로 보고하였다.<sup>75</sup> 이러한 연구 결과들을 근거로 영상 검사를 통하여 원인이 밝혀지지 않은 담관 확장이나 담관 협착의 추가 감별진단에 초음파내시경이 도움이 된다고 판단된다.

담관암이 의심되는 담관 협착의 진단을 위한 초음파내시경 유도하 세침흡인 세포조직(EUS-FNA) 검사의 유용성에 대한 연구는 전향적 연구 3편<sup>82-84</sup>, 후향적 연구 1편<sup>85</sup>, 체계적 문헌 고찰을 통한 메타분석 연구 1편<sup>86</sup>이 검색되며, 초음파내시경 유도하 세침흡인 세포조직이 악성 담관 협착이 의심되는 환자에서 세포병리학적 진단에 실패한 경우에 담관암의 진단에 도움이 된다고 보고하였다. 악성 담관 폐쇄가 의심되는 환자를 대상으로 ERCP를 통한 조직 획득과 초음파내시경 유도하 세침흡인 세포조직을 통한 조직 획득을 직접 비교한 연구<sup>84</sup>에서 초음파내시경 유도하 세침흡인 세포조직을 통한 조직 획득(민감도 94%, 정확도 94%)이 ERCP를 통한 조직 획득(민감도 50%, 정확도 53%)보다 통계적으로 우수하다고 보고하였으나, 채장암 등이 포함된 연구로 담관암에 직접 적용하기에는 한계가 있다. 하지만 이 연구의 부분 분석에서 담관 종괴에 대한 두 군의 민감도는 79%로 동일하였고, 원인이 불분명한 담관 협착에 대하여는 민감도 80%(EUS-FNA)와 67%(ERCP)로 두 군 간 통계적 차이가 없는 동등한 결과가 나타났다. 담관 협착을 보이는 환자에서 담관암의 진단에 대한 초음파내시경 유도하 세침흡인 세포조직의 유용성에 대한 총 6개의 연구( $n=196$ )를 메타분석한 연구<sup>86</sup>에서 민감도 66%(95% 신뢰구간 57-74%), 음성우도비(negative likelihood ratio) 0.34(95% 신뢰구간 0.26-0.43)로 보고하였으며, 이 중 세포병리검사에서 음성 결과를 보인 군( $n=49$ )의 분석에는 민감도 59%(95% 신뢰구간 44-73%), 음성우도비(negative likelihood ratio) 0.41(95% 신뢰구간 0.27-0.56)로 유용하다고 보고하였다. 하지만 초음파내시경 유도하 세침흡인 세포조직은 시술에 따른 합병증이 발생할 수 있고, 세침흡인로(needle tract)를 통한 파종전이 등의 보고가 있으며, 시술자의 능력에 의존하므로 충분한 경험이 있는 숙련된 전문의가 필요하다. 따라서 악성 담관 협착이 의심되는 환자에서 세포병리학적 진단에 실패한 경우에 다학제적 접근을 통하여 제한적으로 사용할 것을 권고한다.

담관암이 의심되는 담관 협착의 진단을 위한 IDUS 검사의 유용성에 대한 연구는 전향적 연구 8편<sup>87-94</sup>과 후향적 연구<sup>95</sup> 1편의 주요 문헌이 검색되며, 원인이 불분명한 담관 협착의 조직 진단의 정확도 향상, 담관벽 침윤에 따른

병기 진단, 종양의 담관 내 침범 범위의 결정에 의한 절제 가능 여부 판단에 도움이 된다고 보고하였다. 악성 담관 협착이 의심되는 환자에서 ERCP만을 이용하여 조직을 채취한 군과 IDUS로 조직 생검 위치를 지정하여 조직을 채취한 군을 비교한 연구<sup>90</sup>에서 진단 정확도는 ERCP (73%), ERCP+IDUS (100%)로 IDUS를 이용할 경우 악성 담관 협착의 진단 정확도가 통계적으로 유의하게 높은 것으로 보고되었으며, 여러 연구<sup>89, 94, 95</sup>에서 IDUS를 이용한 진단의 정확도는 83-92%로 보고하였다. 그 외에도 담관암 환자 중 유두상 담관 종양의 판정<sup>87</sup> 및 담관벽 침윤에 따른 T-병기 설정<sup>94</sup>에 IDUS가 유용함을 보고하였다. 또한 간문부담관암의 담관 내 종적 침범 범위의 판정을 위한 연구<sup>88, 91-93</sup>에서 수술 전 진단 정확도는 CT (66.6-80%), MRCP (84.2%), ERCP (43-60%), 그리고 IDUS (84-100%)로 절제 가능성 예측에 도움이 된다고 보고하였다.

그 밖에 일반적인 영상의학적 검사나 ERCP를 통해 정확한 진단이 어려운 담관 협착이나 담관 내 미세한 병변에 대한 진단 및 담관암 같은 특정 질환의 경계 확인을 위하여 담관 내시경 검사를 추가로 사용할 수 있다.<sup>96</sup> 현재 시행되고 있는 담관 내시경 검사 방법은 모자 내시경 시스템(mother-baby endoscope system), SpyGlass 시스템(SpyGlass Direct Visualization System) 및 극세경 내시경(ultra-slim endoscope)을 이용한 직접 경구적 담관 내시경(direct POC) 방법이 있다.<sup>97</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 24개 연구 중 전향적 연구가 18개, 후향적 연구가 4개, 메타분석 연구가 1개, 문헌 고찰이 1개이다. 대부분의 연구에서 일치하는 결과를 보고하였다. 16개의 환자-대조군 설계의 진단 정확성 연구, 4개의 비교군이 없는 관찰연구 및 1개의 메타분석 연구로부터 결과를 도출하였다. 다만 대조군의 설정이 각각의 연구 사이에 큰 차이가 있고, 메타분석 연구는 6개의 연구에서 196명의 환자를 대상으로 한 비교적 소규모의 연구로 근거의 정밀성에 우려가 있다. 따라서 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: 담관 협착이나 확장이 있는 환자에서 정확한 원인의 감별, 세포조직학적 진단, 담관암의 담관 내 종적 침범 범위, 주변 장기 침습에 대한 정확한 평가는 치료 방법을 판단하는 데 필수적인 요소이다. 영상의학 및 ERCP의 기술이 발전하였음에도 아직 이러한 병변을 정확하게 진단하기 어려운 경우가 있다. 초음파내시경 및 담관 내시경 검사 등은 충분한 경험이 있는 의사가 시행할 경우, 다른 영상 검사에서 감별이 어려운 병변에서 추가적인 정보를 제공할 수 있다. 다만 내시경으로 시행하여 일반 영상의학적 검사에 비해 다소 침습적이며 드물게 시술에 따르는 합병증이 있을 수 있다.

3. 가치와 선호도: 초음파내시경 검사는 방사선 노출의 위험이 없고 조영제를 사용하지 않는 이점이 있다. 초음파 내시경 및 IDUS는 다소 침습적인 검사이지만 민감도가 높으므로, 담관의 협착이나 담관의 확장이 있지만 최초 영상의학적 검사에서 원인이 불분명한 경우에 담관암 감별진단의 정확도를 높일 수 있다. 또한 초음파내시경 유도하에 세포조직검사를 하거나 담관 배액술을 시도할 수 있고, ERCP를 통한 세포조직학적 진단에 보완적인 역할을 한다. 다만 담관 외 복부 장기의 평가에는 제한이 있으므로 CT 또는 MRI 검사 후 추가적인 평가를 위해 고려하는 것이 바람직하다.
4. 자원 및 비용: 초음파내시경 검사 및 담관 내시경 검사 등은 기술적으로 어렵고, 시술자에 의존하므로 충분한 경험이 있는 고도로 숙련된 전문의가 필요하여, 시행 가능한 의료기관도 한정되어 있다. 초음파내시경 검사는 고가의 초음파내시경 장비와 세침흡인술 도구가 필요하며, 아직은 국내에서 환자 부담이 크다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 초음파내시경은 시술자의 경험과 능력에 의존하는 기술적으로 어려운 검사로 진단능력 차이가 있을 수 있고, 합병증으로 췌장염, 천공, 출혈, 췌장염 및 복강내로의 악성종양 전파 등의 위험이 존재하는 침습적 검사로 일반적인 담관 이상 환자를 대상으로 한 선별 검사나 일차검사로는 부적합하다. 하지만 CT, MRCP, ERCP 등의 영상 검사로 감별진단이 어려운 담관 확장이나 협착의 감별진단과 담관암의 병기결정에 민감도 및 정확도가 높아 모호한 영상 소견을 보이는 담관암 의심 환자의 경우에 영상 검사의 보완을 위해 시행할 수 있다.
2. 극복 방안: 담관 확장이나 협착이 있는 환자에서 CT 및 MRCP만으로 진단이 불충분하거나 요오드 과민반응, 신부전 등으로 조영제 사용이 어려운 경우에 초음파내시경 등의 대체 또는 추가 검사를 시행할 수 있다. 추후 시술자의 능력 향상과 표준화를 통해 진단 정확도를 높이기 위한 노력이 필요하며, 더 많은 숙련된 의료인의 양성을 위한 교육 프로그램 및 질 관리가 필수적이다.

권고 5	절제 가능한 간외담관암에서 선택적으로 담관 배액술을 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

간외담관암의 유일한 완치 방법은 수술적 치료이다. 따라서 절제 가능한 간외담관암의 경우에는 수술적인 치료 방법을 우선으로 시행한다. 간외담관암은 종양으로 인한 담관 폐쇄 및 이로 인한 담즙 정체를 동반하는 경우가 많으며, 절제 가능한 간외담관암에서 수술 전 배액술을 통해 담관 폐쇄 및 담즙 정체를 해결하는 것이 환자의 예후에 미치는 영향에 대한 후향적 연구가 여러 차례 있었다. 이러한 배액술은 숙련된 의료진이 필요하고, 담즙 폐쇄의 위치를 포함한 환자의 특성에 따라 때로는 임상적으로 담즙 배액이 어려울 수 있으며, 도리어 담관염을 포함한 질병이환율을 높이는 등의 부작용도 있다. 하지만 수술 전 담관염, 잔존간 부피(Future Liver Remnant, FLR)<50%, 우엽간절제술 예정인 환자 등에서는 유의미하게 사망률과 질병이환율을 개선하는 결과를 보여주었다. 담관 배액술에는 내시경적 방법과 경피적 방법이 있으며 환자의 질병 상황에 따른 맞춤형 접근(tailored approach)이 필요하다.

## I 근거 요약

간외담관암 환자에서 담관 배액술의 필요성에 대한 연구는 간외담관암의 위치에 따라 간문부담관암과 원위부담관암으로 나눌 수 있다. 많은 연구가 간문부담관암 환자를 대상으로 하며, 원위부담관암 환자가 포함된 연구의 대부분은 췌장암 또는 십이지장암, 바터씨 팽대부암을 포함하는 팽대부 주변암(periapillary neoplasm)을 대상으로 하여, 절제 수술이 가능한 원위부담관암만의 수술 전 담관 배액술의 필요성을 평가하기에는 근거가 부족하다.

절제 수술이 가능한 간문부담관암 환자에 대한 체계적 문헌 고찰과 메타분석 논문 3편에서 모두 수술 전 담관 배액술을 시행한 군에서 시행하지 않은 군에 비해 수술 후, 또는 원내 사망률(mortality)에는 차이가 없으나 질병이환율(morbidity)이 증가한다고 기술하였다. 16편의 후향적 비교연구를 분석한 Teng 등은 담관 배액술을 시행한 군에서 더 높은 질병이환율(OR 0.67, 95% CI 0.53, 0.85; P=0.0009), 수술 중 수혈(OR 0.72, 95% CI 0.55, 0.94; P=0.02), 담즙 누액(OR 0.58, 95% CI 0.24, 1.41; P=0.04), 감염(OR 0.31, 95% CI 0.20, 0.47; P<0.00001), 그리고 담관염(OR 0.18, 95% CI 0.007, 0.48; P=0.0007)을 보였으며, 담관 배액술을 시행하지 않은 군에서는 더 높은 간부전(OR 3.09, 95% CI 1.15, 8.31; P=0.03)을 보였다고 보고하였다.<sup>98</sup> 16편의 후향적 비교연구를 분석한

Mehrabi 등은 담관 배액술과 사망률은 유의한 관계를 보이지 않았지만, 담관 배액술을 시행한 군에서 더 높은 질병 이환율(OR=1.51; 95% CI=1.14-2.00; p=0.002)과 암 재발률(OR=2.07; 95% CI=1.38-3.11)을 보여주었고, 한편 적합한 기준(selection criteria)을 적용한 환자에서의 담관 배액술은 그렇지 않은 군보다 더 낮은 질병이환율(OR=0.51; 95% CI=0.18-1.42)을 나타냄을 보고하였다.<sup>99</sup> 9편의 후향적 비교연구를 분석한 Celotti 등도 담관 배액술과 사망률은 유의한 관계를 보이지 않았지만, 담관 배액술을 시행한 군에서 더 높은 질병이환율(RR=1.266; 95% CI=1.039 to 1.543; p=0.011)과 창상감염(RR=2.035; 95% CI=1.041 to 3.977; p=0.038)을 보고하였다.<sup>100</sup>

하지만 이는 개별적인 연구들에서의 결과와 일치하지 않는 경향성을 보인다. 대부분의 연구에서 담관 배액술을 시행한 군과 시행하지 않은 군 간의 사망률과 질병이환율 차이는 통계학적 유의성을 보이지 않았다. 다만 Kimura 등<sup>101</sup>은 다변량 분석에서 담관 배액술을 시행한 군에서 이를 시행하지 않은 군에 비해 5년 생존율이 유의하게 감소함을 보고하였고(RR 2.21; 95% CI 1.14-4.27; p=0.018), El-Hanafy<sup>102</sup>는 담관 배액술을 시행한 군에서의 질병이환율이 시행하지 않은 군에 비해 더 높다고 보고하였다(58.6% vs. 20.3%; p=0.001). 한편 Farges 등<sup>103</sup>의 연구에서는 담관 배액술을 시행한 군과 시행하지 않은 군의 사망률에 차이를 없지만, 담관 배액술이 간우엽절제술을 시행한 환자에서 사망률을 감소시키고(adjusted OR 0.29, 0.11 to 0.77; P=0.013) 간좌엽절제술을 시행한 환자에서는 사망률을 증가시키는 결과를 보였다(adjusted OR 4.06, 1.01 to 16.30; P=0.035). 담관 배액술을 시행한 군과 그렇지 않은 군 간의 큰 차이를 보이지 않은 연구들도 있지만,<sup>104-110</sup> 담관 배액술은 합병증을 증가시키거나<sup>111-113</sup> 입원일수의 증가,<sup>111, 114, 115</sup> 암 전이 또는 파종<sup>101, 116</sup> 등의 부작용을 나타내었다.

이렇게 담관 배액술은 일반적으로 사망률 및 질병이환율을 줄이지 못하였고 시술로 인한 부작용이 나타나기도 했지만, 여러 연구에서 FLR<30%<sup>117</sup>, 우엽간절제술<sup>103, 118</sup> 등 선택적인 경우에 효과적인 경우도 있었다. 또한 담관 배액술 자체의 이득은 유의미하지 않았지만 수술 전 담관염,<sup>119, 120</sup> FLR<50%에서 불충분한 배액<sup>119</sup> 등 담즙 배액과 담관염 및 황달 해소 등 시술의 목적과 관련된 인자들이 사망률과 질병이환율에 유의미하게 영향을 미치기도 했다. 혈중 빌리루빈의 상승 역시 사망률, 수술 후 합병증을 상승시키는 결과를 보인 연구들이 많았는데, 다만 그 농도의 기준이 연구마다 큰 차이를 보였다.<sup>103, 106, 108, 114, 120-122</sup>

담관 배액술에는 내시경적 방법과 경피적 방법이 있으며, 내시경적 방법은 삽입하는 기구에 따라 내시경적 경비 담관 배액술(ENBD), 내시경적 역행성 담즙 배액술(ERBD), 자가팽창성 금속 스텐트(SEMS) 등을 이용한 방법으로 나눌 수 있고, 경피적 방법은 경피경간 담관 배액술(PTBD)이 있다. 기존의 논문들에서는 이러한 방법들이 혼재된 경우가 많은데, 이러한 방법의 선택에 대한 기준이 확립되지 않아 이에 대한 연구가 필요하며, 임상 적용 시에는 환자 개인의 상태 및 가용한 자원을 고려하여 접근해야 한다.

기존 연구들은 모두 후향적으로 진행되어 무작위 연구가 아닌 탓에 나타나는 단점이 뚜렷하고 배액술을 시행한 군과 시행하지 않은 군의 비율이 차이가 나는 경우도 많았으며, 비록 여러 연구들이 다기관에서 시행되었지만 포함된 환자군의 수가 적은 경우도 많았다. 따라서 본 권고 사항에 대한 더 근거수준을 위하여 각 케이스별 통제된 전향적 연구가 필요하다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 절제 수술이 가능한 담관암 환자에서 대개의 연구가 간문부담관암 또는 근위부담관암을 대상으로 하고 있어 이를 원위부담관암으로 일반화하기는 어렵다. 간문부담관암에서 담관 배액술은 많은 연구에서 사망률과 질병이환율을 호전시키지는 않으나, 선택적인 경우에는 유용한 결과를 보인다. 모두 후향적 비교 연구이거나 이를 바탕으로 한 체계적 문헌 고찰이며, 종합적인 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: 담관 배액술을 통해 얻을 수 있는 이득은 담즙 배액을 통한 담관염 및 황달 해소, 또한 시술 도중 시료 획득을 통한 정확한 병리학적 진단 등이다. 하지만 시술로 인한 합병증 증가, 입원일수 증가, 또는 암 파종 등의 부작용이 나타날 수 있다. 이러한 담관 배액술의 득과 위해는 환자의 상태, 시행하는 시술, 시술 의사의 경험과 숙련도 등 여러 요인에 따라 다르게 나타날 수 있다.
3. 가치와 선호도: 모든 간외담관암 환자에서 담관 배액술을 시행할 필요가 있는 것은 아니지만 선택적인 경우 담관 배액술을 통한 이익이 있다. 하지만 아직 어떠한 임상적 상황에서 담관 배액술이 효과적인지, 또 여러 배액술 방법 중에 어떠한 방법이 가장 효과적인지에 대한 근거는 아직 부족하다.
4. 자원 및 비용: 절제 수술이 가능한 환자에서의 담관 배액술은 수술 전에는 시술 비용 증가로 인한 자원과 비용이 상승할 것으로 생각해 볼 수 있다. 하지만 담관 배액술을 통해 사망률 또는 질병이환율이 감소하는 경우, 전체적으로는 자원 및 비용을 더 절약할 수 있을 것으로 평가된다.

<b>권고 6</b>	절제 불가능한 원위부 간외담관암에서 담관 배액술이 필요한 경우 금속 스텐트를 이용한 내시경 담관 배액술을 고려한다.
<b>권고등급</b>	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

## I 개요

담관 폐쇄에 의한 황달은 원위부 간외담관암 환자에서 매우 흔하게 나타나는 임상 증상 중 하나이다. 원위부 간외담관암은 수술적 치료가 우선적으로 권장되지만, 여러 원인으로 인해 절제 불가능한 담관암 환자들에서는 복통, 황달, 가려움 등의 담관 폐쇄 증상을 해결하거나, 담관 폐쇄로 인한 담관염(cholangitis) 및 패혈증(sepsis) 등의 합병증을 치료 또는 예방하기 위해 담관 배액술이 필요하다.

담관 배액술의 방법에는 수술을 통한 담도 우회로술과 비수술적 담관 배액술이 있다. 수술적 절제가 불가능한 환자는 대부분 비수술적 담관 배액술이 선호되며, 방법은 크게 경피경간 담관 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)과 내시경 담관 배액술이 있다. 담관암이 국소적으로 진행되었거나, 과거 수술이나 다른 해부학적 변이로 인해 내시경을 십이지장까지 삽입하기 어려운 경우, 환자가 불안정하거나 협조가 어려운 경우에는 PTBD을 일반적으로 선호한다. 내시경 담관 배액술은 주로 내시경 역행성 담체관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 통해 이루어지며, 최근에는 초음파내시경 유도하 담관 배액술(Endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD)도 시도되고 있다. 담관암이 국소적으로 진행된 경우에는 십이지장 폐쇄를 동반하기도 하며, 이때 특히 EUS-BD가 유용하다. 내시경 담관 배액술에 사용하는 배액관 스텐트(stent)는 플라스틱(plastic)과 금속(metal)이 있다. 금속 스텐트는 피막형(covered) 스텐트와 비피막형(uncovered) 스텐트가 있으며, 플라스틱 스텐트보다 직경이 크고 개통 기간은 길지만 가격이 더 비싸다. 일반적으로 금속 스텐트 삽입 이전에 병리 확진이 필요하다.

## I 근거 요약

수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서의 배액술에 관한 연구들은 체계적이고 종합적으로 이루어졌으나, 담관암 환자만을 대상으로 한 연구는 거의 없다. 기존 연구에서 악성 하부담관 폐쇄의 원인은 대부분 체장암이었으며, 약 1/4 정도가 담관암에 의해 담관 폐쇄가 발생하였다.



환자들의 삶의 질에 관하여서 수술 불가능한 악성 담관 폐쇄 환자를 대상으로 한 전향적 코호트 연구에 따르면 내시경 배액술을 시행한 이후에 삶의 질 중 사회적 기능(relative risk = 0.11; 95% CI [0.03, 0.19])과 정신 건강 측면(relative risk = 0.036; 95% CI [0.011, 0.08])에서 현저한 호전을 보였다.<sup>123</sup>

절제 수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서 이루어진 후향적 연구에서 예방적으로 우회 수술을 시행하는 것보다 필요시 금속 스텐트로 내시경 배액술을 하는 것이 입원 기간(14일 vs. 8일,  $p=0.001$ )이 짧고, 합병증 발생률(67% vs. 31%,  $p=0.00002$ )도 낮은 것으로 보고되었다.<sup>124</sup> 절제 수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서 이루어진 내시경 배액술과 수술적 우회로술을 비교한 무작위 비교에서 환자 생존 기간과 합병증 발생률의 차이는 없었다.<sup>125</sup>

악성 담관 폐쇄 환자에서 내시경적 배액술과 경피경간담즙배액술을 비교한 무작위 비교 연구나 메타분석들은 악성 담관 폐쇄의 원인 질환이나 폐쇄 위치가 대부분 간문부담관 폐쇄인 한계가 있었다. 치료 성공률은 경피경간담즙배액술이 유리한 면이 있었지만 30일 생존율, 합병률에서는 차이를 보여주지 못하였다.<sup>126, 127</sup> 아직까지 악성 하부담관 폐쇄에서 두 시술 간의 비교 분석은 제대로 이루어지지 않는 못하였다.<sup>126, 127</sup>

수술이 불가능한 담관 폐쇄 환자에서 플라스틱 스텐트와 금속 스텐트의 효과를 비교한 여러 무작위 대조 연구와 메타분석 연구에서는 담관암 환자로서 이루어진 연구는 없었고 거의 모든 연구에서 체장암 환자가 다수 포함되는 등 많은 제한점이 있었지만, 금속 스텐트가 유용하였다.<sup>128-131</sup> 메타분석에서는 내시경 혹은 경피적으로 스텐트 삽입 시 스텐트 개통 유지 측면에서 4.45개월(95% confidence interval (CI), 0.31- 8.59) 정도 금속관이 우월한 것으로 나타났지만, 전체생존기간과 30일 생존율에서는 양 군 간에 차이가 없었다. 하지만 이 연구는 상부담관 폐쇄 환자를 포함하고 있어 하부담관 폐쇄에 그대로 적용하기에는 불확실한 점이 있다.<sup>128</sup> 하부담관 폐쇄 환자만을 대상으로 한 무작위 대조 연구에서는 금속 스텐트의 유지 기간이 273일로 플라스틱 스텐트의 126일에 비해 유의하게 길었다( $p=0.006$ ). 다만 이 연구는 담관암을 포함하지 않았고 체장암 및 바터씨 팽대부 종양만을 대상으로 하였다는 한계가 있다.<sup>129</sup>

한편 금속 스텐트 중에서 비피막형과 피막형의 효과를 비교한 무작위 대조 연구들과 메타분석 연구에서는 결과가 동일하지는 않았다.<sup>132-137</sup> 2개의 무작위 대조 연구에서 피막형 스텐트가 더 유용한 것을 보여주었다. 총간관 이하의 담관암 환자만을 대상으로 경피적 스텐트 삽입술을 시행한 무작위 대조 연구에서 피막형 스텐트의 유지 기간은 179.5일로 비피막형 스텐트의 133.1일에 비해 유의하게 길었다. 합병증 발생에서는 피막형 스텐트와 비피막형 스텐트에서 차이가 없으면서, 환자들의 생존 기간에서 피막형 스텐트(243.5일)가 비피막형 스텐트(180.5일)에 비하여 유용한 것을 보여주었다( $p<0.05$ ).<sup>134</sup> 다른 무작위 대조 연구에서도 스텐트 폐쇄 및 개통 유지 측면에서 피막형이

비피막형보다 우월했지만, 하위집단분석 결과 담관암 환자군에서는 피막형과 비피막형 사이에 유의한 차이가 없었다.<sup>132</sup> 아울러 나머지 연구에서는 피막형과 비피막형 스텐트 사이에 유의한 차이는 보이지 않았다.<sup>132, 133, 135, 136</sup>

수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서 완전 피막형 금속 스텐트를 직경에 따라 비교한 무작위 대조 연구에서 8 mm와 10 mm의 스텐트 간에 환자의 생존 기간, 부작용 발생률, 담관 폐쇄 재발 빈도의 차이는 없었다.<sup>138</sup>

수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서 담관 폐쇄를 줄이기 위해 역류방지밸브를 사용한 금속 스텐트와 기존 피막형 금속 스텐트의 효과를 비교한 무작위 대조 연구에서 환자의 생존 기간, 부작용 발생률은 기존의 금속 스텐트와 차이가 없었으며, 담도 개통 유지 기간은 역류방지 밸브를 사용한 경우가 우월하였다(407일 vs 220일,  $p=0.013$ ).<sup>139</sup> 이 연구는 단일 기관에서 이루어진 소규모의 선행 연구(pilot study)로서 연구 결과를 일반화하기 위해서는 추가 연구가 필요하다.<sup>139</sup>

여러 연구에서 상반된 결과를 보여주는 것은 아직까지 담관 배액술의 효과를 평가하는 표준화된 기준이 없기 때문이다.<sup>140</sup> 추후 일본에서 제안된 Tokyo 기준과 같이 표준화된 평가 방법을 활용하여 연구를 수행하면 더 손쉽게 메타분석을 시행하여 정확한 결과를 도출해낼 것으로 기대된다.<sup>141</sup> 또 국내에서도 국내 실정에 맞게 다학제적 접근을 통한 표준화된 기준을 만들 필요가 있다.

최근에는 내시경 역행성 담체관조영술을 통한 담관 배액술이 어려운 경우에 경피경간 담즙 배액술 이외에 초음파 내시경 유도하 담관 배액술이 시도되고 있다.<sup>142</sup> 다기관 전향적 연구에서 초음파내시경 유도하 배액술을 시행하여 95.8%의 기술적 성공률 및 89.5%의 임상적 성공률을 보였고, 합병증은 10.5%로 보고되어 전문가가 시술을 하는 경우 비교적 안전하고 효과적인 대안이 될 수 있음을 보여주었다.<sup>143</sup>

수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서 경피경간 담즙 배액술과 초음파내시경 유도하 담관 배액술의 효과를 비교한 무작위 대조 연구에서 두 군은 성공률 및 삶의 질에서 유의한 차이를 보이지 않았다.<sup>144</sup> 또, 다른 한 연구에서는 초음파내시경 유도하 배액술군에서 합병증 발생률이 낮았다.<sup>145</sup>

국내에서 이루어진 수술이 불가능한 악성 하부담관 폐쇄 환자에서 내시경 역행성 담체관조영술을 이용한 담관 배액술과 초음파내시경 유도하 담관 배액술의 효과를 비교한 무작위 대조 연구에서 두 군 사이에 기술적 및 임상적 성공률은 비슷하였다. 초음파내시경군에서는 스텐트 이탈 2명과 찌꺼기로 인한 스텐트 막힘이 6명 관찰된 반면, 내시경 역행성 담체관조영술군에서는 종양으로 인한 스텐트 막힘이 9명 관찰되었다. 내시경 역행성 담체관조영술군에서 체장염과 같은 합병증의 발생이 더 높았으며(6.3% vs 19.7%,  $p=0.03$ ), 재시술이 필요한 경우도 더 많았다(15.6% vs 42.6%,  $p=0.001$ ).<sup>146</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 수술이 불가능한 악성 담관 폐쇄 환자에서 수술을 통한 담관 배액술보다는 비수술적 배액술이 의료비 절감이나 환자의 삶의 질 향상에 더 도움이 되며 내시경이 쉽게 도달하기 어려운 상황이 아니라면 내시경적 배액술 시행이 우선 권고된다. 그리고 내시경 배액술 시에는 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트를 사용하는 것이 담도 개통 유지 기간이 더 길기 때문에, 환자의 기대 여명이 길다면 금속 스텐트를 선택한다. 하지만 금속 스텐트의 종류에 따른 차이는 확인할 수 없었다. 초음파내시경을 이용한 담관 배액술의 경우 고도로 훈련된 경험 많은 내시경 의사들만이 시술 가능하므로 아직 이러한 결과를 일반화하기는 어렵다. 모두 전향적 비교 연구이지만, 담관암 외에 췌장암 환자도 많이 포함하고 있어서 종합적인 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 이해: 수술이 불가능한 악성 담관 폐쇄 환자에서 내시경 배액술은 삶의 질 향상과 의료비 절감에 이득이 된다. 그러나 치료 목적의 내시경 역행성 담체관조영술은 일반 상부위장관 내시경보다 합병증 위험도가 높아 2-7%에서 발생할 수 있다. 췌장염, 출혈, 천공, 스텐트 이탈, 재폐쇄로 인한 담관염 등의 합병증이 발생할 수 있으며, 드물게 사망에 이를 가능성도 있다. 이러한 시술 합병증은 시술 의사의 경험과 숙련도에 따라 차이가 크다.
3. 가치와 선호도: 수술 불가능한 악성 담관 폐쇄 환자에서 내시경 역행성 담체관조영술을 시행하는 것이 항암치료를 포함한 추가적인 치료를 위해 조직학적 진단 등에 좀 더 유리한 것으로 보며, 금속 스텐트 종류에 따른 비교에 관한 추가적인 연구가 필요하다. 초음파내시경 유도하 담즙 배액술이 내시경 역행성 담체관조영술보다 우월한지는 아직 근거가 부족하다. 경피경간 담관 배액술에 비해 내시경 배액술이 삶의 질 측면에서 월등히 우수하지만, 이전의 수술 혹은 위장관 폐쇄로 인해 내시경적 접근이 어려운 경우나 개별 병원의 사정(인력, 장비) 등에 따라 경피경간 담관 배액술을 먼저 시행할 수 있겠다.
4. 자원 및 비용: 수술 불가능한 악성 담관 폐쇄 환자에서 내시경 배액술을 시행하는 것이 수술적 담관 배액술보다 자원과 비용을 아낄 수 있을 것으로 보인다. 그러나 완치를 목적으로 수술을 시행하던 중 뜻하지 않게 완전 절제가 어렵다고 판단되는 경우에는 담즙 및 위장관 우회로술을 시행하는 것이 합리적일 것이다. 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트가 비용이 더 비싸지만 유지 기간이 더 길어 여명이 6개월 이상으로 긴 경우에는 시술 횟수를 줄여 경제적일 수 있다. 내시경 담관 배액술은 기술적으로 매우 어려워서, 충분한 경험이 있는 숙련된 전문의에 의해 시술이 이루어져야 하며 즉시 내시경, 투시 장비, 부속 기구 및 소모성 스텐트 등의 재료가 필요하다.

권고 7	절제 불가능한 간문부담관암에서 담관 배액술이 필요한 경우 플라스틱 또는 금속 스텐트를 이용한 담관 배액술을 고려한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

## I 개요

담관 폐쇄는 간문부담관암 환자에서 흔히 발생하지만 담관암의 약 75%는 수술 혹은 RO 절제가 불가능하다. 따라서 대부분의 담관암 환자는 복통, 황달, 가려움 등의 담관 폐쇄 증상을 해결하거나, 담관 폐쇄로 인한 담관염(cholangitis) 및 패혈증(sepsis) 등의 합병증을 치료 또는 예방하기 위해 담관 배액술이 필요하다.

담관 배액술의 방법에는 고식적 담도-장 문합 수술과 비수술적 담관 배액술이 있다. 최근에는 덜 침습적인 비수술적 담관 배액술이 고식적 담도-장 문합 수술보다 더 많이 시행되고 있다. 비수술적 담관 배액술은 경피경간 담관 배액술(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)과 내시경 담관 배액술이 있는데, 내시경 담관 배액술은 주로 내시경 역행성 담체관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 통해 이루어지며, 최근에는 초음파내시경 유도하 담관 배액술(endoscopic ultrasound-guided biliary drainage, EUS-BD)도 시행되고 있다. 내시경 담관 배액술에 사용하는 배액관 스텐트(stent)는 플라스틱(plastic)과 금속(metal) 스텐트가 있다. 금속 스텐트는 피막형(covered) 스텐트와 비피막형(uncovered) 스텐트가 있으며, 플라스틱 스텐트보다 직경이 크고 개통 기간이 길지만 가격이 더 비싸다. 금속 스텐트를 이용한 담관 배액술은 양측성 및 편측성 배액술이 있으며, 내시경 담관 배액술에서 양측성 배액술을 시행할 경우 스텐트는 side-by-side 방법 혹은 stent-in-stent 방법으로 삽입할 수 있다. 일반적으로 금속 스텐트 삽입 이전에 병리 확진이 필요하다.

## I 근거 요약

간문부담관암에서 내시경 역행성 담체관 조영술과 경피경간 담관 배액술의 효과를 비교한 연구는 드물기 때문에 담관 배액술 방법은 의사의 경험과 숙련도, 그리고 병원의 시설에 따라 결정되는 경우가 많다. 일반적으로 Bismuth type I-II 간문부 간외담관암에서 담관 배액술이 필요한 경우에는 내시경 역행성 담체관조영술이 경피경간 담관 배액술보다 선호된다.<sup>147, 148</sup> 그러나 Bismuth type III-IV 간문부담관암에서 적절한 담관 배액술의 방법에 대해서는 논란이 있다. Moole 등<sup>149</sup>은 경피경간 담관 배액술과 내시경 역행성 담체관조영술의 효과를 비교한 5개의 후향적

연구에 대해 메타분석을 시행하였고, 경피경간 담관 배액술이 담즙 배액에 더 효과적이었음을 보고하였다(Odds ratio 4.94, 95% CI = 2.09 to 11.72). 이 연구에서 담관염, 체장염을 포함한 전체 합병증의 발생 빈도는 두 군 간에 차이가 없었으나, 경피경간 담관 배액술의 경우 시술 후 출혈이 더 많았다(Odds ratio 5.39, 95% CI = 1.38 to 21.15)<sup>149</sup>. 또한 Coelen 등이 수술 가능한 간문부담관암에서 내시경 역행성 담체관조영술과 경피경간 담관 배액술을 비교한 다기관 무작위 연구는 경피경간 담관 배액술의 사망률이 높아 조기 종료되었다.<sup>150</sup> 반면, 최근 발표된 간문부담관암에서 내시경 역행성 담체관조영술을 이용한 담관 배액술은 85% 이상의 성공률을 보이고 있다.<sup>151, 152</sup> 효과적인 담도 배액을 위해서는 담관염이 발생한 담관 및 위축이 없는 간엽의 담관을 선택하여 배액술을 시행해야 한다.<sup>153</sup> 그러나 Bismuth type III-IV 간문부 간외담관암의 경우 우측간관 및 좌측간관, 이들의 세분지가 다발성으로 폐쇄된 경우가 흔해 환자의 상태(종양 침범 부위, 위 절제술 등으로 인한 해부학적 변화, 복수 유무 등)에 따라 내시경 역행성 담체관조영술 또는 경피경간 담관 배액술 같은 적절한 배액술을 선택해야 한다.

절제 불가능한 간문부담관암 환자에서 내시경 역행성 담체관조영술에 사용되는 플라스틱 스텐트와 금속 스텐트의 효과를 비교한 무작위 대조 연구는 3개가 선별되었는데, 금속 스텐트의 담즙 배액 효과가 더 우월하였고,<sup>167</sup> 개통 기간이 더 길었으며, 금속 스텐트의 비용이 더 비쌌음에도 불구하고 재시술 필요성의 감소로 인해 오히려 더 경제적이었다.<sup>164</sup> 이 결과는 세 개의 후향적 연구에서도 동일하게 보고되었다.<sup>155, 156, 157</sup> Perdue 등<sup>158</sup>은 금속 스텐트와 플라스틱 스텐트의 30일 내 합병증을 비교한 전향적 연구에서 플라스틱 스텐트가 담관염, 스텐트 폐쇄, 이탈, 천공 및 추가적인 배액술(내시경 혹은 경피경간 담관 배액술) 등의 합병증 발생률이 더 높다고(32% vs 9%, p=0.027) 보고하였다. 그러나 Choi 등<sup>159</sup>의 다기관 후향적 연구에서는 플라스틱 스텐트를 이용한 내시경 담관 배액술이 경피적 담관 배액술을 시행하기까지의 기간이 더 길었으며(836.43일 vs 586.40일, p=0.039), Iwasaki 등<sup>160</sup>의 전향적 연구에서는 비록 플라스틱 스텐트의 개통 기간이 더 짧았지만(66일 vs 105일, p=0.04) 내시경을 이용한 재시술 성공률은 플라스틱 스텐트가 더 높았다(96.5% vs 55%, p= 0.0002).

간문부담관암 환자에서 양측 담관 배액술이 반드시 필요한지에 대해서는 논란이 있다. Lee 등<sup>152</sup>이 시행한 무작위 대조 연구에서는 금속 스텐트를 이용한 내시경 담관 배액술에서 양측 담관 배액술이 편측 배액술과 비교해 기술적 성공률은 비슷하지만 개통 기간이 더 길고 재시술 필요성이 적었다. 그러나 Hakuta 등<sup>161</sup>의 무작위 대조 연구에서는 금속 스텐트를 이용한 내시경 담관 배액술에서 양측 배액술과 편측 배액술군 간의 의미 있는 차이가 없었다. 2개의 무작위 대조 연구와 5개의 후향적 연구가 포함된 메타분석 연구에서는 내시경 담관 배액술에서 금속 스텐트를 이용한 양측 담관 배액술이 편측 배액술에 비해 재시술률이 월등히 적고(OR=0.59, 95% CI: 0.40-0.87, p=0.009), 두 군 간의 기술적 성공과 합병증 발생률은 차이가 없었다. 내시경 담관 배액술에서 플라스틱 스텐트, 금속 스텐트, 양측 배액술과 편측 배액술을 모두 비교한 2개의 후향적 연구에서는 금속 스텐트를 이용한 양측 배액술의 효과가 가장

좋았다.<sup>162, 163</sup> 반면, 경피적 배액술에 대한 메타분석 연구에서는 금속 스텐트를 이용한 양측 담관 배액술과 편측 배액술군 간의 기술적 성공률, 배액 효과, 합병증 및 생존 기간의 차이가 없었다.<sup>164</sup> 한편, Vienne 등<sup>165</sup>의 CT volumetry를 이용한 연구에서는 전체 간 용적의 50% 이상 배액되는 경우 생존율이 증가한다고(119일 vs 59일, p=0.005) 보고하였다.

간문부담관암 환자의 내시경 담관 배액술에서 피막형 금속 스텐트와 비피막형 금속 스텐트를 비교한 연구는 없으며, 한 연구를 제외하고는 모든 연구에서 비피막형 금속 스텐트를 사용하였다. Yoshida 등<sup>166</sup>은 종양으로 인한 스텐트 막힘을 예방하고 재시술을 용이하게 하기 위해 6 mm 직경의 비피막형 금속 스텐트를 side-by-side 방법으로 삽입하였으며, 높은 기술적 성공률과 담도 배액 효과를 보여주었으나 담낭염이 3%, 간 농양이 7%에서 발생하였다. 반면 Shim 등<sup>167</sup>의 경피적 배액술에 관한 후향적 연구에서는 양측 배액술, 편측 배액술, 피막형 및 비피막형 금속 스텐트를 비교하였는데, 각 군 간의 성공률, 합병증, 생존 기간 및 스텐트 개통 기간의 차이가 없었다. 내시경 담관 배액술에서 금속 스텐트를 사용하는 경우, side-by-side 방법과 stent-in-stent 방법의 효과를 비교한 메타분석 연구 및 무작위 대조 연구에서는 모두 일관되게 두 방법 간의 차이가 없었다.<sup>168</sup>

최근에는 내시경 역행성 담체관조영술을 통한 담관 배액술 대신에 초음파내시경 유도하 담관 배액술을 시행하는 경우가 늘고 있다. 내시경 역행성 담체관조영술이 실패하거나 불가능한 간문부담관암 환자에서 초음파 유도하 담관 배액술을 시행한 두 개의 후향적 연구에서 기술적 성공률은 90% 이상이었으며, 효과적인 담도 배액은 70% 이상이었다.<sup>169, 170</sup> Minaga 등<sup>170</sup>의 연구에서 시술과 연관된 사망은 없었으나, Moryoussef 등<sup>169</sup>의 연구에서는 1명(5.6%)의 환자가 시술 부위 출혈로 인하여 사망하였다. 또한 Kongkam 등<sup>171</sup>은 전향적 다기관 연구에서 내시경 역행성 담체관 조영술/초음파내시경 유도하 담관 배액술 병합 시술을 시행한 군과 경피적 담관 배액술을 시행한 군을 비교하였는데, 내시경 담관 배액술을 시행한 군이 담도 폐색이 더 적게 발생했고 합병증과 사망률은 비슷하였다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 25개 연구 중 전향적 연구가 9개였으며, 15개의 연구에서 총환자 수가 60명 이상이었다. 다만 비교군과 대조군의 설정이 각각의 연구 사이에 차이가 있어 근거의 질 평가와 근거의 일관성에 다소의 우려가 있다. 따라서 근거수준은 보통이다.

절제 불가능한 간문부담관암 환자에게는 수술을 통한 담관 배액술보다는 내시경 역행성 담체관조영술을 통한 내시경 배액술이나 경피적 담관 배액술을 시행하는 것이 의료비 절감이나 환자의 삶의 질 향상에 더 도움이 된다. 간문부담관암은 담관이 다발성으로 폐쇄되어 있는 경우가 흔하기 때문에 효과적인 담도 배액을 위해서는

종양의 침범 부위, 과거 복부 수술 기왕력, 복수 유무 등을 고려하여 내시경 또는 경피적 담관 배액술을 선택하되, 경우에 따라서는 이 두 가지 시술을 병합하는 것이 필요하다. 내시경 역행성 담체관조영술을 이용한 내시경 배액술 시에는 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트를 사용하는 것이 스텐트 유지 기간이 더 길어, 환자의 기대 여명이 긴 경우 금속 스텐트를 선택한다. 대부분의 연구에서 금속 스텐트의 경우 비피막형 스텐트가 사용되었고, 양측성 혹은 편측성, side-by-side 혹은 stent-in-stent 등의 스텐트 삽입 방법에 따른 차이는 확인할 수 없었다. 초음파 내시경을 이용한 담관 배액술의 경우 고도로 훈련된 경험 많은 내시경 의사들만이 시술 가능하므로 아직 이러한 결과를 일반화하기는 어렵다.

2. 이득과 위해: 절제 불가능한 간문부담관암 환자에게 내시경 배액술은 삶의 질 향상과 의료비 절감에 이득이 된다. 또한 내시경 역행성 담체관조영술은 조직검사를 동시에 할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 치료 목적의 내시경 역행성 담체관조영술은 일반 상부위장관 내시경보다 합병증의 위험도가 높아 2-7%에서 발생할 수 있다. 체장염, 출혈, 천공, 스텐트 이탈, 재폐쇄로 인한 담관염 등이 발생할 수 있으며, 드물게 합병증으로 사망하는 경우도 있다. 이러한 시술 합병증은 시술 의사의 경험과 숙련도에 따라 많은 차이가 있을 수 있다.
3. 가치와 선호도: 절제 불가능한 간문부담관암 환자에서 담관 배액술은 Bismuth type I-II 간문부담관암의 경우 내시경 역행성 담체관조영술이 경피경간 담관 배액술보다 선호된다. Bismuth type III-IV 간문부담관암에서는 종양 및 환자의 상태에 따라 내시경 역행성 담체관조영술 또는 경피경간 담관 배액술을 선택하고 경우에 따라 두 가지 시술의 병합이 필요할 수 있다. 스텐트 종류에 따른 차이는 추가 연구가 필요하다. 초음파내시경 유도하 담관 배액술이 내시경 역행성 담체관조영술보다 우월한지는 아직 판단할 수 있는 근거가 부족하다. 폐쇄성 황달이 생긴 담관암 환자에서 우선 삶의 질 관점에서 월등한 내시경 담관 배액술을 시도하고, 실패하거나 위장관 폐쇄나 예전의 수술 등으로 시행할 수 없는 경우 경피경간 담관 배액술을 시행한다. 그러나 각 병원의 사정(인력, 장비)이나 환자 상태 등에 따라 경피경간 담관 배액술을 먼저 시행할 수도 있다.
4. 자원 및 비용: 절제 수술이 불가능한 환자에게 내시경 배액술 또는 경피경간 담관 배액술을 시행하는 것이 수술적 담관 배액술보다 자원과 비용을 아낄 수 있을 것으로 여겨진다. 플라스틱 스텐트보다 금속 스텐트가 비용이 더 비싸지만 유지 기간이 더 길어서 여명이 6개월 이상일 때는 시술 횟수를 줄여 오히려 더 경제적일 수 있다. 내시경 담관 배액술 및 경피경간 담관 배액술은 충분한 경험이 있는 고도로 훈련된 전문의가 필요하여, 시행 가능한 의료기관이 한정되어 있다. 측시 내시경과 투시 장비, 부속 기구 및 소모성 스텐트 등의 재료가 필요하다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 스텐트 삽입술은 다소 침습적인 검사로 한정된 의료기관에서만 가능하며 고가의 투시, 내시경 장비가 필요하다. 또한 아직 시술 방법 및 사용하는 스텐트의 표준화가 이루어져 있지 않다. 하지만 비교적 안전하며 효과가 신속하고 우수하여 점차 널리 이용되고 있다. 각 병원의 사정(인력, 장비)이나 환자의 상태 등에 따라 경피경간 담관 배액술을 먼저 시행할 수도 있다.

절제 불가능한 간문부담관암 환자에게 내시경 역행성 담체관조영술은 덜 침습적이고, 조직검사를 동시에 할 수 있다는 장점이 있다. 플라스틱 혹은 금속 스텐트는 환자의 기대 여명을 고려하여 선택해야 한다. 아울러 초음파 내시경 유도하 담관 배액술의 좋은 결과가 계속 보고되고 있으나, 내시경 역행성 담체관조영술을 통한 담관 배액술과의 비교 연구는 아직 부족한 실정이다.

2. 극복 방안: 좀 더 많은 배액술 및 스텐트에 대한 무작위 배정 연구 및 표준화 연구가 필요하다. 새로운 금속 스텐트의 개발과 더불어 초음파내시경 유도하 담관 배액술에 대한 안정성과 효용성에 관한 더 큰 규모의 후속 연구가 필요하다.



## [ 영상의학과 ]

권고 1	간문부담관암과 원위부담관암을 구별하는 기준은 총담관의 담낭관 삽입부(cystic duct insertion site of CBD)로 한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

### I 근거 요약

담관의 해부학적 정의와 관련된 내용으로 이를 설명한 교과서와 증설, 각 학회의 진료지침을 참고하였다.

좌, 우측 간내담관과 그 세 번째 가지까지 집합적으로 간문부와 간문부 주위 담관으로 부르며 간외담관은 근위부 총담관(좌우측 간담도 분기점부터 담낭관 삽입 부위의 총담관까지), 원위부 총담관(담낭관 삽입부에서 바터씨 팽대부까지)으로 이루어져 있다.<sup>172-174</sup>

담낭관 삽입부의 다양한 태생적 변이에 따른 총간관, 총담관의 상대적 길이 변화가 생길 수 있으며, 51-75%에서 간외담관의 중간 1/3 지점에 담낭관 삽입부가 위치하는 것으로 알려져 있다.<sup>174-176</sup> NCCN (National Comprehensive Cancer Network), AJCC (American Joint Committee on Cancer) guideline과 대한복부영상의학회 간외담관암 연구회에서 합의로 정한 진료지침에 의거하여<sup>177-181</sup> 간외담관암 중 간문부담관암과 원위부담관암을 구별하는 기준은 총담관의 담낭관 삽입부로 한다.

<b>권고 2</b>	간외담관암이 의심되는 환자에서 간외담관암을 검출하기 위해 시행할 검사로 역동적 조영증강 CT 혹은 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사를 권고한다.
<b>권고등급</b>	A. 강한 권고(strong recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

## I 개요

복부 초음파는 환자에게 해가 없고 접근성이 높아, 복통이나 발열, 황달 등 간외담관암에 동반될 수 있는 임상 증상이 있는 경우 1차 의료기관에서 선별(screening) 검사로 널리 사용한다. 그러나 복부 초음파에서 간외담관의 전장이 보이지 않는 경우가 많아, 간외담관의 정확한 평가를 위해서는 추가 검사를 시행해야 한다. 조영증강 CT는 간외담관 전체를 관찰할 수 있고, 접근성도 높다. 또한 원격전이의 유무에 대한 정보를 제공할 수 있어, 간외담관암의 진단과 동시에 병기결정(staging)을 할 수 있는 장점이 있다. ESMO (European Society for Medical Oncology) 가이드라인은 간외담관암의 평가를 위해 조영증강 CT를 시행할 것을 권장한다.<sup>182</sup> 간외담관암에서는 종괴와 주변 간동맥, 간문맥 등의 주요 혈관과의 위치 관계가 수술 가능 여부를 결정하는 데 중요하다. 따라서 대한복부영상의학회에서 제안한 가이드라인에서는 가능한 고성능 CT를 이용하여 얇은 절편(thin-section), 삼중 시기(비조영증강기, 동맥기, 정맥기) 역동적 조영증강 영상, 다평면 재건(multiplanar reformation) 등 간외담관암의 평가에 최적화된 CT 프로토콜을 권고한다.<sup>183</sup> MRI 또한 간외담관의 평가에 사용할 수 있으며, 자기공명담체관조영술(MRCP)은 간외담관에 대한 전반적인 정보를 제공해 줄 수 있는 비침습적인 검사로 잘 알려져 있다. 요오드 계열 조영제에 과민반응이 있어 조영증강 CT를 시행하기 어려운 환자에서는 CT 대신 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사를 간외담관암의 평가를 위해 시행할 수 있다.<sup>183</sup>

## I 근거 요약

간외담관암이 의심되는 환자에서 영상 검사의 진단 정확도를 평가한 연구는 대부분 소규모 후향적 연구이다. 또한 복부 초음파, 역동적 조영증강 CT, MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사의 진단 정확도를 전향적으로 비교 평가한 연구도 현재까지 없으며, 메타분석 논문도 대부분 후향적 연구의 결과를 포함하여 분석하여 영상 검사의 진단 정확도를 보고하고 있다. Ruys 등이 16개의 후향적 연구를 이용하여 수행한 메타분석의 결과에 따르면, 간외담관암의 종축 침범 범위의 평가에 있어서 CT는 86%(95% 신뢰구간: 77-92%)의 정확도를 보였고, MRI는 71-80% 범위의 정확도를 보였다.<sup>184</sup> 위의 메타분석에서는 CT와 MRI 사이의 진단 정확도 평가에 있어서 통계적인 비교를 시행하지

않았다. Park 등은 27명의 간외담관암 환자에서 종양의 종축 침범 범위의 평가에 있어서 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사의 진단 정확도를 비교하여 평가하였는데, 역동적 조영증강 CT는 87.0-90.7% 범위의 진단 정확도를 보였고, MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 85.1-87.0% 범위의 정확도를 보였으며, 두 영상 검사 간의 유의한 차이는 없었다( $P>0.05$ ).<sup>185</sup> 위의 연구 결과를 고려할 때, 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 간외담관암이 의심되는 환자에서 종양의 검출과 진단에 있어서 비슷한 정도의 정확도를 제공한다고 할 수 있다. 간외담관암이 의심되는 환자에서 적절한 영상 기법의 선택과 그 진단 정확도에 관련된 연구는, 그 숫자가 많지 않고 대부분 소규모 단일 기관 후향적 연구로서 잘 설계된 연구의 수가 적다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 2개의 연구는 각각 후향적 그리고 메타분석 연구이다. 하나의 원저에서는 간외담관암의 종축 방향 침범의 평가에 있어서 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 비슷한 진단 정확도를 제공하였다. 1개의 메타 연구는 비교적 많은 수인 16개의 기존 연구들을 분석하여 경험적으로 받아들여지는 것과 일치하는 결과를 보고하였다. 종합적인 근거수준은 낮다. 실제 임상에서 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 간외담관암의 진단과 병기결정에 필수적인 검사로 여겨지므로 향후 추가 연구의 필요성은 적다.
2. 이득과 위해: CT는 방사선 노출, 요오드화 조영제의 주입에 따른 신독성, 과민성 등의 부작용 발생 위험이라는 단점이 있다. MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 가돌리늄 조영제 주입에 따른 과민성 등의 부작용 위험이 있으며, CT보다 접근성은 낮고 비용은 높은 단점이 있다. 그러나 간외담관암이 의심되는 경우에는 병변 검출과 감별진단, 병기결정 및 절제 가능성 평가 등을 위하여 조영증강 CT 혹은 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사를 시행해야 한다.
3. 가치와 선호도: 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 간외담관암의 검출에 비슷한 성능을 보인다.<sup>185</sup> 복부 초음파도 간외담관암이 의심되는 환자에서 일차적으로 사용될 수 있으나, 음창(sonic window)의 질 및 병변의 위치에 따라 영향을 받을 수 있다. 실제 임상에서는 1차 의료기관에서 복부 초음파 혹은 조영증강 CT 검사를 시행하고, 이상이 있거나 의심 소견이 발견되는 경우, 전원하여 삼중 시기 역동적 조영증강 CT 혹은 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사를 시행하는 경우가 대부분이다.
4. 자원 및 비용: CT는 우리나라에서 비교적 널리 보급되어 있으나, 초음파보다 고가이다. MRI는 CT보다 접근성이 낮으며, 비용 또한 CT, 초음파보다 고가이다. 삼중 시기 역동적 조영증강 CT, MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 1차 진료 기관의 경우 이용에 제약이 있다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: CT는 방사선 노출, 조영제 부작용 및 비용 등으로 인해 대중을 대상으로 한 선별 검사로는 부적합하다. 또한 시간 및 공간 해상도에 따라 CT의 진단능에 차이가 있을 수 있으며, 작은 종괴의 진단에 한계가 있다. MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사 또한 낮은 접근성, 조영제 부작용의 가능성 및 높은 비용으로 인해 대규모 선별 검사로는 부적절하다. 또한 MRI 검사는 CT 검사와 비교하여 공간대조능이 낮은 제한점이 있다. 하지만 전반적으로 삼중 시기 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 MRI는 간외담관암의 진단과 병기결정에 필수적인 검사이다. 간외담관암 환자는 종괴에 의한 담관 폐쇄로 담관염이 병발하는 경우가 많고, 패혈증으로 진행할 수 있다. 담관 폐쇄를 치료하기 위해서 경피적 혹은 내시경적 담관 배액술의 중재적 시술이 필요하나, 중재적 시술은 담관에 염증성 변화를 일으킬 수 있고, 이는 영상 검사를 이용하여 간외담관암을 평가하는 데 있어 제한점이 된다.<sup>186</sup>
2. 극복 방안: CT만으로 진단이 불충분한 경우나 요오드 과민반응, 신부전 등으로 CT 조영제를 사용하기 어려운 경우에는 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사를 추가로 시행할 수 있다. 또한 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사가 간외담관암의 평가에 제한적일 경우, 역동적 조영증강 CT를 추가로 시행할 수 있다. 담관 폐쇄를 치료하기 위한 중재적 시술은 담관의 염증성 변화를 일으킬 수 있고, 이는 영상 검사를 이용한 간외담관암의 평가에 제한점이 될 수 있다. 따라서 역동적 조영증강 CT 혹은 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사는 환자의 임상적 상황이 허락한다면 가능한 중재적 시술 이전에 시행하는 것이 권고된다.<sup>183</sup> 진단의 정확도 및 연구 결과의 일관성을 높이기 위해 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사 결과 보고서의 표준화가 필요하다. 또한 학회 차원에서 역동적 조영증강 CT와 MRCP를 포함한 조영증강 MRI 검사에 대한 질 관리의 강화가 필요하다.

권고 3-1	조영증강 CT와 MR 영상에서 조영증강되는 담관벽의 불규칙적인 비후와 상부 담관의 확장이 간외담관암의 침범 소견이다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

## I 근거 요약

단면 영상에서 담관암은 암의 침윤과 반흔성 섬유화에 의해 불규칙한 담관벽 비후, 내강 협착, 내강 소실, 상부 담관 확장을 일으키는 병변으로 보이고 담체관조영술에서는 이런 소견이 내강의 급격한 협착과 불규칙한 내강으로 확인된다.<sup>187-192</sup> 담관암이 침범한 담관벽은 동맥기와 문맥기에서 간실질과 비교 시 조영증강이 더 잘 되며, 지연기로 갈수록 섬유화된 조직의 조영증강이 확인하다.<sup>193, 194</sup> 양성 협착과 비교해 간외담관암은 담관벽이 두껍고 침범된 담도의 길이가 길며 내강이 불규칙한 경향이 있다.<sup>195-198</sup> 후향적 연구에서 이런 소견을 조합했을 때 악성 협착의 100%, 양성 협착의 87%를 선별할 수 있었다.<sup>197</sup> 그러나 염증 후의 양성 섬유화 협착, 원발성 경화성 담관염, 면역 글로불린 G 연관 경화성 담관염, 재발성 화농성 담관염, 허혈성 담관염과 같은 다양한 양성 염증성 질환에서도 비슷한 영상 소견을 보일 수 있다.<sup>199</sup> 따라서 담관암과 양성 협착은 영상 검사만으로는 감별이 어려운 경우가 많으며 진단을 위해 담관 조직검사가 필요하다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 연구는 모두 후향적 분석 연구이고 비교군이 있었다. 충분한 환자 수가 포함되었고 일관적인 결과가 보고되어 근거수준은 보통이다.
2. 이득과 위해: 권고안의 CT와 MR 영상 소견은 위양성 같은 위해가 발생할 수 있다. 그러나 잠정적 진단이 가능하고 담관암이 의심되는 병변의 위치를 제시할 수 있어 확진을 위한 내시경 혹은 경피적 담도 배액관을 통한 담관 조직검사의 필수적 선행검사이다.
3. 가치와 선호도: 복부 초음파와 비교해 정확도가 높고 의심되는 병변의 위치 파악에 유용하다.
4. 자원 및 비용: 조영증강검사는 비조영증강검사에 비해 의료비용이 증가하고 조영제 주입에 따른 부작용 위험이 있으나 병변의 잠정적 진단과 위치 파악에 유용한 추가적 정보를 제공한다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 근거수준이 높지 않은 점이 장애 요인이다. 그러나 조영증강 CT와 MR 영상은 간외담관암의 종축 침범을 비침습적으로 평가하는 주요 영상 검사로 진료에서 이미 널리 사용되고 있고 준수한 진단능을 보인다.
2. 극복 방안: 영상 소견의 재현성을 확보하기 위해 CT와 MR 영상의 촬영 프로토콜을 최적화하고 영상의 질을 개선하려는 노력이 중요하다. 또 악성 협착과 양성 협착의 감별진단을 위한 다중 파라미터 MR 영상 기법 (multiparametric MRI) 연구가 필요하다.

권고 3-2	수술 전 CT 및 MR 영상에서 간문부담관암의 종축 침범의 범위 기술은 Bisthmus classification을 따른다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	IV. 매우 낮음(very low)

권고 3-3	수술 전 CT 및 MR 영상에서 간외담관암의 예상되는 근위부와 원위부 경계를 평가하여 기술한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	IV. 매우 낮음(very low)

## I 근거 요약

Modified Bisthmus-Corlette 분류는 간외담관암의 종축 범위 기술에 널리 사용되는 분류법이다.<sup>200, 201</sup> Bisthmus-Corlette 분류법은 담관의 1차 분지와 좌우 간내담관 2차 분지의 침범 여부에 따라 담관암의 범위를 정의하며 예상되는 수술 범위 파악에 유용하다.<sup>200, 202</sup> 그러나 담도계 변이가 있는 경우 Bisthmus-Corlette 분류법에 기반한 수술 범위가 담도계 변이가 없는 경우와 비교해 달라질 수 있어 주의가 필요하다.<sup>201, 202</sup> 한편, 수술 범위 결정에 병변의 예상되는 근위부와 원위부 경계에 대한 정보도 중요하다. 간내담관의 근위부 경계와 간외담관의 원위부 경계를 채장내 담관을 기준으로 평가하여 추가적인 체십이지장 절제술이 필요한지 기술해야 한다.<sup>203</sup>

후향적 연구에서 간외담관암의 종축 침범 범위 예측에 대한 조영증강 CT의 정확도는 75-96%이고,<sup>204-208</sup> 메타분석에서는 86%였다.<sup>209</sup> 자기공명담췌관조영술의 정확도는 71-80%이고,<sup>210-212</sup> 조영증강 MR 영상 추가 시 정확도가 87-93.3%로 향상되었다.<sup>204, 211</sup> 영상에서 담관암의 종축 침범 범위 평가 시 침범 범위를 과소평가할 수 있으므로 주의가 필요하다. 담관의 점막이나 점막하층을 따라 침윤한 종양은 현재의 영상 검사로는 검출할 수 없고, 이는 수술 후 절제연에서 암이 발견되는 원인이 된다.<sup>202, 213</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 연구들은 전문가 의견과 종설 등이다.
2. 이득과 위해: 권고안의 내용은 수술 범위 결정에 필수적인 정보를 제공한다. 위양성과 위음성의 위험은 있으나 후향적 연구에서 만족할 만한 수준의 정확도가 확인되었다.
3. 가치와 선호도: 수술 전에 예상되는 수술 범위와 근위부, 원위부 경계를 비침습적으로 평가하고 제시하여 근치적 절제가 가능한 환자를 선별할 수 있다.
4. 자원 및 비용: 근치적 절제가 가능한 환자를 효과적으로 선별하고 수술 범위를 계획할 수 있어 의료자원과 의료 비용 절감에 도움이 된다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 근거수준이 낮은 제한점이 있다. 그러나 수술 범위를 정하는 데 필수적인 영상 정보를 효과적으로 전달할 수 있어 실질적으로 매우 유용하며 다학제간 논의에서도 효율적인 의사소통을 도모할 수 있다. 한편 영상 검사에서 검출이 어려운 침윤 종양은 담관암 종축 침범 범위 진단의 정확도를 떨어뜨린다.
2. 극복 방안: CT와 MRI 영상 촬영 프로토콜을 최적화한다. 또 초음파내시경 검사와 같은 추가적인 검사의 역할에 대한 연구가 필요하다.



<b>권고 4</b>	간외담관암 환자의 수술 전 CT 혹은 MRI 검사에서 혈관의 폐색, 종양 혈전 유무, 종양-혈관 접촉 정도(degree of tumor-vessel contact)를 기준으로 혈관 침범 여부를 평가한다.
<b>권고등급</b>	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

## I 근거 요약

간외담관암의 절제 가능성을 평가하기 위하여, 간동맥과 간문맥 및 이들의 주요 분지(종양의 위치 및 종축 범위에 따라서 수술 범위에 포함되는 혈관)가 종양에 침범되었는지와 간 혈관에 해부학적 변이가 있는지를 확인해야 한다. 간외담관암 환자의 수술 전 CT 혹은 MRI 영상에서 혈관 침범을 평가하는 기준 및 그 성능에 대하여 다루는 1건의 메타 연구<sup>214</sup> 및 15건의 후향적 연구<sup>215-229</sup>를 검토하였다. 포함된 원저는 모두 후향적 연구였으며, 대부분 혈관 침범을 평가하는 기준에 초점을 맞추거나 그 기준에 따른 성능을 비교한 연구가 아니었고(대부분이 전체적인 절제 가능성을 평가하는 영상 검사의 성능을 보고한 연구), 포함하는 환자 수가 적었으며, 연구마다 포함된 환자군의 특성에 다소 차이가 있었다(간외담관암의 위치, 영상 검사의 종류, 참조 표준[병리, 수술 소견] 등). 그러나 대부분의 연구에서 췌장암의 절제 가능성 평가에서 사용하는 기준을 공통으로 차용하였으며, 그중에서도 Li<sup>230</sup> 및 Lu<sup>231</sup> 등이 제안한 방식을 가장 많이 이용하였다.<sup>215-217, 221-229</sup>

영상 검사에서 혈관이 종양으로 인하여 폐색(occlusion)된 경우, 종양 혈전이 있는 경우, 종양이 혈관을 완전히 둘러싼 경우에 혈관 침범을 시사한다.<sup>230</sup> 종양이 혈관을 일부 둘러싸고 있는 경우에는 종양과 혈관의 접촉 정도(degree of tumor-vessel contact)를 평가한다.<sup>231, 232</sup> 종양으로 의심되는 연조직 음영과 혈관 사이의 지방경계면이 소실된 정도에 따라서, 접촉 없음(종양-혈관 지방경계면이 유지되는 경우), abutment (혈관 둘레의 50% 이하가 종양과 접촉하는 경우) 및 encasement (혈관 둘레의 50% 이상이 종양과 접촉하는 경우)로 나눈다. Abutment가 있으면서 혈관 모양의 변형이 있는 경우 혹은 encasement가 있는 경우는 혈관을 침범하였을 가능성이 크므로 혈관을 병합 절제하지 않으면 R0 (절제연 음성) 절제가 어려울 것으로 예상한다. 혈관 모양의 변형 없이 abutment만 있는 경우는 혈관 침범의 가능성이 불확실하여 절제 후 R0를 달성할 수도 있는 상태로 간주한다.

종양과 혈관의 접촉이 없는 경우에는 92.5-100%의 음성 예측도로 혈관 침범을 배제할 수 있다.<sup>218-220</sup> Ruys 등의 메타 연구<sup>214</sup>에서(7개의 연구 대상, 292명) 간문부담관암의 간동맥 침범을 평가하는 CT의 민감도 및 특이도는 84%(95% 신뢰구간, 63-94%) 및 93%(95% 신뢰구간, 69-99%), 간문맥 침범을 평가하는 민감도 및 특이도는

89%(95% 신뢰구간, 80-94%) 및 92%(95% 신뢰구간, 85-96%)였다. 상기 기준을 적용하여 이후에 발간된 CT 연구들에서 간동맥 침범을 평가하는 민감도와 특이도는 72.2-100% 및 83.3-95.6%,<sup>215, 217, 221</sup> 간문맥 침범을 평가하는 민감도 및 특이도는 70-82.4% 및 80.0-95.7%였다.<sup>215, 216, 221</sup> 혈관 침범을 평가하는 MRI의 성능은 간동맥에 대하여 민감도와 특이도가 33.3-84.6% 및 71.8-99%, 간문맥에 대하여 28.4-90.9% 및 84.7-99.3%였다.<sup>222-226</sup>

Abutment를 혈관 침범으로 간주할 경우에는 진단의 민감도는 향상되나 특이도는 감소한다(95.0-97.9% → 80.9-91.5%).<sup>216</sup> 그 밖에 간동맥의 tortuosity (민감도 10.0-37.1%, 특이도 94.0-100%)<sup>217</sup> 및 긴 종양-혈관의 접촉 길이<sup>217, 220</sup>가 간동맥 침범과 연관성을 보였다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용한 원저는 모두 적은 수의 환자를 대상으로 하는 후향적 연구였으며, 대부분은 혈관 침범을 평가하는 기준에 초점을 맞춘 연구가 아니었다. 연구마다 포함된 환자군의 특성에도 다소 차이가 있었다(간외담관암의 위치, 영상 검사의 종류, 참조 표준[병리, 수술 소견] 등). 그러나 대부분이 체장암에서 사용하는 혈관 침범 기준을 차용하여 일관된 결과를 보고하였다. 종합적인 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: 혈관 침범을 평가하는 통일된 기준을 사용하여 의사별, 기관별 절제 가능성 평가의 일관성을 유지할 수 있으며, 치료와 관련된 여러 과 의료진의 의사소통을 원활하게 할 수 있다. 혈관 침범을 적절하게 평가하여 수술 대상 환자를 선별하는 것은 장기적인 치료 결과를 개선하는 데 도움이 되며, 환자는 불필요한 수술로 인한 부작용 및 항암화학 방사선치료의 지연을 피할 수 있다.
3. 가치와 선호도: 종양-혈관 접촉 정도 기준은 체장암의 절제 가능성 평가에서 널리 사용되기 때문에 간외담관암의 진단 및 치료에 참여하는 의료진에게 널리 알려져 있다. 일반적으로 간외담관암으로 수술을 고려하는 경우는 CT와 MRI 검사를 모두 시행한다. 일부 금기증이 있는 경우에는 한 가지 검사만을 시행하는데, 두 검사에서 동일한 기준을 사용하여 혈관 침범을 평가할 수 있다.
4. 자원 및 비용: CT 및 MRI는 간외담관암의 진단 및 수술 가능성 평가를 위한 필수 검사로, 우리나라에서는 건강보험의 적용을 받는다. 영상 검사시 혈관 침범의 평가를 위해 직접적으로 추가 비용이 소요되지는 않는다. MRI의 경우 조영 후 다평면 영상 획득을 위하여 영상 검사 시간이 추가로 소요될 수 있다. CT의 경우 영상 처리 과정에서 다평면 재건(multiplanar reformation, MPR)을 시행하여야 하며, 영상을 모두 검토하여야 하는 영상의학과 의사의 판독 시간이 늘어날 수 있다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 종양-혈관 접촉 정도 기준은 체장암의 절제 가능성 평가에서 널리 사용되기 때문에 간외담관암의 진단 및 치료에 참여하는 의료진에게 널리 알려져, 이 기준을 사용하기 위한 추가적인 교육 및 훈련의 필요성이 적다. 간외담관암으로 수술을 고려하는 경우에는 CT 혹은 MRI 검사를 필수적으로 시행하게 된다. 방사선 노출, 조영제 부작용, MRI 검사 금기증, 검사 비용 등을 고려하여 한 가지 검사만을 시행할 수도 있는데, 이 기준은 CT와 MRI에 동일하게 적용할 수 있다. 간외담관암의 특성상 해부학적으로 좁은 공간에서 종양과 혈관의 종양의 접촉 면적을 평가하게 되고, 영상에서 종양으로 생각되는 부분이 실제로는 염증 혹은 섬유화가 혼재되어 있을 수 있으므로<sup>219</sup> 실제보다 종양의 범위가 과도하게 평가될 수 있다.
2. 극복 방안: 가능한 한 얇은 절편으로 영상을 촬영하고, 호흡 인공물을 줄이기 위한 영상 기법을 활용한다. 다평면 재건(MPR) 영상을 검토하여 가능한 한 범위를 정확하게 평가한다. MRI의 경우 확산강조영상 등의 정보를 추가로 고려할 수 있으나, 아직은 공간해상도의 한계가 있다.

권고 5-1	간외담관암이 의심되는 환자는 조영증강 CT, MRI 혹은 PET-CT를 통해 크기, 형태, 조영증강 정도, SUV로 림프절 전이 유무를 평가할 수 있다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 근거 요약

간외담관암이 의심되는 환자에서 조영증강 CT의 림프절 전이 진단능을 평가한 메타분석은 1개가 있었으며<sup>233</sup> 5개의 연구, 136명의 환자를 포함한 분석이었다. 해당 연구에서 민감도는 61%{95% (confidence interval, CI) 28-86%} 특이도는 88%(95% CI 74-95%)로 낮은 민감도를 보였다. 2개의 후향적 연구는<sup>234, 235</sup> 간문부담관암에서 민감도 65%, 50%, 특이도 53.8%, 89.1%, 원위부담관암에서는 민감도 25%, 특이도 85.7%로 역시 낮은 민감도를 보고하였다. 조영증강 MRI의 림프절 진단능을 평가한 후향적 연구에서는<sup>236-239</sup> 민감도 23.5-84.2%, 특이도 66-97.6%, 정확도 66-79.7%로 MRI는 림프절 전이 평가에 제한적인 검사 방법이라 보고하였다. CT와 MRI의 진단능을 비교한 연구는 3개의 후향적 연구가 있었으며<sup>240-242</sup> 포함된 환자 수는 21명, 27명, 70명이었고 두 검사 방법은 통계학적으로 큰 차이가 없었다.

PET-CT의 진단능을 평가한 후향적 연구 1개, 메타분석 2개가 있었으며 2021년에 발표한 69명의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는<sup>243</sup> 조기(early phase)와 지연기(delayed phase)의 민감도, 특이도, 정확도를 각각 50%, 67.3%, 71%(조기), 62.5%, 73.3%, 76.8%(지연기)로 보고하였다. 두 개의 메타분석 연구에서 Lamarca 등은<sup>244</sup> 민감도와 특이도가 각각 88.4%(95% CI 82.6%-92.8%), 69.1% (95% CI 63.8%-74.1%)로 보고하였고, Hu 등은<sup>245</sup> 민감도, 특이도 각각 51.6%(95% CI 43.6%-59.5%), 91.4%(95% CI 87.3%-94.5%)로 보고하였다.

PET-CT와 CT의 진단능을 비교한 Kim 등의<sup>246</sup> 전향적 연구에서는 PET-CT가 CT보다 통계적으로 유의하게 진단 정확도(75.9% vs 60.9%, P=0.004) 및 특이도(88.2% vs 64.7%, P<0.001)가 높았다. Ruys 등의<sup>233</sup> 메타분석에서는 CT가 PET-CT보다 민감도와 특이도가 높았으나(민감도 61% vs 42%, 특이도 88% vs 80%) PET-CT 분석에 포함된 연구가 하나여서 통계적 유의성을 평가하지 못하였다. 36명을 포함하여 연구한 후향적 연구에서는<sup>247</sup> PET-CT가 CT보다 민감도, 특이도 양성예측도가 높아 PET-CT가 림프절 전이 평가에 제한적이나 CT보다는 유용하다고 보고되었다.

PET-CT와 MRI의 진단능을 비교한 메타분석<sup>248</sup>에서는 PET-CT (11개 연구)가 MRI (5개 연구)에 비하여 특이도가 의미 있게 높았으며(92% vs 69%) 민감도는 통계적으로 유의하지 않았다(52% vs 64%).

조영증강 CT나 MRI에서 림프절 전이 여부의 평가를 위해 단경 1 cm 이상의 크기, 중심부 괴사(central necrosis), 비정상적인 원형 형태(abnormal round morphology), 이질적인 조영증강(heterogenous enhancement), 문맥기에서 주변 간실질보다 조영증강이 잘 될 때와 같은 특징을 기준으로 하여 연구를 시행하였다. 크기와 원형 형태, 이질적인 조영증강 형태를 조합하였을 때 크기 단독 기준보다 양성 예측도가 높다는 연구 결과<sup>249</sup>도 있었다.

PET-CT에서는 주변 정상 조직보다 표준화 섭취 계수(standardized uptake value, SUV)가 높거나 2.0-2.5 이상의 SUV 최댓값(SUVmax)을 보일 때를 기준으로 하여 연구를 시행하였다.

하지만 영상 검사에서 림프절 전이를 평가하기에 불충분한 진단 정확도를 보여 해당 소견들을 일반화하는데 제한이 있으며 앞서 언급한 소견이 있을 때 림프절 전이의 가능성을 고려할 수 있겠다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 연구들은 대부분 후향적, 단일 기관, 소규모 연구이다. 종합적인 근거수준은 낮다.
2. 이득과 위해: CT는 방사선 노출, 요오드화 조영제의 주입에 따른 신독성, 과민성 등의 부작용이 발생할 위험이 있다는 단점이 있고, 조영증강 MRI도 가돌리늄 조영제 주입에 따른 과민성의 부작용이 있을 수 있으나 CT보다는 발생률이 낮다. CT는 MRI보다 검사 접근성이 좋고 상대적으로 비용이 낮다. PET-CT는 방사선 노출이 있고 상대적으로 고가이다. 그러나 CT 조영제에 심한 과민반응이 있는 환자에게도 시행할 수 있다.
3. 가치와 선호도: CT나 MRI는 병변의 범위, 병기, 혈관 침범 평가에 선호되는 검사이나 조영제 사용, 검사 비용의 제한, 환자의 협조 등의 제한이 있을 수 있다. PET-CT는 검사 접근성, 비용의 제한이 있을 수 있으나 복부 CT나 MRI에 포함되지 않는 신체 부위의 원격전이 등의 추가적인 정보를 얻을 수 있다.
4. 자원 및 비용: CT는 우리나라에서 비교적 널리 보급되어 있으나, MRI와 PET-CT는 일부 2차 의료기관의 경우 보급의 제한이 있고 CT에 비해 상대적으로 고가이다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 림프절 전이에서 영상 검사의 불충분한 진단능 및 일부 2차 의료기관의 MRI, PET-CT 보급의 제한은 장애 요인이다. 전반적으로 조영증강 CT, MRI는 간외담관암의 평가에 필수적인 검사이며 PET-CT와 상호보완적인 역할을 할 수 있다.
2. 극복 방안: 조영증강 CT, MRI, PET-CT 만으로 진단이 불충분한 경우 초음파내시경, 진단적 복강경 등의 추가 검사를 시행할 수 있다.

권고 5-2	간외담관암 환자에서 CT 촬영 후 간의 원격전이가 의심되는 경우, 간 MRI를 추가할 수 있다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 근거 요약

간외담관암 환자에서 CT의 원격전이 진단능을 분석한 연구들에서 CT는 최소 50.0 %의 낮은 민감도(sensitivity)를 보였으며,<sup>250-252</sup> 진단 정확도를 감소시키는 원인에는 1 cm 이하의 간 전이와 복막전이, N2 림프절 전이가 있었다.

간외담관암의 절제 가능성 진단능에 관한 메타연구<sup>253</sup>는 11개의 CT 연구, 5개의 MRI 연구를 포함하며 민감도(Pooled sensitivity)는 CT, MRI 각각 95%(95% CI: 91-97), 94%(95% CI: 90-97)였고, 특이도(specificity)는 69%(95% CI: 63-75), 71%(95% CI: 60-81)로 통계학적 차이는 없었다( $P>0.05$ ). 그러나 절제 가능성 평가는 원격전이뿐 아니라 간외담관암의 종축 침범 범위, 림프절 전이, 혈관 침범 등에도 영향을 받으므로 원격전이를 진단하는 진단능과는 차이가 있을 수 있다.

팬대부주위암(Periampullary cancer)에서 MRI에서 보이는 간병변을 농양(abscess)과 전이(metastasis)로 감별하고자 한 연구에서,<sup>254</sup> T1 강조영상과 간담도기 사이의 크기 불일치 및 동맥 가장자리 조영이 이행기까지 지속되는 소견은 간 전이보다 담도농양을 시사한다고 발표하였다. 이를 이용하면 정확도를 90.0%(95% CI, 85.2-94.9%)까지 증가시킬 수 있다고 한다. 그러나 이 연구에 포함된 전체 환자 72명 중 간외담관암 환자는 21명이었고, 외부 검증(external validation)을 수행하지 않아 추가적인 연구가 필요하다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 삼은 4개의 연구는 1개의 메타분석 및 4개의 후향적 연구이다. 종합적인 근거수준은 낮다. CT는 원격전이, 특히 1 cm 이하의 복막 전이의 민감도가 낮을 수 있으며, 간의 원격전이에 대한 MRI의 진단적 가치에 관한 추가적인 연구가 필요하다.
2. 이득과 위해: MRI 경우에는 비용이 큰 단점이 있으나, 간내 병변의 감별진단에 도움을 줄 수 있다.
3. 가치와 선호도: CT의 경우 진단 및 간외담관암의 침범 범위(extent)를 보기 위해 선호되는 검사이나, 작은 원격 전이의 민감도가 낮을 수 있으며,<sup>255, 256</sup> MRI를 통하여 원격전이 진단을 보완할 수 있을 것으로 생각한다.
4. 자원 및 비용: MRI는 진단 후에 시행하는 검사로 3차 병원에는 거의 보급되어 있다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: MRI의 경우에는 높은 비용이 문제가 될 수 있으나 원격전이의 가능성이 큰 환자의 진단 정확도를 높이는 데 필요한 검사로 생각된다.
2. 극복 방안: CT만으로 진단이 불충분한 경우, 혹은 원격전이의 가능성이 큰 환자의 경우에는 1차 진단 후 원격전이를 평가하기 위해서 추가로 MRI 검사를 할 수 있으며 진단의 정확도를 높이기 위해서 MRI에 대한 질 관리를 강화해야 한다.

<b>권고 6</b>	간외담관암 환자의 치료 반응은 영상 검사를 기반으로 환자의 임상 양상과 종양 표지자 등을 종합적으로 고려하여 평가한다.
<b>권고등급</b>	A. 강한 권고(strong recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

## I 개요

간외담관암 환자에서 항암화학요법 후 치료반응 평가와 수술 후 추적검사를 위하여 CT가 광범위하게 사용되고 있다. 그러나 현재까지는 간외담관암 환자의 항암화학요법 혹은 수술 후 추적검사를 위한 영상 검사의 표준화된 지침은 없다. 또한 항암치료 후에 생기는 염증반응이나 섬유화 등을 잔존암과 구별하기 어려워서 반응 평가가 매우 복잡하여, 진단 정확도에 한계가 있는 것으로 보고되고 있다. 따라서 치료 후 항암요법에 대한 치료반응 평가 혹은 수술적 절제 후 평가에 CT 추적검사의 유용성에 대한 검토가 필요하다. 또한 실제 임상에서 MRI가 전이병변 평가에 추가적인 도움을 주고 있다.

후속 추적검사 일정에 대해서는 임상 의사가 항암화학요법 종류와 합병증 여부를 고려하여 결정하도록 한다.

## I 근거 요약

현재까지 간외담관암 환자의 항암화학요법 후 혹은 수술 후 추적검사로 정해진 표준화된 영상 검사 지침은 없으나, 새로운 약제에 대한 수많은 임상 시험들에서 종양 반응 평가로 Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) criteria를 기반으로 하여 CT를 이용하여 왔고, 일부 연구들에서는 CT와 MRI를 함께 이용하였다.<sup>257-264</sup> 2019년 대한복부영상의학회 합의권고안(Consensus recommendations)은 CT 혹은 MRCP를 포함하는 MRI를 간외담관암 환자의 치료반응 평가를 위해 추천되는 영상 검사로 제안하였고, 평가기준은 RECIST를 이용할 것으로 권고하고 있다.<sup>265</sup>

수술 후 재발성 담관암은 대부분 국소 재발, 간 전이, 임파선 전이와 복막파종의 형태로 나타난다.<sup>266</sup> 추적 영상 검사에서 국소 재발암 또는 이로 인한 악성 담관 협착과 육아조직 또는 양성 담관 협착과의 감별은 매우 중요하다. 그러나 이 역시 영상의학적 감별을 위한 표준화된 지침은 없으며, 이에 대한 연구도 찾아보기 어렵다. 경험적으로 의심 병변이 추적검사에서 커지는 양상, 주변 혈관과 장기를 침범, 중등도 이상의 조영증강 정도, 국소적 벽 비후를 동반한 진행성 담관 협착 등의 소견이 보일 때 국소 재발암을 더욱 시사한다. 추적 영상 검사에서 국소 재발암이 의심되는 경우 이에 대한 정확한 판단을 위하여, 단기 추적 CT 혹은 MRI와 PET-CT가 실제로 많이 이용된다.



ESMO 가이드라인에서는 근치적 절제 이후에 첫 2년 동안 3개월마다, 2년 후부터는 6개월마다, 5년 이후에는 12개월마다 추적검사를 권고하고 있다.<sup>267</sup> NCCN 가이드라인에서는 근치적 절제 이후에 첫 2년 동안 6개월마다, 이후는 5년까지 12개월마다 추적검사를 권고하고 있다.<sup>268</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 권고안 도출에 사용된 연구는 모두 9편으로, 단편적인 연구들의 종합적인 정리에 불과하여 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: CT는 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있으나, 항암 화학치료를 받은 간외담관암 환자의 치료 반응 평가와 수술적 절제 후 추적검사로서 정확한 평가가 가능한 최선의 방법이다. 치료 후에 생기는 염증반응이나 섬유화 등으로 인해 진단 정확도에 한계는 있지만, 원격전이나 병변의 진행을 파악하는 데 필수적이고 정확한 검사이다. MRCP를 포함한 MRI는 담관 협착을 한눈에 평가할 수 있을 뿐 아니라 추가적인 간 전이를 평가하는 데도 유용하나, 비용이 많이 들어 접근성은 상대적으로 낮다.
3. 가치와 선호도: CT는 담관암의 진단, 병기결정, 절제 가능성 평가, 추적검사 결정에 기본적으로 선호되는 검사이다. 여기에 MRI를 추가하면 반응 평가에 도움이 될 수 있다. 그러나 영상 검사를 통한 반응 평가는 환자의 임상 양상과 종합적으로 이루어져야 한다.
4. 자원 및 비용: CT는 널리 보급된 데다 비용 대비 효과가 비교적 좋은 검사로 담관암의 필수 검사이다.

## [ 핵의학과 ]

권고 1	간외담관암 환자에서 보다 정확한 병기 결정을 위하여 FDG-PET 검사를 시행할 수 있다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

### I 개요

F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)는 양전자방출단층촬영/전산화단층촬영(positron emission tomography/computed tomography, PET/CT)에 사용하는 방사성 의약품으로 포도당 유사체이다. 일반적으로 종양 조직은 포도당의 세포 내 흡수와 포도당 대사가 항진되어 있으므로 정상 조직에 비하여 FDG의 세포 내 섭취와 축적이 증가한다. PET/CT는 종양 조직의 이러한 성질을 이용하여 종양 영상 검사에 사용하고 있으며, 개발된 이래 현재까지 가장 널리 사용되는 핵의학 종양 영상 검사 방법이다. 이러한 PET/CT는 현재 간외담관암을 비롯한 여러 암종의 진단, 병기 설정, 치료 효과 판정, 재발 판정 및 치료 후 완치 판정 등에 사용하고 있다. 그러나 2022년 NCCN 가이드라인에는 간외담관암에서 FDG-PET/CT의 역할에 대한 명확한 기술이 없어, 이에 대하여 알아보는 것이 필요하다.

### I 근거 요약

간외담관암으로 처음 진단된 환자에서 FDG-PET의 역할을 다룬 논문은 총 7편으로, 이 중 1편이 메타분석 논문, 나머지 6편은 원저이다. FDG-PET을 다룬 원저 연구는 1편을 제외하고는 대부분 대상 수 100명 미만의 소규모 연구이다.

Huang 등이 4개의 연구를 이용하여 수행한 FDG-PET의 메타분석 결과에 따르면, FDG-PET는 원발 간외담관암 진단에 90%(95% 신뢰구간: 77-98%)의 높은 예민도와 79%(95% 신뢰구간: 65-94%)의 중등도 특이도를 보였다.<sup>269</sup> 이는 MRI의 예민도 88%(95% 신뢰구간: 81-92%)와 특이도 85%(95% 신뢰구간: 74-92%)와 유사하였다.<sup>269</sup>

PET/CT의 병기 결정을 다룬 논문은 총 4편이었다. Kim 등은 234명의 간외담관암 환자에서 후향적으로,<sup>270</sup> Kim 등은 73명의 간외담관암 환자에서 전향적으로,<sup>271</sup> Petrowsky 등은 33명의 간외담관암 환자에서 전향적으로,<sup>272</sup> 그리고 Kato 등은 30명의 간외담관암 환자에서 전향적으로<sup>273</sup> 각각 병기 설정 진단능을 보고하였다. 이들 연구를

종합하면, 림프절 전이 진단에 PET/CT는 38%(54/143, 범위 12-44%)의 낮은 예민도, 94%(237/253, 범위 95-100%)의 높은 특이도, 73%(291/396, 범위 64-80%)의 중등도 정확도를 보였다. 원격전이 진단에 PET/CT는 82%(36/44, 범위 58-100%)의 높은 예민도, 96%(330/345, 범위 93-100%)의 높은 특이도, 94%(366/389, 범위 88-100%)의 높은 정확도를 보였다. 반면에 조영증강 CT는 림프절 전이 진단에 63%(90/143, 범위 24-75%)의 중등도 예민도, 67%(94/140, 범위 57-86%)의 중등도 특이도, 73%(289/396, 범위 57-94%)의 중등도 정확도를 보였다. 원격전이 진단에 조영증강 CT는 45%(20/44, 범위 0-92%)의 낮은 예민도, 83%(114/137, 범위 63-100%)의 높은 특이도, 88%(265/302, 범위 78-94%)의 높은 정확도를 보였다. 즉 PET/CT는 조영증강 CT와 비교 시 림프절 전이 진단에 낮은 예민도, 높은 특이도, 비슷한 정확도를 보였다. 원격전이 진단에는 조영증강 CT와 비교 시 예민도, 특이도, 정확도 모두 PET/CT가 더 높았다.

PET/CT에 의한 치료방침 변경을 다룬 논문은 총 2편이었다. Albazaz 등은 22명의 간외담관암 환자에서 후향적으로,<sup>274</sup> Corvera 등은 41명의 간외담관암 환자에서 전향적으로<sup>275</sup> 조영증강 CT 또는 MRI에 추가하여 시행한 PET/CT에 의한 치료방침 변경률을 보고하였다. PET/CT에 의한 치료방침 변경률은 24%(15/63, 범위 20-32%)였다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 7개의 연구는 전향적 연구 4개, 후향적 연구 2개, 그리고 메타분석 연구 1개이다. 적은 적용 가능성에 대한 우려 사항(applicability concerns) 및 결과의 일관성을 보였지만, 불확실한 비뚤림 위험 부분, 대부분 소규모 및 단일 기관 연구여서 종합적인 근거수준은 낮음으로 판단하였다.
2. 이득과 위해: FDG 투여 자체로 인한 화학적, 생물학적 위해는 없으나 PET/CT 검사로 인한 비용 증가와 방사선 노출에 따른 위해가 발생할 수 있다. 크기가 작거나 염증성 병변에서는 위음성 또는 위양성이 나올 수 있다. 그러나 PET/CT는 비침습적 검사이고 림프절 전이 진단에는 조영 증강 CT와 상호보완적이며, 원격전이 진단에는 CT보다 우수하여 적절한 치료방침을 정하게 한다는 이득이 있다.
3. 가치와 선호도: 간외담관암의 병기 설정에 주로 사용되는 영상 검사법은 조영증강 CT 또는 MRI 검사이다. FDG-PET은 이들 검사법과 비교 시 병기결정 및 치료방침 결정에 추가적인 도움을 주므로, 조영증강 CT 또는 MRI 검사와 더불어 시행할 만한 가치가 있는 선호되는 검사이다.
4. 자원 및 비용: FDG-PET은 일부 2차 의료기관의 경우 보급의 제한이 있고, CT에 비해 상대적으로 고가이다.

## Ⅰ 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 일부 2차 의료기관의 경우 보급의 제한이 있지만, 대부분의 간외담관암 진료가 3차 병원에서 이루어지고 있어 FDG-PET 시행에 문제가 없어 보인다. 또한 추가적인 진단 정보를 제공해 줄 수 있어 조영증강 CT 또는 MRI와 상호보완적인 역할을 할 수 있다.
2. 극복 방안 및 제언: 2차 병원에서도 점차 PET/CT의 보급을 높이는 노력이 필요하다.

## [ 간담체외과 ]

권고 1	담관 확장이 없는 췌담관합류 기형이 발견된 경우 예방적 담낭절제술을 시행한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommend)
근거수준	III. 낮음(low)

### I 개요

췌담관 합류 기형(Anomalous pancreaticobiliary anomaly, Pancreaticobiliary maljunction)은 췌관과 담관이 십이지장 벽 바깥에서 합류하는 선천적 해부학적 기형이다. 췌담관 합류 기형을 가진 환자에게 담도계 암(담관암, 담낭암)의 발생률이 높은 것으로 알려져 있는데, 췌담관 합류 기형이 있으면서 담관낭이 동반되지 않은 경우 담관낭이 동반된 경우에 비하여 담낭암 발생률이 더 높은 것으로 되어 있다. 담관낭이 동반된 경우에는 활성화된 췌액이 주로 총담관에 저류되어 담낭에 영향을 덜 주지만 담관낭이 동반되지 않은 경우에는 활성화된 췌액이 주로 담낭에 저류되어 영향을 주기 때문에 추정된다. 담관낭이 동반된 췌담관 합류 기형에서는 담관낭 절제 및 담관-소장 문합술이 적절한 수술적 치료 방법이라는 데에는 이견이 없으나, 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형의 경우 적절한 수술적 치료 방법에 대해서는 이견이 있는 상태이다.

### I 근거 요약

담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형의 수술적 치료에 관한 논문은 총 9편으로 모두 후향적 환자 대조군 연구였으며<sup>276-284</sup> 이 중 다기관 연구는 일본에서 발표된 연구들만이 있다.<sup>278, 284</sup> 2003년에 발표된 일본의 첫 번째 다기관 연구에서는 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형을 가진 환자에서 담도계 암이 발생한 환자 중 담낭암과 담관암의 비율이 93% vs 6%로 담낭암의 빈도가 훨씬 높았다.<sup>278</sup> 이 연구 결과를 근거로 하여 이후 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형을 가진 환자의 수술적 치료는 예방적 담낭절제술이 일반적으로 권고되었다. 그러나 이후 2013년 후속 연구로 발표된 일본의 두 번째 다기관 연구에 따르면 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형을 가진 환자 중 약 42%에서 담도계 암이 발견되었으며 담도계 암 환자 중 담낭암 환자가 88.1%, 담관암 환자가 7.3%로 담관암의 비율이 증가하였다.<sup>284</sup> 이 결과를 바탕으로 담낭절제술과 예방적 담관 절제를 함께 시행해야 한다는 주장이 있으나 현재로

서는 담낭관이 동반되지 않은 경우 담관암의 발생률에 대한 다양한 보고가 있어 담낭절제술만으로 충분하다는 의견이 보편적이다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 총 9편의 후향적 연구를 근거로 하였다. 국가 단위 다기관 연구 2편을 제외하고 나머지 연구들 모두 표본 수가 적고 후향적 연구임을 감안할 때 근거수준은 낮다고 판단한다.
2. 이득과 위해: 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형 환자의 약 40-50%에서 담도계 암이 발생하고 이 중 대부분이 담낭암이므로 예방적 담낭절제술이 필요하다.
3. 가치와 선호도: 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형에 대한 예방적 수술은 담낭절제술이 일반적으로 시행되고 있다.
4. 자원 및 비용: 추가 자원이나 비용은 필요하지 않다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 최근 담관암의 비율이 증가하였다는 연구가 발표되어 담낭절제술과 함께 담관 절제가 시행되어야 한다는 주장이 늘고 있다.
2. 극복 방안: 현재까지 발표된 담관 확장이 없는 췌담관 합류 기형에 대한 연구는 대부분 일본에서 발표된 것으로, 향후 우리나라를 비롯한 췌담관 합류 기형의 빈도가 높은 것으로 알려진 아시아 나라들에서 다기관 연구가 시행되어야 할 것으로 생각된다.

권고 2	CT를 이용한 잔존 간 용적 측정과 간 기능 평가검사가 수술 후 잔존 간의 간 기능을 예측할 수 있다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

간 절제 수술 후 잔존 간 기능은 예후에 중요한 영향을 미치기 때문에 수술 전 간 기능의 정량적 평가는 필수적이다. 수술 후 잔존 간 기능은 간의 용적과 간 기능에 의존한다. 간문부담관암의 경우 황달을 흔히 동반하므로 CT를 이용한 간 용적 측정 결과는 수술 후 간 기능을 정확히 반영하지 못하여 간문부담관암에서 시행되는 정량적 평가 결과들의 예측 능력에 대해 알아보하고자 한다.

## I 근거 요약

수술 후 잔존 간 기능은 간의 용적과 간 기능에 의존한다. 간의 용적을 평가하기 위해서는 CT를 이용한 간 용적 측정(CT volumetry)을 시행할 수 있다. 정상 간실질을 가진 환자의 잔존 간 용적(Future liver remnant, FLR)이 >25-30%인 경우 또는 지방간, 간경화, 만성 담즙정체가 동반되거나 항암치료를 받은 환자의 경우 FLR이 >40%인 경우 안전하게 간 절제를 시행할 수 있다. 하지만 CT를 이용한 간 용적 측정의 단점으로는 환자의 특성이 고려되지 않으며, 특히 간문부담관암과 같이 황달이 자주 동반되는 경우에는 간 용적이 간 기능을 정확히 반영하지 못하며, 간 용적 측정에서 측정자에 따른 오류가 발생할 수 있다는 점이다.<sup>285</sup>

Ribero<sup>286</sup> 등은 수술 전 담관염과 FLR<30%가 간 수술 후 간부전 유발인자로 보고하였고 Olthof<sup>287</sup> 등이 제시한 수술 후 간부전 예측 모델에서는 FLR과 함께 진단 당시 황달 유무, 수술 전 담관염, 수술 직전 총 빌리루빈(Total bilirubin)>2.9 mg/dL 등을 포함하였다. 또한 고령 환자(≥69세)에서는 간 재생 능력이 저하되므로 FLR이 최소 45% 이상일 경우 수술할 것을 권장하고 있다.<sup>288</sup>

간 기능 평가검사에는 빌리루빈(bilirubin), 알부민(albumin), 간세포효소(transaminases), 프로트롬빈시간(prothrombin time), 혈소판 수치(platelet count) 등의 통상적인 생화학 검사들과 차일드-퍼점수(Child-Pugh classification) 같은 임상 지표도 포함되지만 수술 후 결과를 예측하는 목적으로는 제한적이다. 정량적 간 기능 평가검사로는 ICG (Indocyanine green) clearance test나 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy (HBS) 등이 있으며 수술 후 간부전 예측에 더 유용하다고 보고된 바 있다.<sup>285, 289</sup>

ICG clearance test는 전체 간 기능을 간접적으로 평가하는 방법으로 황달이 동반된 환자에게는 측정이 부정확하므로 총 빌리루빈(total bilirubin)이 2.0 mg/dL 미만일 때 시행하도록 권장한다.<sup>290</sup>

Kuboki<sup>291</sup> 등은 284명의 주요 간과 담도를 동반 절제한 환자를 대상으로 시행한 연구에서 ICG-R15이 11.8% 이상일 경우 간부전과 같은 심각한 합병증이 증가한다고 보고하였으며, Yokoyama<sup>290</sup> 등은 ICG 제거율(ICGK)과 FLR (Future liver remnant)을 곱한 값인 ICGK-F가 0.05 미만인 경우 수술 후 사망률이 유의미하게 증가한다고 보고하였다.

HBS를 이용한 간 기능 평가는 mebrofenin uptake rate (MUR, %/min)로 평가하며<sup>289</sup> MUR >2.7%/min일 경우 안전하게 대량 간 절제를 시행할 수 있지만, 간문부담관암에서는 MUR>8.5%/min을 권장한다.<sup>289, 292</sup> HBS 검사 역시 황달(총 빌리루빈>2.9 mg/dL)이 있는 간문부 환자에게는 시행이 부적절하여 담즙 배농을 시행 후 검사를 시행하여야 한다.<sup>289</sup>

간문부담관암은 간 손상을 동반하는 경우가 흔하므로 수술 후 잔존 간 기능을 예측하고 수술 후 간부전을 피하기 위해서는 간 용적뿐 아니라 추가적인 간 기능의 분석을 통한 종합적인 분석을 요한다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 총 8개의 연구는 모두 후향적 연구로 ICG clearance test, HBS와 CT volumetry를 사용하여 수술 후 간부전 발생 예측 정도를 확인하고자 하였으나 선택 비뚤림이 많고 비교 연구가 부족해 근거 수준은 낮음으로 판단한다.
2. 이득과 위해: ICG 사용에 의한 알러지 반응과 같은 부작용이 드물게 보고되지만 수술 전 간 기능 평가에 비침습적으로 쉽게 시행될 수 있는 검사로 위해보다는 이득이 더 크다.
3. 가치와 선호도: 간문부담관암의 수술은 대량 간 절제술 및 담도 절제술을 동반한다. 그러므로 수술 후 간부전의 발생을 줄이기 위해 시행되는 수술 전 잔존 간의 간 기능 예측검사는 가치가 높고 검사 방법이 단순하여 선호도도 높다.
4. 자원 및 비용: CT volumetry의 경우 수술 전 검사에서 기본적으로 시행하므로 추가 자원이나 비용이 발생하지 않고, ICG clearance test의 경우 ICG 주입 후 시간 경과에 따른 ICG 농도를 spectrophotometer를 이용해 측정하므로 추가 자원이 필요하나 비용 효과적인 검사이다.



## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: HBS 검사를 통한 잔존 간 기능평가의 유용성에 대해 여러 보고가 있고 CT volumetry나 ICG clearance test에 비교해 우월하다는 보고도 있지만, 현재 국내에서는 사용되지 않고 있어 평가가 제한적이다. 간문부담관암에서 ICG clearance test의 수술 후 간부전을 예측하는 cut-off value는 연구 결과에 따라 차이를 보이고 대규모 다기관 연구 결과가 없어 명확한 제시가 제한된다.
2. 극복 방안: 국내에서 시행할 수 있는 간 기능 평가검사는 ICG clearance test로 제한되어 있어 추후 HBS 검사의 도입을 고려할 필요가 있으며, ICG clearance test에 대한 대규모 다기관 연구를 통해 간문부담관암에서 간부전을 예측할 수 있는 cut-off value에 대한 근거 수집이 필요하다.

권고 3	정상 간에서는 수술 후 잔존 간 용적이 30-40% 미만, 간경화, 담즙 정체성 간 질환 등에서는 수술 후 잔존 간 용적이 40-50% 미만으로 예측될 경우 수술 후 합병증 및 사망률 감소를 위해 수술 전 간문맥 색전술을 고려할 수 있다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 근거 요약

수술 후 남은 잔존 간 용적이 적절하지 못하다고 판단되는 경우 간문맥 색전술을 시행할 수 있다. 간문맥 색전술을 시행하는 정확한 잔존 간 용적에 대한 전향적 연구는 없으나 여러 후향적 연구에서 정상 간의 경우 잔존 간 용적이 30-40% 미만, 경화 간이나 담즙정체 간의 경우 40-50% 정도 미만으로 예측될 때 수술 전 간문맥 색전술을 고려할 수 있다.<sup>293-294</sup> 개개인의 간실질 상태 외에도 간 기능(ICG 검사 수치)을 고려하여 ICG가 높은 경우 잔존 예측 간 용적의 범위를 좀 더 높여 잡을 수 있다.<sup>295</sup>

잔존 예측 간 용적이 적은 환자에서 시행된 간문맥 색전술의 효과와 안전성에 대해 5개의 비교 대조군 연구(전향적 1개, 후향적 4개)가 있다.<sup>295-299</sup> 이 중 후향적 연구를 종합하면 간문맥 색전술 시술 관련 합병증의 빈도는 매우 낮았으며, 수술 후 합병증과 사망률도 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않거나 색전술을 시행한 환자들에서 더 좋은 결과를 보였다. 또한 간문맥 색전술은 수술 후 장기생존에도 영향을 미치지 않았다.<sup>297-299</sup> 특히 Case control study (Propensity score matching)으로 진행된 대규모 국제 다기관 후향적 연구에서는 비슷한 조건에서 간문맥 색전술을 시행한 환자에서 시행하지 않은 환자보다 수술 후 간부전을 비롯한 수술 후 합병증의 빈도가 유의하게 적었고 수술 후 사망률도 유의하게 낮았다.<sup>296</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 간문맥 색전술의 효과에 대한 연구의 수는 많았으나 담관암 환자를 대상으로 간문맥 색전술을 시행한 환자와 시행하지 않은 환자들을 비교하여 적응증이나 효과, 안정성을 비교한 논문은 매우 적다. 상기 연구들을 바탕으로 간문맥 색전술의 효과를 확인할 수 있으나 대부분 환자 수가 적은 후향적 연구라는 근거의 제한이 있어 최종 근거수준은 낮다.

2. 이득과 이해: 간문맥 색전술은 침습적이며 농양, 혈종, 패혈증 등의 합병증이 발생할 수 있으나 빈도는 매우 낮으며 수술 후 잔존 예측 간 용적이 적은 환자에서 간 용적의 증대를 통한 간부전 등의 합병증을 예방하는 효과가 더 높다고 판단된다.
3. 가치와 선호도: 간문맥 색전술의 적응증은 각 병원 및 환자 개인에 따라 여러 요소를 고려하여 다양한 기준에서 결정되고 있다.

권고 4	간문부담관암에서 근치적 절제를 위하여 미상엽의 절제를 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

미상엽의 담관은 총담관이 좌측과 우측으로 분지되는 부위로 합류된다. 이 가지들은 간문부담관암에서 흔히 침범된다. 따라서 여러 연구에서 진행성 간문부담관암의 수술 시 미상엽을 함께 절제해야 한다고 보고하고 있다. 이러한 미상엽의 동반 절제가 간문부담관암 치료의 성적에 어떠한 영향을 미치는지 알아보하고자 한다.

## I 근거 요약

간문부담관암에서 미상엽 절제의 결과를 연구한 논문은 총 11편으로 9편의 후향적 코호트 연구와<sup>300-308</sup> 2편의 메타분석이었다.<sup>309, 310</sup>

후향적 코호트 연구에서 간문부담관암 수술 시 미상엽을 함께 절제하였을 때 높은 근치적 절제율(76-93.1%)<sup>301, 303-305, 307</sup> 및 5년 생존율(16-25%)을 보고하였고<sup>300, 302-305, 308</sup> 합병증 발생률은 4편의 연구에서 다른 군과 비교했을 때 유의미한 차이는 없었다.<sup>302-304, 307</sup>

Birgin 등<sup>309</sup>은 8편의 연구에 대한 메타분석을 시행한 결과, 미상엽의 절제는 전체생존기간{위험비(hazard ratio, HR) 0.49, 95% 신뢰구간 0.32-0.75}을 유의하게 증가시키며, 미상엽을 절제하지 않은 환자들에서 절제연에 잔여 종양이 발견될 확률(위험비 1.40, 95% 신뢰구간 0.77-1.13)이 높음을 보고하였다. 또한 Yang 등<sup>310</sup>도 10편의 연구에 대한 메타분석을 시행하였으며, 미상엽 절제를 시행한 군에서 높은 근치적 절제율{교차비(odds ratio, OR) 3.88, 95% 신뢰구간 2.18-6.90}와 장기생존율(위험비 0.45, 95% 신뢰구간 0.38-0.55)을 보고하였고, 수술 후 합병증 발생률에서는 미상엽 절제군이 미상엽 보존군에 비해 높지 않았다(교차비 0.93, 95% 신뢰구간 0.65-1.33).

표 4. 미상엽 절제 관련 후향적 코호트 연구 요약

저자	년도	비교군 (미상엽 절제)	N	합병증 발생 (%)	p-value	RO 절제율 (%)	p-value	생존율 (%)	p-value
Gazzaniga et al. <sup>1</sup>	2000	Yes	17	N/A	-	N/A	-	25 (5 yr)	N/A
		No	29					0 (5 yr)	
Cho et al. <sup>2</sup>	2012	Yes	62	N/A	-	81.6	0.01	N/A	-
		No	34			60.0			
Kow et al. <sup>3</sup>	2012	Yes	70	4.3	0.301	91.4	0.210	66 (5 yr)	<0.011
		No	57	8.8		84.2		30 (5 yr)	
Wahab et al. <sup>4</sup>	2012	Yes	80		NS	71.2	<0.001	28 (5 yr)	<0.001
		No	79			38		5 (5 yr)	
Cheng et al. <sup>5</sup>	2012	Yes	137	27.7	0.39	89.1	<0.01	16 (5 yr)	<0.01
		No	34	20.6		35.3		6 (5 yr)	
Song et al. <sup>6</sup>	2013	Yes	101	N/A	-	93.1	0.003		0.003
		No	76			77.6			
Abd ElWahab et al. <sup>7</sup>	2016	Yes							
		No							
Bhutiani et al. <sup>8</sup>	2018	Yes	90	59	NS	76	0.01	5.6	NS
		No	166	66		60		10.2	
Geers et al. <sup>9</sup>	2020	Yes	56					DFS	0.048
		No	32						

N/A, not available; NS, not significant.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 총 9편의 후향적 코호트 연구와 2편의 메타분석을 근거로 하였으나 모두 후향적 연구를 바탕으로 한 것으로서 선택 비뚤림이 많고 종합적인 근거수준은 높지 않다.
2. 이득과 위해: RO 절제 가능성을 높여서 간문부담관암 환자의 생존율 증가를 기대할 수 있으나 고도의 술기가 필요한 만큼 수술 후 합병증 예방을 위해 각 병기에 맞는 절제 범위 선택이 필요하다.
3. 가치와 선호도: 비록 후향적 연구이지만 미상엽 절제 술기 및 이득에 대한 수많은 보고가 있는 만큼 근치적 치료율 및 장기적 생존율 향상을 위해 시도해 볼 가치가 있다.
4. 자원 및 비용: 추가 자원이나 비용은 필요하지 않으나 많은 수술 시간과 노력을 요한다.

## Ⅰ 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 연구마다 종양의 병기 및 위치에 차이가 있고 서로 다른 적응증과 술기를 적용하고 있어 통일성이 결여되어 있다. 또한 모든 연구가 후향적 연구로 진행되어 선택 비뉘림이 많고 다른 연구들에 비해 대상 환자 수가 적으며 대규모 연구는 시행하기 어려운 실정이다.
2. 극복 방안: 현재까지 발표된 연구를 종합하여 보면 미상엽 절제의 이득에 대한 충분한 설명은 있으나 병기에 따른 수술 술기 및 적응증에 대한 서술이 부족하다. 향후 이에 대한 연구들에서 환자 선택 기준, 절제 기준, 수술기법에 대한 명확한 계획이 필요하다.

권고 5	절제 가능 담관암은 구역림프절(총간동맥주위(No.8)), 간십이지장인대(No.12), 췌장후면(No.13)을 절제하며 선택적으로 확대림프절(복강동맥(No.9)), 상장간막정맥(No.14), 대동맥주위(No.16) 절제를 고려한다.
권고등급	전문가 합의 권고(expert consensus)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

담관암은 수술적 절제술 후에도 5년 생존율이 20-30%에 지나지 않는다. 담관암의 림프절 전이는 주된 예후인자이나, 담관암 수술에서 적절한 림프절 절제 범위에 대한 확실한 근거는 아직 부족한 실정이다. 수술 후 재발 가능성을 낮추기 위한 노력 중 하나로 시도되는 것이 확대림프절절제술(extended lymphadenectomy)이다. NCCN 가이드라인에서 권고하는 구역림프절 절제 범위는 간십이지장인대(No. 12), 췌장후면림프절(No. 13a)이고 일본간담체외과학회는 이에 총간동맥주위림프절(No. 8)을 추가로 권고한다. 확대림프절절제술은 복강동맥(No. 9), 상장간막정맥(No. 14v), 대동맥주위림프절(No. 16) 절제를 포함한다. 이러한 확대림프절절제가 담관암 치료 성적에 어떠한 영향을 미치는지 알아보려고 한다.

## I 근거 요약

담관암 환자에서 림프절 절제 범위를 보고한 연구 중 총 2편을 분석하였다. 연구 유형은 각각 후향적 연구 3편, 환자-대조군 연구 1편이었다. 이들 연구는 모두 간문부담관암을 대상으로 하였으나 수술 적응증과 수술 방법 등 환자군과 치료 방법이 일관되지 않아 절제 범위에 따른 수술 결과를 분석하기는 어려웠다.

후향적 연구에서 대동맥주위림프절 전이가 있는 경우 구역림프절 전이만 있는 경우에 비해 생존율이 낮았으나 (5년 생존율 12.3% vs 14.7%,  $p=0.004$ )<sup>311</sup> 다변량 분석 시 대동맥주위림프절 전이 여부는 유의한 예후인자가 아니었고,<sup>312</sup> 대동맥주위림프절 절제를 시행한 경우 구역림프절 절제만 시행한 경우와 생존율이 유사했다(5년 생존율 12% vs 31%,  $p=0.135$ ).<sup>313</sup> 환자-대조군 연구<sup>314</sup>에서 확대림프절절제술(extended lymphadenectomy, No. 8, 9, 12, 13a, 14v, 16) 시행군의 생존율이 구역림프절절제술(regional lymphadenectomy, No. 8, 12, 13a) 시행군 보다 높았으나(R0 resection 후 중앙 생존 기간 33개월 vs 21개월,  $p=0.044$ ) propensity score matching 후에는 확대림프절절제술 시행군의 생존율 향상이 관찰되지 않았다. 수술 후 합병증 발생률은 양 군 간 차이가 없었다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 총 4편의 후향적 연구를 근거로 하였다. 후향적 연구들만을 포함하여 선택 비뿔림이 많고 종합적인 근거수준은 낮다. 또한 수술 적응증과 치료 방법 등이 다양하여 대상 환자군이 매우 이질적이었다.
2. 이득과 위해: 간외담관암 환자의 생존율에 대한 이득과 확대 절제로 인한 수술 합병증 및 수술 후 사망률 증가의 위해에 대한 근거 자료가 제한적이다.
3. 가치와 선호도: 확대림프절절제술은 고도의 술기가 필요하고 수술 시간이 증가하지만, 치료 성적 향상에 대한 근거가 부족하고 위해의 가능성이 있어 선호도가 높지 않다.
4. 자원 및 비용: 고도로 숙련된 외과 전문의가 필요하여 3차 대형병원에서 주로 시행하므로 접근성이 낮다. 수술 후 합병증 발생 시 입원 기간 증가로 인해 의료비가 증가할 수 있다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 확대림프절절제술은 생존율을 향상시킨다는 근거가 부족하고 합병증 발생 위험이 증가할 수 있으므로 간외담관암 절제 수술 시 통상적으로 확대림프절절제는 권고하지 않는다. 확대림프절 영역에 비대한 림프절이 보이는 경우와 같이 구역림프절 영역에 대한 림프절 절제만으로 수술을 종료하기 어려운 경우 제한적으로 확대림프절 절제술을 고려한다.
2. 극복 방안 및 제언: 확대림프절절제를 통한 근치성의 증대가 이론적으로는 타당하나 이에 대한 근거가 부족한 실정으로 향후 이에 대한 연구가 필요하다. 광범위한 림프절 전이가 의심되는 경우에 한하여 해당 부위에 대한 추가 절제를 시행하고, 동결절편(frozen section)을 활용하여 림프절 절제의 불필요한 확대를 피할 수 있을 것으로 여겨진다. 절제된 림프절의 종양 침윤 여부의 정확한 평가를 위해 장경 1 cm 이하의 림프절은 장경에 대해 직각으로 절반, 1 cm보다 큰 림프절은 장경에 대해 직각으로 2 mm 간격으로 절단하여 파라핀 블록을 제작하는 것을 추천한다.<sup>315, 316</sup>



권고 6-1	간문맥 침윤이 의심되는 경우 문맥 절제를 시행할 수 있다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

권고 6-2	간동맥 침윤이 의심되는 경우 선별된 환자에서 동맥 절제를 고려해 볼 수 있다.
권고등급	D. 권고 보류(Inconclusive)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

다른 악성 종양의 수술과 마찬가지로 간외담관암의 수술적 절제 시 종양의 완전 절제(R0 절제)가 수술 후 생존 기간을 늘리는 데 필수적이다. 하지만 간외담관암이 진행할 때 인접한 간문맥과 간동맥을 침윤하는 경우가 드물지 않게 발생하므로 종양의 완전 절제(R0 절제)에 어려움이 따르게 된다. 한동안 간문맥이나 간동맥을 침윤한 간외담관암은 수술적 절제의 금기로 여겨져 왔으나 수술 술기의 발달과 경험의 축적, 기구의 발달로 인해 점차 침윤된 혈관의 절제 및 재건과 함께 해당 간 구역의 절제를 동시에 시행하는 것이 가능해졌다. 진행된 간문부담관암에서 침윤된 간문맥(Portal vein resection; PVR) 또는 간동맥 절제(Hepatic artery resection; HAR)를 함께 시행하는 담관 절제가 시도되고 있기는 하나, 안전성과 종양학적 유용성에 대한 연구가 아직 많지 않으며, 이마저도 서로 상반된 결과를 보고하는 등 표준 술기가 적용되지 않은 게 현실이다. 이에 그간의 보고된 연구들을 바탕으로 간외담관암의 수술에서 간문맥/간동맥 절제를 시행하는 것이 유용한지 알아보하고자 한다.

## I 근거 요약

간문부담관암의 수술적 치료로서 주요 혈관(간문맥, 간동맥) 절제를 포함한 간 절제의 유용성에 대한 연구로 1편의 메타분석, 16편의 후향적 코호트 연구 자료를 참고하였으며, 전향적 무작위 배정 연구는 아직 보고된 바가 없다.

### 1) 간문맥 절제(Portal vein resection; PVR)

간외담관암을 수술할 때 간문맥 절제를 시행한 군(PVR(+))과 시행하지 않은 군(PVR(-))을 비교한 후향적 코호트 연구에서 (1) 수술 후 사망률은 간문맥 절제를 시행한 군에서 0-19%, 간문맥 절제를 시행하지 않은 군에서 0-16%로

간문맥 절제군에서 더 높다는 보고가 다수였으나<sup>317-325</sup> 오히려 간문맥 절제에서 더 낮은 사망률이 나타난 보고도 있었다.<sup>326-327</sup> 이들 연구를 종합하여 1,996명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서 평균 사망률은 간문맥 절제군에서 6.2%, 간문맥 절제를 하지 않은 군에서 4.0%로 간문맥 절제 시행 시 사망률이 증가하는 경향을 보였으나(OR 1.61, 95% CI [1.02-2.54], P=0.04) 그 차이는 크지 않았다.<sup>328</sup> (2) 수술 후 합병증은 일부의 연구에서 간문맥 절제군에서 그 발생이 증가하였으나<sup>323, 326</sup> 대부분의 연구에서 양 군 간 유의미한 차이를 보이지 않았으며,<sup>317-322, 324, 325, 327</sup> 2,189명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서도 간문맥 절제로 인한 합병증의 증가는 보이지 않았다(OR 1.03, 95% CI [0.74-1.42], P=0.88). 그러나 앞서 인용한 메타분석에서 간부전은 간문맥 절제군에서 더 많이 발생하는 것으로 나타났다(OR 1.60, 95% CI [1.19-2.16], P=0.002).<sup>328</sup> (3) 총 18편의 후향적 코호트 연구에서 생존율을 비교하였으며, 이 연구들을 분석한 메타 연구에서 3/5년 생존율은 간문맥 절제를 하지 않은 군보다 간문맥 절제를 시행한 군에서 의미 있는 감소를 보였다(3-year OS: OR 0.45, 95% CI [0.36-0.57], P<0.00001; 5-year OS: OR 0.52, 95% CI [0.35-0.76], P=0.0008).<sup>328</sup> 그러나 Lurje 등<sup>329</sup>의 연구에 따르면 간문맥 절제군에서는 간문맥 절제를 하지 않은 군보다 종양의 성장이 진행된 경우가 많았고(higher T-stage), 림프절 전이도 더 많이 나타났으며(higher N-stage) 이들은 모두 간외담관암의 악성 예후인자로 작용하는 것으로 나타났다. 이는 간문맥 절제군에서 보다 낮은 3/5년 생존율을 보이는 것은 간문맥 절제 시행 자체의 악영향이라기보다는 이미 더 높은 병기로 진행된 상태에서 수술이 시행되었기 때문에 생존율이 낮아졌다는 점을 시사한다고 볼 수 있다. 한편 문맥 침윤이 의심되었지만 간문맥 절제를 시행하지 않은 경우는 결과적으로 R1 또는 R2 절제로 귀결되므로 오히려 간문맥 절제군의 생존율의 비교는 간문맥 절제를 시행하지 않은 군보다는 R1, R2 절제 환자군과 하는 것이 타당할 수도 있다. 이에 대한 몇몇 연구에 의하면 간문맥 절제는 R1, R2 절제 환자군과 비교하여 유의미한 생존율 향상을 보였다.<sup>327, 330, 331</sup>

종합해 보면 간외담관암의 수술에서 간문맥 절제는 수술 후 사망률 증가를 일으킬 수 있지만, 합병증의 유의미한 증가는 보이지 않으며, 간문맥 절제를 시행하지 않아 불완전 절제가 이루어지는 경우에 비해서는 생존율 향상을 기대해 볼 수 있어 간문맥 절제의 시행을 권고할 만한 것으로 판단된다.

## 2) 간동맥 절제(Hepatic artery resection; HAR)

간동맥을 침윤한 간외담관암의 간동맥 절제 동반 시행에 대한 연구는 비교적 작은 모집단을 대상으로 한 후향적 코호트 연구만이 소수 보고되어 있다. 간외담관암의 수술 시 간동맥 절제를 시행한 군(HAR(+))과 시행하지 않은 군(HAR(-))을 비교해 보면 (1) 수술 후 사망률은 5편의 연구 모두에서 간동맥 절제군이 간동맥 절제를 하지 않은 군보다 훨씬 높게 나타났고,<sup>317-319, 323, 325</sup> 이들의 연구를 종합하여 1,206명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서도 역시 간동맥 절제군에서 훨씬 높은 사망률이 나타났다(OR 4.20, 95% CI [1.88-9.39], P=0.0005). (2) 수술 합병증은

3편의 후향적 연구에서<sup>319, 325, 332</sup> 간동맥 절제군이 간동맥 절제를 하지 않은 군보다 높게 나타났고, 2편의 연구에서는<sup>323, 333</sup> 간동맥 절제가 합병증의 발생을 높이지 않는 것으로 보고 하였다. 이들 연구를 종합하여 626명의 환자를 대상으로 한 메타분석에서는 양 군 간에 합병증 발생에 있어서 유의미한 차이를 보이지 않았다(OR 1.03, 95% CI [0.74-1.42], P=0.88)<sup>328</sup>. 그러나 간 기능 부전만을 살펴보면 간동맥 절제군에서 더 높은 빈도로 나타났다(OR 1.77, 95% CI [1.23-2.54], P=0.002).<sup>328</sup> (3) 생존율 분석에서 간동맥 절제를 하지 않은 군의 3-, 5년 생존율은 54.12%, 46.75%였지만 간동맥 절제군은 43.90%, 27.81%로 간동맥 절제군에서 생존율이 현저하게 감소했다(3-year OS: OR 0.55, 95% CI [0.41-0.74], P<0.0001; 5-year OS: OR 0.43, 95% CI [0.32-0.57], P<0.00001)<sup>328</sup>. 그러나 절제 조직에서 시행한 조직검사에서도 간동맥 절제군에서도 간동맥 절제를 하지 않은 군만큼의 R0 절제 성공률은 보이고 있어(OR 0.77, 95% CI [0.37-1.61], P=0.49) 간동맥 절제가 동맥 침윤을 의미 있게 절제해 내는 것으로 나타났다<sup>328</sup>. 결국 간동맥 절제군에서 생존율의 감소는 간동맥 절제에 따른 것이라 보기보다는 간동맥 절제군이 이미 더 진행된 병기의 환자에게 시행되었기 때문임을 고려해야 한다.

간동맥 절제는 수술 합병증은 증가시키지 않으나 수술 사망률의 현저한 증가를 일으킬 수 있어 수술 안전성은 떨어지는 것으로 보인다. 그러나 생존율을 향상에 대하여는 그 영향을 판단하기에 근거가 부족해 보인다. 따라서 간동맥 침윤이 의심되는 간외담관암은 개별 환자의 암 진행 상태 및 전반적인 신체 상태 등을 고려하여 선별된 환자만을 대상으로 간동맥 동반 절제를 고려해야 할 것으로 판단된다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 16편의 후향적 연구는 비교적 작은 규모의 연구이며 주요 혈관 침윤이 있는 환자만을 대상으로 한 연구는 1편도 없어 혈관 절제가 합병증, 사망, 생존율에 미치는 영향을 판단하기에는 근거가 부족하다. 또한 인용한 한편의 메타분석도 모든 기초 데이터가 후향적으로 수집되었다는 점, 연구 대상 및 수술 방법의 이질성 등으로 그 한계가 분명하다. 따라서 본 권고의 근거수준은 낮음으로 판단하였다.
2. 이득과 위해: 간외담관암의 문맥, 간동맥 침윤이 의심되는 경우 이들 혈관의 동반 절제를 통해 완전 절제의 가능성을 높임으로써 생존율 향상을 기대해 볼 수 있다. 그러나 혈관 절제 및 재건이라는 복잡한 술기로 인해 수술 후 합병증, 사망이라는 원치 않는 결과가 나타날 수 있다는 점을 고려해야 한다. 특히 수술 중 출혈의 증가 및 이에 따른 수혈량의 증가가 미치는 종양학적 영향, 혈관 절제의 과정 및 수술 후 생성된 혈전에 의한 허혈성 간 손상 등의 위해가 발생할 수 있다는 점을 고려해야 한다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 간외담관암은 비교적 긴 수술 시간과 숙련도를 요하는 수술이다. 이에 더하여 문맥 또는 간동맥을 절제하고 재건하는 것은 추가의 노력과 고도의 술기를 요하는 수술이다. 또한 이를 시행하고도 결과적으로 RO 절제연을 얻지 못하는 경우 오히려 수술 사망률을 증가시킬 가능성도 있다. 그러나 이들 주요 혈관의 동반 절제 경험이 축적되며 일부 긍정적인 결과들도 보고되는 추세다.
2. 극복 방안: 아직 제한된 수의 후향적 연구만이 진행되어 문맥, 간동맥의 절제로 인한 생존율 향상의 이점이 명확하지 않다. 또한 이미 보고된 연구들도 혈관 침윤이 있는 환자만을 대상으로 시행되기보다는 기관별로 시행된 간외담관암 환자 전체를 대상으로 하여 이들 술기 자체의 영향을 판단하기는 어려운 실정이다. 추후 문맥 또는 간동맥 침윤이 있는 환자들을 대상으로 한 전향적 무작위 배정 연구를 통해 이득과 손해를 밝힐 필요가 있다.

권고 7	수술 중 절제면의 동결절편 검사에서 CIS/High grade dysplasia 시 절제면 음성 확보를 위해 수술 범위 확대를 통한 추가절제는 권고되지 않는다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

간외담관암의 수술 전 평가에서 절제 범위가 결정된 후에 계획된 수술을 진행하게 된다. 그렇지만 간외담관암을 수술할 경우 수술 전 평가에서보다 암세포가 담도를 따라 microscopic 하게 침윤한 경우를 볼 수 있으며, 이 경우 수술 범위가 확대되거나 근치적 절제가 어려운 경우가 종종 있다. 간외담관암에서 근치적 절제(R0 절제)는 환자의 생존율에 중요한 인자로서, 외과의는 담관암의 외과적 치료에서 오직 R0 절제를 위하여 수술 전 평가와 수술 중 노력을 기울이게 된다.

근치적 절제를 목적으로 수술한 경우 절제연의 암세포 침윤 여부는 세 군으로 분류할 수 있다. 절제면에 암세포 침윤이 없는 경우(Negative for malignancy, R0 resection), 절제연에 carcinoma in situ (CIS)/ high grade dysplasia (HGD)인 경우(positive with carcinoma in situ or high grade dysplasia, R1cis resection), 절제연에 현미경적 암세포 침윤이 있는 경우(positive with invasive carcinoma, R1 resection). 수술 중 동결절편 검사를 통해 외과의는 절제연의 음성 여부, 암 침윤 여부를 확인한다. 그렇지만 수술 중 동결절편 검사의 정확도는 한계가 있다. 수술 중 동결절편 검사와 최종 병리학적 절제연의 불일치는 25%까지로 보고된다.<sup>334</sup> 나고야 대학의 경우는 정확도를 98.2%로 보고한다.<sup>335</sup> 그렇지만 수술 중 동결 절편 검사 외에는 수술 중에 절제연의 암세포 침윤을 확인할 다른 방법이 없다.

수술 중 동결절편 검사에서 CIS/HGD가 나온 경우 절제연 음성 확보를 위해 추가로 담관 절제를 시행하기도 하고, 간외담관의 절제연 확보가 어려운 경우에는 간 절제 또는 췌두부십이지장 절제를 시행하기도 한다. R1 절제의 경우 수술 범위를 확대하여 근치적 절제를 하더라도, 절제연에 CIS/HGD가 있는 경우 수술 후 재발 및 생존율에 어느 정도 영향을 미칠지 명확하지 않아 수술 범위를 확대하여 근치적 절제를 시행하는 것이 환자에게 이득일지에 대해 고민하지 않을 수 없다. 수술 범위의 확대는 수술의 난이도를 높이고, 수술 중 또는 수술 후의 합병증 발생과 연관이 있으므로 이득과 위해를 고려하여 수술 범위를 결정하게 된다. 따라서 절제연의 CIS/HGD가 환자의 생존에 유의미한 영향을 미치는지 아닌지가 중요할 것이다.

## I 근거 요약

후향적 연구를 통하여 결론적으로 R0가 시행된 환자군과 CIS/HGD, R1 절제로 나온 환자들의 생존율을 비교, 재발을 비교한 논문은 13편으로 확인되었다. 수술 중 절제면의 동결절편검사에서 CIS/HGD로 나온 경우 추가 절제를 시행한 군과 추가 절제를 시행하지 않은 환자군을 무작위 대조 연구한 논문은 없다. 기본적으로 R0 절제를 위한 절제술을 시행하고, 수술 중 동결절편검사에서 CIS/HGD로 나온 경우 추가 절제를 시행한 경우와 추가 절제를 시행하지 않은 경우를 포함하여 최종 조직검사 결과에서 R0 절제, R1cis, R1 절제가 나온 것을 후향적으로 비교한 연구 결과들이다.

수술 중 R0 절제를 위한 최종 목표를 가지고 수술한 환자들을 대상으로 한 후향적 연구들에서 최종 병리학적 결과에서 R0 절제군과 절제연에 CIS/HGD가 나온 환자의 생존율은 유의한 차이가 없는 것이 대부분이다. R1 절제군 (positive with invasive carcinoma)의 경우 생존율은 유의미하게 낮았다(표 5). 5년 생존율은 R0 절제군에서 32-78.7%, R1cis 절제군은 22.2-69%, R1 절제군은 12-34.9%로 나타났다(표 5). 일부 림프절 전이가 없거나 T2 이하의 비교적 조기의 담관암에서는 R0 절제군이 R1cis 절제군보다 생존율이 유의하게 높은 것으로 나타났다.<sup>336, 337</sup> 림프절 전이가 없는 환자군에서는 R0 절제군이 R1cis 절제군보다 통계적으로 유의미하게 나은 생존율을 보이고, 림프절 전이가 있는 경우 두 군 간의 유의미한 생존율의 차이는 없었다.<sup>336</sup> 림프절 전이가 없는 경우, R1cis에서 추가 절제로 절제연 음성이 확보되었을 때 생존율의 유의미한 향상이 있었다.<sup>336</sup> 또한 Tis-T2N0M0인 early stage 환자를 포함한 나고야 대학의 연구에서, 절제연의 CIS/HGD는 R0 절제군보다 낮은 생존율을 보여, early stage 담관암에서는 CIS/HGD보다 절제연 음성 확보를 통한 근치적 절제를 위한 노력이 더 필요할 것으로 보인다.<sup>337</sup> 그러나 다른 연구에서 T1, T2 환자군과 전체 환자군을 비교하였을 때 CIS/HGD 군과 R0 군의 생존율과 재발은 차이가 없었다.<sup>338</sup>

조기 담관암으로 판단되는 경우 환자의 상태, 수술 범위의 확대 정도를 고려하여 수술 범위의 확대를 통한 R0 절제가 환자의 생존율을 향상시킬 수 있으므로 적극적 수술이 필요할 수 있다. 그러나 이 경우에도 '조기 단계'의 간외담관암의 최종적 결정은 수술 후 조직검사만으로 확인할 수 있으므로, 수술 중 판단하기에는 한계가 있을 수 있다.

R0 절제가 이루어지는 것이 임상적으로 가장 효과적인 치료이나, CIS/HGD가 나왔을 때 추가 절제를 하는 것이 수술 범위의 지나친 확대를 요하는 경우가 있다. 추가 절제 시 수술 범위가 확대되거나 추가 절제를 할 수 없는 경우, 또는 환자의 연령, 일반적인 의학적 상태를 고려하여 추가적인 절제가 수술 후 합병증 및 치명률을 높일 수 있는 경우에는 권고되지 않는다. 간문부담관암의 수술적 절제에서 대량 간 절제술 및 미상엽 절제를 시행하는 도중

원위부 절제면의 확보를 위해 췌십이지장 절제술이 필요할 수 있고, 원위부담관암의 경우 췌십이지장 절제술 시행 도중 근위부 절제면의 확보를 위해 대량 간 절제술을 시행해야 하는 경우가 있다. 이 경우 수술 범위의 확대는 간췌십이지장 절제술(hepatopancreatoduodenectomy) (HPD)을 시행할 수밖에 없는 상황이 되는데 간췌십이지장 절제술은 시행 후 합병증 발생률이 높고, 치명률은 2.4-29.4%로 보고된다. 또한 다수 연구는 많은 환자 수가 아닌 15명에서 40명 이하의 환자를 비교적 긴 기간에 연구한 논문이므로 간췌십이지장 절제술의 대상이 되는 환자군이 많지 않음을 알 수 있다.<sup>339-343</sup> 그러므로 CIS/HGD의 경우 악성화 가능성 및 국소 재발 가능성이 있을 수 있음을 감안하더라도, 후향적 연구를 통해 나타난 결과를 보면 생존 및 재발에 R0 군과 유의미한 차이를 보이지 않았다. 따라서 최대 담관절제면(maximal bile duct margin)을 확보한 경우 추가 절제는 권고되지 않는다.

이 분석에 포함된 연구의 한계는 후향적 연구라는 점, 각 연구에서 HGD, CIS의 환자 수가 적다는 점, 그리고 수술 후 항암 방사선치료 등의 효과를 배제할 수 없다는 점 등이다. 그리고 모든 연구에서 R0 resection을 위해 최대한의 노력을 기울였고(추가 절제 또는 수술 범위의 확대), CIS/HGD가 나와도 추가 절제를 한 경우도 있다는 것을 고려하여야 한다.

간담체  
외과

표 5. 간외담관암의 절제면의 암 침윤 여부에 따른 생존율, 재발률을 연구한 후향적 연구

저자 (연도)	Study period	Total no	Cancer	R0	CIS/HGD	R1	R0 5Y SR (MST)	Rcis 5Y SR (MST)	R1 5Y SR (MST)	생존율 차이
Shin (2020) <sup>5</sup>	2001-2015	306	PHCC	217(71.0%)	18(5.8%)	71(23.2%)	34.5% (36m)	44.4% (41m)	21% (25m)	R0=R1cis >R1
Yasukawa (2021) <sup>3</sup>	1990-2019	121	diBD	92(76%)	15(12.4%)	14(11.6%)	49.5%	32.7%	19.7%	LN(-); R0>R1cis=R1  LN(-); R0=R1cis R1cis=R1 R0>R1 LN(+)
Park (2019) <sup>11</sup>	2008-2016	193	diBD	174(90.2%)	12(6.2%)	7(3.6%)	59.3%	59.5%	14.3%	R0=R1cis >R1
Yoo (2018) <sup>12</sup>	2001-2012	96	PHCC	59(61.4%)	6(6.3%)	31(32.3%)	33m	30m	21mos	R0=R1cis R1cis vs R1 P=0.050
Lee (2012) <sup>13</sup>	2000-2009	162	PHCC	119(73.5%)	6(3.7%)	37(22.8%)	R0 44.5%		R1 34.9%	R0=R1
Nakanishi (2010) <sup>14</sup>	1989-2007	125	EHBD	96(76.8%)	10(8.0%)	19(15.2%)	32% (38m)	48% (51m)	- (17mos)	R0=R1cis>R1
Sasaki (2007) <sup>15</sup>	1985-2005	128	EHBD	105(82%)	12(9.4%)	11(8.6%)	35.5% (992d)	22.2% (1097d)	- (373d)	R0=R1cis>R1
Wakai (2005) <sup>16</sup>	1988-2002	84	EHBD	64(76.2%)	11(13.1%)	9(10.7%)	46%	69%	-	R0=R1cis>R1

저자 (연도)	Study period	Total no	Cancer	R0	CIS/HGD	R1	R0 5Y SR (MST)	Rcis 5Y SR (MST)	R1 5Y SR (MST)	생존율 차이
Tsukahara (2017) <sup>4</sup>	1998-2013	172	EHBD(-Tis- 2NOM0)	148(86.0%)	18(10.5%)	6(3.5%)	78.7%	35.1% (4.4yr)	- (1.1yr)	RO>R1cis >R1
Han (2014) <sup>17</sup>	1995-2007	464	EHBD	340(73.3%)	39(8.4%)	85(18.3%)	44.5% (41m)	20.7% (29m)	12% (18m)	RO>R1cis>R1
Higuchi (2010) <sup>18</sup>	972-2006	256	EHBD	185(72.3%)	13(5.1%)	17(6.6%) R2 41(16.0%)	54.7%	52.4%	17.6%	RO=R1cis R1cis>R1
Kurahara (2017) <sup>19</sup>	2002-2014	100	EHBD	69(69%)	16(16%)	15(15%)				RO=R1cis R1cis>R1
Higuchi (2017) <sup>20</sup>	2004-2013	163	PHCC	113(69.3%)	22(13.5%)	28(17.2%)				RO=R1cis R1cis=R1 RO>R1

5YSR; 5-year survival rate

MST; median survival time

LN(-); lymph node negative patient group

LN(+); lymph node positive patient group

= ; survival rate ; not different significantly

> ; survival rate ; significantly different (RO>R1; survival rate of RO was significantly better than survival rate of R1)

PHCC; perihilar cholangiocarcinoma

EHBD; extrahepatic bile duct cancer

diBD; distal bile duct cancer

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 총 13편의 후향적 연구를 근거로 하였다. 무작위 대조 연구가 없고, 후향적으로 최종적으로 평가한 절제연에서 R0, CIS/HGD, R1을 비교한 연구이므로 근거수준은 낮음으로 판단한다. 즉 수술 중 동결절편검사서 CIS/HGD가 나온 경우 추가 절제를 시행한 경우와 그렇지 않은 경우를 포함하여 최종적으로 R0 절제, R1cis, R1일 경우를 비교하여, 후향적인 연구 결과를 바탕으로 R1cis의 생존율을 R0와 R1의 경우와 비교하여 권고안을 도출 하였다.
2. 이득과 위해: 소수 연구에서 최종적으로 절제연이 CIS/HGD로 확인된 환자들에서 림프절 전이가 없고, T2 이하의 조기 담관암에서는 절제연의 CIS/HGD가 수술 후 재발 및 생존율에 영향을 줄 수 있으므로, 조기 담관암으로 판단되는 경우 수술 범위 확대를 통한 추가 절제를 고려해 볼 수 있다. 그러나 진행 담관암의 경우 수술 범위의 확대는 수술 시간 연장, 수술 위험도 상승, 수술 후 합병증 발생과 연관될 수 있어 이득을 얻을 수 없다.
3. 가치와 선호도: 간문부담관암의 수술적 절제에서 주요 간 절제술 및 미상엽 절제를 시행하는 도중 원위부 절제면의 확보를 위해 췌십이지장 절제술이 필요할 수 있고, 원위부담관암의 경우 췌십이지장 절제술 시행 도중 근위부



절제면의 확보를 위해 주요 간 절제술을 시행해야 하는 경우가 있다. 이 경우 수술 범위의 확대는 간체십이지장 절제술(hepatopancreatoduodenectomy) (HPD)를 시행할 수밖에 없는 상황이 되는데, CIS/HGD의 경우에는 생존율의 차이가 없으므로 간체십이지장 절제술을 통한 치료 성적 향상의 가치가 없고, 많은 수술 시간과 노력을 요구하는 반면, 위해의 가능성이 크므로 선호도는 높지 않다.

4. 자원 및 비용: 추가 자원이나 비용에 대한 고려는 필요하지 않다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 간외담관암의 경우 나이, 수술 범위, 환자의 상태, 수술 중 실혈, 수술 중 수혈 등 여러 제반 상황을 고려하여 환자에게 합병증, 사망률을 높인다고 판단될 때 수술 범위의 확대는 환자에게 득이 되지 않는다. 그러나 환자의 상태가 수술 범위를 확대하는 것을 충분히 견딜 수 있는 상황이며, 수술 전 영상의학적 검사 및 수술 중 판단하에 조기 담관암으로 판단되는 경우 절제연의 CIS/HGD라도 추가 절제를 고려할 수 있다. 수술 중 동결절편검사의 부정확할 가능성은 배제할 수 없다. 최종 병리조직검사 결과에서 수술 중 동결절편검사와 결과가 달라질 수 있다.
2. 수술 범위 확대를 통한 추가 절제는 요하지 않지만, 각 환자의 상태, 암 진행 정도를 고려하여 외과의의 판단하에 수술 범위는 결정될 수 있다. 수술 중 동결절편검사가 현재로서는 수술 중 절제연의 암 침윤 여부를 확인할 수 있는 유일한 방법이다.

권고 8	원위부담관암에서 최소침습수술은 시행될 수 있다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

## I 개요

간외담관암은 위치에 따라 간문부담관암과 원위부담관암으로 분류되며 각각 수술 방법이 다르다. 원위부담관암에 대한 근치적 수술인 췌십이지장절제술(pancreaticoduodenectomy)과 간문부담관암에 대한 간문부담관 절제 및 간 절제에 대해 최소침습수술의 적용이 가능한지 조사하였다. 최소침습수술은 복강경 수술과 로봇 수술을 포함하였으며 개복과 최소침습수술을 비교한 연구를 검색하였고 수술 합병증과 담관암 생존율을 비교하여 평가하였다.

## I 근거 요약

원위부담관암의 근치적 치료는 췌십이지장 절제술이며 최소침습수술과 개복 수술을 비교한 무작위 배정 연구는 3편이 있었다.<sup>354-356</sup> PLOT trial (2017)에서는 32명의 복강경 수술과 개복 췌십이지장 절제술을 비교하였으며 복강경 그룹이 수술 부위 감염(Surgical Site Infection (SSI))이 더 적게 발생하였고 재원 기간이 짧았으나 그 외의 다른 합병증에 대해서는 차이가 없었다. PADULAP trial (2018)에서도 32명의 복강경 수술군과 29명의 개복 췌십이지장 절제술군을 비교하였으며 복강경이 수술 후 Clavien-Dindo 3 이상의 합병증이 더 적고 재수술 빈도와 재원 일수가 더 짧았다. LEOPARD2 trial (2019)에서는 50명의 복강경 수술 그룹과 49명의 개복 수술 그룹을 비교하였으며 크기가 큰 드레싱을 이용하여 환자의 복부를 덮어 대상 환자에게 눈가림 방법을 시도하였다. 그리고 복강경이 수술 소요 시간은 더 길었으나 유미 누출(chylous leakage), 수술 부위 감염(SSI) 등의 항목에서 더 나은 결과가 확인되었음을 보고하였다. 또한 수술 후 합병증으로 인한 사망이 복강경군에서 10%, 개복군에서 2%로 차이를 보였으나 통계적 유의성은 없었다.

무작위 배정 연구 3편으로 메타분석을 시행한 결과에서는 수술 사망률, 클라비엔 빈도 3 이상의 합병증 발생, 재원 기간, 췌장루, 위 배출 지연, 출혈, 담즙 누출, 재수술, 그리고 재입원 비율에서 차이가 없었다.<sup>357</sup> 다만 3편 모두 10명 이내의 적은 수의 원위부담관암 환자를 포함하고 있으며, 종양학적 측면에서 중요한 장기추적관찰 결과는 아직 보고되지 않았다.

최소침습 췌십이지장 절제술과 개복 수술의 장기추적관찰 결과를 비교한 메타분석 연구는 2건의 무작위 배정 연구와 29건의 코호트 연구를 포함하여 58,622명(개복 49,875건, 최소침습 8,716건)의 자료를 비교한 연구가 있었다.<sup>358</sup> 그 결과 3년과 5년 무병생존율과 전체생존율에 대한 최소침습수술의 위험비가 더 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 수술 후 합병증 발생을 비교한 다른 메타분석 연구에서도 두 군 간의 합병증 발생 빈도는 차이가 없었고, 최소침습수술군이 출혈이 더 적고 재원 기간이 짧았다.<sup>359</sup>

팽대부주위암이 아닌 원위부담관암을 따로 구분하여 최소침습 췌십이지장 절제술과 개복 수술을 비교한 연구는 Kim 등이 2021년 보고한 연구가 1건 있으며 성향점수매칭을 이용하여 91명의 복강경 수술군과 335명의 개복 수술군의 추적관찰 결과를 비교하였다.<sup>360</sup> 그 결과 수술 후 추정 출혈량은 최소침습수술군이 더 적었고, 재원 기간은 더 짧았으며, 암 재발 등의 장기추적 예후에도 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 다만 다른 연구 결과와 마찬가지로 수술 소요 시간은 더 오래 걸렸다.

원위부담관암에 대해 최소침습 췌십이지장 절제술은 시행될 수 있다고 보고되고 있다. 하지만 간문맥 등 주요 혈관을 침범한 경우, 수술 전 보조 항암화학요법이나 방사선치료를 시행한 경우, 비만인 경우 등은 비교 연구에서 제외되었으므로 모든 환자에서 최소침습수술을 시행하기보다는 적합한 경우를 선별하여 진행해야 한다.<sup>354-356, 361</sup> 또한 최소침습수술은 집도의의 숙련도가 중요하며 이에 대한 기준은 아직 없으나 문헌에서는 연간 20례 이상의 췌십이지장 절제술을 하는 기관에서 시행할 것을 권장하고 있다.<sup>354, 358</sup>

간문부담관암에 대한 최소침습수술과 개복 수술을 비교한 무작위 배정 연구는 없었다. 후향적 비교 연구가 보고되고 있으나 아직 권고등급을 결정할 만한 근거가 부족하다. 간문부담관암에 대해 최소침습수술과 개복 수술 결과를 비교한 메타분석 또한 모두 후향적 연구를 바탕으로 한 연구였다.<sup>362</sup> 그리고 포함된 9건의 연구 중에서 8건이 중국에서 보고한 연구이고, 1건을 제외하면 최소침습수술 건수가 20건 미만으로 규모가 작았으며, 종양학적 결과를 비교하기 위해 필요한 암 재발 및 장기추적관찰 결과가 없었다.<sup>362-372</sup> 따라서 위원회에서 논의한 결과 간문부담관암에 대해 최소침습수술을 시행할 수 있는지에 대해 결론을 내리기 위한 근거가 부족하다고 판단되어 권고 보류로 결정하였다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 최소침습 췌십이지장 절제술의 수술 관련 합병증 및 단기 치료 성적을 비교하는 데에는 원위부담관암 뿐만 아니라 췌두부암, 팽대부암, 십이지장암등의 다른 질환이 함께 포함되더라도 연구의 근거수준이 높은 체계화된 연구인 경우 근거로 채택하였다. 췌십이지장 절제술에 대한 무작위 배정 연구는 3편이 있으므로 근거수준이 보통

이상이다. 하지만 원위부담관암뿐만 아니라 췌두부암, 팽대부암 등을 포함하고 있으며, 장기추적관찰 결과가 없기 때문에 제한점이 있다. 무작위배정연구 외에도 원위부담관암에 대한 최소침습수술과 개복 수술을 비교한 성향 점수매칭 연구와 메타분석 연구가 있으므로 근거수준은 보통이다.

2. 이득과 위해: Leopard-2 임상시험의 경우 복강경 수술군에서 합병증 및 사망이 더 많아 연구가 도중에 중단되기도 하였으나 그 외의 나머지 연구에서는 복강경 수술과 개복 수술 간의 수술 합병증 및 사망에 있어서 차이가 없거나 복강경이 더 나은 결과를 보고하였다. 그러나 모든 연구에서 공통적으로 연간 10건에서 25건 이상의 췌십이지장 절제술 경험이 있는 숙련된 의사 집단에서 시행한 연구 결과이므로 원위부담관암에 대한 최소침습수술은 충분히 숙련된 의사에 의해 시행되어야 한다.
3. 자원 및 비용: 대한민국은 간담체외과 의사의 수가 다른 나라에 비해 적다. 최소침습수술과 관련하여 의사의 피로도에 대한 연구가 필요하다.<sup>373</sup>

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 원위부담관암에서 무작위 배정 연구를 통해 안전성이 보고되었으나 간문맥을 침범한 경우, 절제면에 침윤암 양성인 경우 등 다양한 상황이 있을 수 있어 아직 모든 케이스에 시행하기보다는 적절한 적응증을 정할 필요가 있다. 또한 최소침습수술은 개복 수술에 비해 집도의의 숙련도가 더 크게 작용하므로 최소 침습수술을 시행하기 위한 외과의사의 훈련이 필요하고 일정 수준 이상의 숙련도가 뒷받침되어야 한다.
2. 극복 방안: 최소침습수술은 외과의사의 숙련도가 중요하다. 이를 위해서는 병원 수련뿐만 아니라 학회 및 연구회 차원에서 체계적인 교육이 필요하다. 우리나라에서는 췌장외과학회, 최소침습췌장수술연구회 등을 통해 최소침습 췌장 수술에 대한 교육 및 학술 교류를 활발히 하고 있으며 최소침습 췌십이지장 절제술에 대한 다기관 무작위 배정 연구를 수행 중이다.

권고 9	영상 검사와 종양표지자 검사를 3-6개월마다 최소 5년간 시행한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	IV. 매우 낮음(very Low)

## I 개요

간외담관암의 절제술 후 재발은 병기나 그 병리학적 특성에 영향을 받게 된다. 수술 후 환자의 예후에 영향을 미치는 인자로는 R0 절제, 림프절 전이 여부, 신경주위조직 침습(perineural invasion), 혈관 절제 여부, T stage (AJCC) 등이 있다.<sup>374-377</sup>

절제술 후 재발은 60-80%의 환자에서 발생하며, 특히 수술 후 2년 내의 재발이 흔하다.<sup>378, 379</sup> 따라서 수술 후 환자는 추적관찰을 요한다. 수술 후 항암치료 등의 보조 항암요법(adjuvant therapy)을 받는 환자는 그에 따른 추적관찰을 시행하게 된다. 간외담관암으로 수술적 절제를 받은 후 추적관찰은 필수적이다. 그러나 경험적으로 시행되고 있으며, 추적관찰 시 필요한 검사, 적절한 추적관찰 기간에 관한 비교 연구 또는 근거가 되는 연구는 없다.

## I 근거 요약

간외담관암의 수술적 절제 이후 적절한 감시 기간, 영상의학적 방법에 대한 근거가 되는 연구는 없다. 즉, 얼마 간격으로 어떤 영상의학적 방법이 가장 좋은가에 대한 비교 연구나 후향적 연구, 무작위 대조 연구는 없다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인<sup>380</sup>에 따르면 수술 후 2년간 3-6개월 간격으로, 이후 5년 동안 6-12개월 간격으로 영상의학 검사를 시행할 수 있다고 권고한다. CT와 종양표지자 검사를 기본적으로 시행하고, 흉부 CT를 시행할 수 있으며, 필요시 MRI 또는 PET scan 검사를 시행하는데 재발 또는 암의 진행이 확인되거나 의심되는 경우 그에 따른 영상의학적 검사를 시행하기를 권고한다. PET 검사는 수술 전 병기 설정 단계 뿐만 아니라 수술 후 추적관찰에서도 잠재적인 전이성 병변(occult metastatic disease), 재발암의 확인에 도움을 줄 수 있으므로 필요시 시행하도록 한다.<sup>381, 382</sup> 담관암의 진단에 종양표지자(CEA, CA19-9 등) 검사가 유용하므로 추적관찰에서도 종양표지자 검사를 시행한다.

European Society for Medical Oncology (ESMO) 가이드라인에 따르면 간외담관암 수술 후 2년 동안은 3개월 간격으로 내원하여 임상적 진찰, 종양표지자 검사를 포함한 혈액 검사, 복부, 흉부 CT를 시행하기를 권고한다. 이후

정기적 추적관찰은 6개월 간격으로 시행할 수 있으며 경우에 따라 일 년에 한 번 시행할 수도 있고, 이는 5년간 시행하도록 한다.<sup>383</sup> 추적관찰 기간은 환자의 병기에 따라 달라질 수 있으며, 가이드라인을 종합하여 보면 3-6개월 간격으로 시행하게 되고, 환자의 병기에 따라 다르게 적용할 수 있을 것이다. 또한 재발 초기에 영상의학적 검사에서 뚜렷하지 않은 경우 추적관찰 기간을 더 짧게 둘 수도 있을 것이다.<sup>383</sup>

재발이 의심되는 경우, PET-18FDG, MRI, MRCP, contrastenhanced US (CEUS), EUS, 의심되는 부위의 조직 검사를 시행하여 재발을 확인할 수 있다.<sup>378, 379</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 간외담관암의 수술적 절제 후의 추적검사에 관한 근거가 되는 연구는 없다. 그리하여 전문가 권고, NCCN 가이드라인, ESMO 가이드라인이 제시한 것을 참고로 하였으므로 근거수준은 매우 낮음으로 판단한다.
2. 이득과 위해: 간외담관암은 수술적 절제 후 재발이 높으므로, 추적검사가 필요하며 이 경우 CT와 종양표지자 검사(CEA, CA19-9 등)를 기본적으로 시행하고, 필요시 MRI 또는 PET 검사를 시행하는데, 적절한 추적검사를 통하여 재발을 발견하고 치료의 기회를 얻는 이득이 있다. 수술 후 추적관찰은 필수적이다.
3. 가치와 선호도: 환자의 상태, 담관암의 병기 등에 따라 환자와 상의하여 추적검사 주기를 결정하며, 수술 후 변화 (postoperative change)와 재발 사이의 변별이 어려운 경우 검사 주기를 단축하거나 다른 영상의학적 검사를 시행할 수 있다. 종양표지자 검사(CEA, CA19-9 등)를 시행할 수 있다.
4. 자원 및 비용: 추가 검사 시행에 따라 비용이 추가된다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 추적관찰 중 재발과 수술 후 변화 또는 염증이 구분되지 않거나, 재발 초기에 영상의학적 검사에서 재발의 확인이 어려울 수 있다.
2. 극복 방안: 이 경우 추적관찰 기간을 단축하여 확인하거나 다른 영상의학적 검사를 통하여 확인할 수 있다.

## [ 병리와 ]

<b>권고 1</b>	간외담관암 수술 시 담관의 절제면에 대한 동결절편검사 병리조직학적 진단 보고 내용은 아래와 같이 기술한다. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negative (No tumor in this specimen)/ Low-grade dysplasia (BillIN-1 or 2)</li> <li>▪ Atypical cell present or indefinite for neoplastic lesion (clinical correlation is recommended)</li> <li>▪ High-grade dysplasia (BillIN-3)</li> <li>▪ Positive (Invasive carcinoma)</li> </ul>
<b>권고등급</b>	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
<b>근거수준</b>	III. 낮음(low)

### I 개요

간외담관암 수술 시 담관의 절제면(resection margin)에 대하여 동결절편검사(frozen section)를 시행하고, 이후 제작된 파라핀 영구절편(permanent section)의 진단과 비교한 연구에 따르면 9-32% 에서 진단 불일치가 발생하는 것으로 보고되었다.<sup>384-386</sup> 이는 동결절편검사 과정에서 담관 상피세포가 탈락되거나 조직이 겹치거나 접혀서 전체 담관내 상피층을 관찰하기 어려운 경우가 적지 않기 때문이다. 다른 소화기 장기의 점막층과 달리 담관 상피층은 한 층의 상피세포로 구성되어 있고 수술 전 스텐트나 카테터 삽입 등의 시술 행위로 인해 염증이 동반되어 소실되는 경우가 많다. 또한, 동결절편 제작 과정의 급속 냉각 과정이 세포핵에 동결 변형을 유발하여 세포 이형성이 심해지는 것도 동결절편 판독을 어렵게 하는 요소이다. 동결절편검사에서 담관의 절제면 진단이 저등급 이형성(low-grade dysplasia; biliary intraepithelial neoplasia-1 and -2)으로 진단된 경우와 악성 진단이 불명확한 경우(indefinite for neoplastic lesion)로 진단된 증례들은 음성으로 진단된 증례들과 비교하여 생존율에 차이를 보이지 않았으며, 이 병변들을 모두 음성으로 평가하는 경우 동결절편-영구절편 진단 일치도가 95%로 상승하였다.<sup>385</sup> 담관의 절제면이 침윤성 암종이 확인되는 양성으로 진단된 경우는 통계적으로 유의하게 생존율이 낮아지고 재발률이 증가하였으며, 점막하층(submucosal layer)의 침윤성 암종(invasive carcinoma) 유무가 사망과 재발의 가장 중요한 인자로 밝혀졌다.<sup>387</sup> 동결절편에서 담관 절제면에 고등급 이형성(high grade dysplasia; biliary intraepithelial neoplasia-3; carcinoma in situ)이 있는 경우에는 재발률과 사망률이 침윤성 암종이 있는 경우보다는 낮고 음성 또는 저등급 이형성으로 보고된 경우보다는 높은 것으로 보고되었다.<sup>384, 388-391</sup> 또한 다수의 연구에서 R0 절제한 경우에 담관

절제면의 고등급 이형성의 존재 여부는 재발률에 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았음을 보고하였다.<sup>386, 390, 391</sup> 따라서 동결절편에서 담관 절제면이 양성인 경우 추가 절제하여 R0 절제가 되는 것이 생존율을 높이고 재발률을 낮추는 데 도움이 되지만, 고등급 이형성이 있는 경우 추가적인 절제가 환자에게 이득이 있는지에 대해서는 근거가 부족하다.

그러므로 동결절편 진단을 다음과 같은 네 가지 항목으로 나누어 보고하여 임상 의사에게 적절한 정보를 제공하고 수술장 상황에서 가능하다면 충분한 절제면을 확보할 수 있게 하도록 권고한다; (1) Negative (no tumor in this specimen)/Low-grade dysplasia (BillIN-1 or 2) (2) Atypical cell present or indefinite for neoplastic lesion (clinical correlation is recommended) (3) High-grade dysplasia (BillIN-3) (4) Positive (invasive carcinoma). (1) Negative/Low grade dysplasia는 추가 절제가 필요 없고, (4) Positive는 추가 절제가 필요하며, (2) Atypical cell present 및 (3) High grade dysplasia는 추가 절제를 권고하지 않는다.



## I 간외담관암 수술 검체의 육안 검사 방법은?

### 1) 간외담관 절제술(extrahepatic bile duct resection) 검체의 육안 검사 방법

권고등급 B. 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준 III. 낮음(low)

종양의 위치에 따라 총담관(common bile duct) 단독 또는 총담관, 총간관(common hepatic duct), 담낭관(cystic duct) 및 담낭(gallbladder)을 포함할 수 있다. 간에서 나오는 좌우간내담관이 합쳐진 총간관으로 담낭관이 합류하면 총담관이 되며 아래 방향으로 주행하여 췌장실질을 지나 췌담관과 함께 바터씨 팽대부에서 십이지장으로 개구한다. 간외담관 주변은 연부조직으로 둘러싸여 있으며, 원위부 총담관은 췌장실질에 둘러싸인다. 따라서 간외담관 절제술 검체는 간문부 아래에서 췌장실질 근위부까지 포함할 수 있다.

수술적 절제면은 담관 근위부와 원위부 절제면 및 담관이 연부조직에서 박리된 주변 절제면(radial/circumferential margin)을 포함한다.

수술 검체의 담관 근위부 또는 원위부를 확인하고, 담관의 종축을 따라 절개하여 담관에서 육안 병변을 확인한다. 담낭 및 담낭관을 포함하는 경우 담낭관의 주행 방향이 아래를 향하도록 하여 방향을 잡을 수 있으나, 총담관만 부분 절제된 경우 근위부와 원위부를 확인하기 어려운데 이런 경우 수술장에서 표시된 수술실 등으로 구성된 표식을 참고한다. 종양의 위치를 확인하고 종양의 크기와 절제면과의 안전거리를 측정한다. 종양의 크기는 2.0x2.0 cm와 같은 형식으로 기록하고 절제면과의 안전거리도 cm 단위로 기술한다. 포르말린 고정전 총담관 주변과 담낭관 연부 조직에서 림프절을 육안 검사를 통해 최대한 확보한다. 24시간 포르말린 고정 후 담관 종축을 따라 평행하게 일정한 간격으로 연속적인 절편(serial longitudinal sections)을 만들고, 근위부와 원위부 절제면을 모두 포함하여 슬라이드 절편을 제작한다. 담관 종축을 따라 평행한 절편(longitudinal section)을 우선시하나 담관 횡축에 따른 절편(cross section)도 가능하다. 어느 방향의 절편이든 모든 종양의 연속적 단면이 포함되어야 하며 가급적 인접 정상 상피가 포함되도록 절편을 제작하도록 한다.



그림 2. 간외담관절제술 검체의 육안 소견 및 육안 검사 예시

## 2) 췌십이지장 절제술(pancreoduodenectomy) 검체의 육안 검사 방법

권고등급 B. 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준 III. 낮음(low)

원위부담관암의 경우 췌십이지장 절제술을 시행하며, 췌십이지장 절제술 검체는 총담관, 췌장, 십이지장 및 공장의 일부를 포함한다. 종양의 위치가 더 근위부에 위치하는 경우 총간관, 담낭관 및 담낭을 포함할 수 있고, 췌십이지장 절제술을 시행한 검체는 위장의 원위부도 일부 포함한다. 원위부 총담관은 췌장실질에 의해 둘러싸여 있고, 췌장실질 근위부 간외담관, 담낭관, 총간관 주변은 연부조직으로 둘러싸여 있으며 이 연부조직에서 림프절이 관찰된다. 췌장의 앞면은 통상적으로 매끈하고 볼록하며, 뒷면은 평편하고 지방 조직으로 덮여 있다. 앞면의 외측으로 superior mesenteric vein (SMV)/portal vein (PV)으로 인해 형성된 고랑(SMV/PV groove)이 있으며, 고랑의 외측은 SMA와 맞닿아 있고 후복막 연부조직에서 박리되는 후복막 절제면이 위치한다.

절제면은 담관 근위부 절제면, 췌장목 절제면, 췌장 SMV/PV 고랑, 후복막 절제면, 근위부 및 원위부 위장관 절제면이 포함된다.

췌십이지장 절제술 검체의 육안 검사 방법은 십이지장을 종축을 따라 절개하고, 바터씨 팽대부에서 총담관의 종축을 따라 절개하여 총담관내 병변을 확인한다. 종양의 위치를 확인하고 종양의 크기와 절제면과의 안전거리를 측정한다. 포르말린 고정 전 총담관 주변과 담낭관 연부조직에서 림프절을 육안 검사를 통해 최대한 확보한다. 24시간 포르말린 고정 후 담관 종축을 따라 평행하게 일정한 간격으로 연속적인 절편(serial longitudinal sections)을 만들고, 각 절편에 대하여 절제면에서부터 바터씨 팽대부까지 모두 포함하여 연속된 슬라이드 절편을 제작한다. 담관 종축을 따라 평행한 절편(longitudinal section)을 우선시하나 담관 횡축에 따른 절편(cross section)도 가능하다. 어느 방향이든 모든 종양의 연속적 단면이 포함되어야 하며 가급적 인접 정상 점막 부분이 포함되도록 절편을 제작하도록 한다.



그림 3. 췌십이지장 절제술 검체의 육안 소견 및 육안 검사 예시

### 3) 간문부담관암 검체의 육안 검사 방법

권고등급 B. 조건부 권고(conditional recommendation)

근거수준 III. 낮음(low)

간문부담관암의 침윤 범위에 따라 다양한 종류의 간 절제와 함께 간외담관 절제술이 시행한다(caudate lobectomy, central lobectomy, right or left hemihepatectomy, right or left hepatectomy with bile duct resection 등). 종양이 침범된 방향의 간내 담관을 포함하는 간실질과 이와 이어지는 간외담관이 함께 절제된다(En bloc resection).

검체에는 절제된 간과 간외담관이 포함되는데, 간문부 주변과 간외담관은 연부조직으로 둘러싸여 있다. 임상적으로 간문맥 또는 간동맥의 침범이 의심되어 이를 함께 절제하는 경우 검체의 간문부에서 구조물을 확인할 수 있으며, 이에 대한 평가를 육안 검사에 포함한다.

절제면은 간실질 절제면, 담관 원위부 절제면 그리고 절제한 간의 반대쪽 간실질과 이어지는 담관 근위부 절제면이 포함된다.

간문부담관암 검체의 육안 검사 방법은 간문부에서 이어지는 담관의 근위부와 원위부 방향을 잡아 확인하고, 담관을 종축을 따라 절개하여 종양의 위치를 육안으로 확인한다. 간문부에서 간실질로 이어지는 오른쪽 또는 왼쪽 간관의 개구부를 확인한 뒤 탐색자(probe)를 삽입하고 원위부 간외담관 절제면에서 근위부 담관 절제면으로 이어지는 종축 방향에 평행하게 절제한다. 단면에서 종양의 크기와 종양이 침범한 담관의 종류(horizontal extension), 종양이 주변으로 침윤한 구조물의 범위(vertical extension)를 확인한 뒤 각 절제면과의 안전거리를 측정한다. 24시간 포르말린 고정 후 종축으로 평행한 연속적인 절편을 만들고, 전체 절편에 대하여 절제면부터 간내 담관까지 모두 포함하도록 연속된 슬라이드 절편을 제작한다. 임상적으로 간문맥 또는 간동맥 등의 혈관 구조에 따로 표시하여 육안 검사를 의뢰한 경우에는 병리조직학적 평가가 가능하도록 종양과의 관계 및 각 구조물의 절제면을 확인할 수 있는 절편을 추가로 제작한다.



그림 4. 간문부담관암 검체의 육안 소견 및 육안 검사 예시

## I 간외담관암 수술 검체의 병리진단 시 포함하여야 할 필수적인 내용은?

권고등급 A. 강한 권고(strong recommendation)

근거수준 I. 높음(high)

### 1) 간외담관암의 병기(권고)

간외담관암의 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8판의 TNM 분류에 따라 보고한다.<sup>392</sup> T 분류는 종양의 침윤 깊이, N 분류는 림프절 전이 숫자, M 분류는 원격전이 여부에 따라 판정한다.

#### 가) 종양의 침윤 깊이 평가(T stage)

종양의 병기는 아래와 같이 정의하며, 종양의 침윤 깊이에 따라 T 병기(pT stage)가 결정된다. 종양의 침윤 깊이는 인접한 정상 상피, 상피내 종양 혹은 담도 이형성의 기저판에서부터 가장 깊이 침윤한 종양세포까지의 수직 거리를 cm 단위로 측정한다.<sup>393</sup> 종양으로 인한 심한 왜곡으로 인접한 정상 상피 혹은 상피내 종양/담도 이형성 등을 관찰하기 힘든 경우에는 주변 담관벽의 모양을 기준으로 가장 깊이 침윤한 종양세포까지의 거리를 측정한다. 침윤 깊이는 슬라이드에서 측정하는 것이 정확하며, 섬유화를 동반한 경우에는 육안적으로 확인한 가장 깊은 대표 단면과 실제 가장 깊이 침윤한 종양이 관찰되는 슬라이드와 차이가 생길 수 있다. 따라서 연속 절편에서 종양이 모두 포함된 연속적인 슬라이드를 제작하여 종양의 크기와 깊이를 재는 것이 가장 정확하다. 따라서 종양의 모든 연속 절편 슬라이드에서 종양 침윤 깊이를 측정하는 것이 중요하며 측정 치중 최댓값을 선택하여 T 분류에 반영한다. 담관 내강으로 돌출된 종양의 경우에도 인접 정상 상피, 상피내 종양, 혹은 상피 이형성 등의 기저판을 기준으로 최대 침윤 깊이를 수직으로 측정하여야 한다.

- pTX: 원발성 종양을 평가할 수 없는 경우(Primary tumor cannot be assessed)
- pTis: 상피내 종양/고등급 이형성 등이 확인된 경우(Carcinoma in situ/high-grade dysplasia)
- pT1: 종양의 침윤 깊이가 0.5 cm 미만인 경우(Tumor invades the bile duct wall with a depth less than 0.5 cm)
- pT2: 종양의 침윤 깊이가 0.5-1.2 cm 사이인 경우(Tumor invades the bile duct wall with a depth of 0.5-1.2 cm)
- pT3: 종양의 침윤 깊이가 1.2 cm 초과한 경우(Tumor invades the bile duct wall with a depth greater than 1.2 cm)
- pT4: 종양이 복강동맥, 상장간동맥 그리고/또는 총간동맥을 침윤한 경우(Tumor involves the celiac axis, superior mesenteric artery, and/or common hepatic artery)

#### 나) 림프절 전이 평가(N stage)

림프절 전이는 주변 림프절을 평가하여 아래와 같이 정의되며, 전이된 림프절의 개수를 기준으로 결정된다. 담관 주변 연부조직에서 충분한 육안 검색을 통해 적절한 림프절 개수를 최대한 확보하는 것이 중요하다. 담관암 진단에서 권고하는 최소 림프절의 개수가 확립되지 않았으나 소화기 종양에서 통상적으로 12개 이하의 림프절이 검사되면 N 병기 판정에서 저평가될 가능성이 있다. 림프절의 수가 충분하지 않은 경우 추가적인 육안 검사를 통해 더 많은 림프절을 찾는 노력이 필요할 수 있다.

- pNX: 림프절을 평가할 수 없는 경우(Regional lymph nodes cannot be assessed)
- pN0: 전이가 없는 경우(No regional lymph node metastasis)
- pN1: 1-3개의 림프절에 전이된 경우(Metastasis in one to three regional lymph nodes)
- pN2: 4개 이상의 림프절에 전이된 경우(Metastasis in four or more regional lymph node)

#### 다) 전이 여부 평가(M stage)

원격전이 여부에 따라 아래와 같이 정의되며, 전이가 있는 경우 구체적인 전이 위치를 기술한다. 원격전이는 병리 조직학적으로 확인되는 경우보다는 임상소견에서 확인해야 하는 경우가 많아 임상병력과 영상 검사 소견 등을 참고해야 한다.

- pM0: 원격전이가 없는 경우(No distant metastasis)
- pM1: 원격전이가 없는 경우(Distant metastasis)

### 2) 간문부담관암의 병기(권고)

간문부담관암의 병기는 AJCC (American Joint Committee on Cancer) 8판의 TNM 병기에 따라 보고한다.<sup>392</sup> T 병기는 종양의 침범 범위, N 병기는 림프절 전이 숫자, M 병기는 원격전이 여부에 따라 판정한다.

#### 가) 종양의 침범 범위 평가(T stage)

종양의 병기는 아래와 같이 정의되며, 종양이 인접한 구조물을 침범한 정도에 따라 T 병기(pT stage)가 결정된다.<sup>393</sup> 담관을 넘어 주변 지방조직, 간실질, 주요 혈관 구조를 침범했는지 확인하여야 하고, 이를 위해서는 종양의 대부분을 연속적인 절편으로 제작하여 슬라이드로 확인하는 것이 정확한 진단에 도움이 된다.

- pTX: 원발성 종양을 평가할 수 없는 경우(Primary tumor cannot be assessed)

- pTis: 상피내 종양/고등급 이형성 등이 확인된 경우(Carcinoma in situ/high-grade dysplasia)
- pT1: 종양이 담관에 국한된 경우(Tumor confined to the bile duct, with extension up to the muscle layer or fibrous tissue)
- pT2: 종양이 담관을 넘어 주변 지방조직이나 간실질을 침범한 경우(Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue, or tumor invades adjacent hepatic parenchyma)
  - pT2a: 종양이 담관을 넘어 주변 지방조직을 침범한 경우(Tumor invades beyond the wall of the bile duct to surrounding adipose tissue)
  - pT2b: 종양이 간실질을 침범한 경우(Tumor invades adjacent hepatic parenchyma)
- pT3: 종양이 간문맥 또는 간동맥의 한쪽 분지를 침범한 경우(Tumor invades unilateral branches of the portal vein or hepatic artery)
- pT4: 종양이 주요 간문맥이나 주요 간 간문맥을 침범한 경우, 또는 간문맥이나 간동맥의 양쪽 분지를 모두 침범한 경우, 또는 Bismuth-Corlette 분류의 Type III에서 반대편 간문맥이나 간동맥을 침범한 경우(Tumor invades the main portal vein or its branches bilaterally, or the common hepatic artery; or unilateral second-order biliary radicals with contralateral portal vein or hepatic artery involvement)

#### 나) 림프절 전이 평가(N stage)

림프절 전이는 주변 림프절을 평가하여 아래와 같이 정의되며, 전이된 림프절의 개수를 기준으로 결정된다. 담관 주변 연부조직에서 충분한 육안 검색을 통해 적절한 림프절 개수를 최대한 확보하는 것이 중요하다. 담관암 진단에서 권고하는 최소 림프절 개수가 확립되지 않았으나 소화기 종양에서 통상적으로 12개 이하의 림프절이 검사되면 N 병기 평가가 저평가될 가능성이 있다. 림프절 수가 충분하지 않은 경우 추가적인 육안 검사를 통해 더 많은 림프절을 찾는 노력이 필요할 수 있다.

- pNX: 림프절을 평가할 수 없는 경우(Regional lymph nodes cannot be assessed)
- pN0: 전이가 없는 경우(No regional lymph node metastasis)
- pN1: 1-3개의 림프절에 전이된 경우(Metastasis in one to three regional lymph nodes)
- pN2: 4개 이상의 림프절에 전이된 경우(Metastasis in four or more regional lymph node)

#### 다) 전이 여부 평가(M stage)

원격전이 여부에 따라 아래와 같이 정의되며, 전이가 있는 경우 구체적인 전이 위치를 기술한다. 원격전이는 병리 조직학적으로 확인되는 경우보다는 임상소견에서 확인해야 하는 경우가 많아 임상병력과 영상 검사 소견 등을 참고해야 한다.

- pM0: 원격전이가 없는 경우(No distant metastasis)
- pM1: 원격전이가 없는 경우(Distant metastasis)

### 3) 조직학적 유형 및 등급

가) 조직학적 유형은 세계보건기구(WHO) 소화기 종양 분류에 따라 아래의 분류 중 하나로 보고한다.<sup>394</sup>

샘암종(adenocarcinoma)이 가장 흔하고 대표적인 조직학적 유형이며, 다른 유형의 종양들도 이 유형에서 기원하는 경우가 많다. 샘암종은 분화도에 따라 고분화(well differentiated), 중등도 분화(moderate differentiated), 저분화(poorly differentiated)로 구분한다. 수술 전 생검 조직의 분화도와 수술 검체의 분화도 사이에 불일치가 생길 수 있는데 이것은 종양 분화도의 종양내 이질성(intratatumoral heterogeneity) 때문이다.

담관 관내유두종양(intraductal papillary neoplasm of bile duct)은 담관점막에 유두 모양 증괴를 형성하여 육안적으로 관내 성장을 확인할 수 있으며, 40-80%에서 침윤성 종양을 포함할 수 있어 병변 전체에 대한 면밀한 조직병리학적 검색이 필요하다.

샘편평암종(adenosquamous carcinoma)은 샘암종에서 유발되는 경우가 많으며, 충분한 조직 검색을 통해 샘암종과 편평세포암종의 구성 비율을 확인하여 편평세포암종이 30% 이상 관찰되는 경우 샘편평암종으로 진단할 수 있다.

혼합형 신경내분비샘암(Mixed adenoneuroendocrine carcinoma)은 드물지만 샘암종과 신경내분비종양이 함께 관찰되는 암종으로 충분한 조직 검색을 통해 두 종양의 구성 비율을 확인하여 신경내분비종양이 30% 이상 관찰되는 경우 혼합형 신경내분비샘암으로 진단할 수 있다. 포함된 신경내분비종양의 종류는 세계보건기구(WHO) 소화기 종양 분류에서 제시한 mitosis와 Ki-67 labeling index의 기준에 따라 진단한다.

- Adenocarcinoma
- Intraductal papillary neoplasm with an associated invasive carcinoma
- Mucinous cystic neoplasm with an associated invasive carcinoma
- Mucinous adenocarcinoma
- Clear cell adenocarcinoma
- Signet-ring cell carcinoma
- Adenosquamous carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Undifferentiated carcinoma



- Mixed adenoneuroendocrine carcinoma
- Large cell neuroendocrine carcinoma
- Small cell neuroendocrine carcinoma
- Neuroendocrine carcinoma (poorly differentiated)

나) 조직학적 등급은 종양의 분화도에 따라 아래와 같이 보고한다.

- Grade 1: Well differentiated (greater than 95% of tumor composed of glands)
- Grade 2: Moderately differentiated (50% to 95% of tumor composed of glands)
- Grade 3: Poorly differentiated (less than 50% of tumor composed of glands)
- Grade 4: Undifferentiated

#### 4) 종양의 위치, 크기, 절제면 평가, 상피내병변 동반 여부

##### 가) 종양의 위치

육안 검사 시 담관을 종축으로 열어 종양의 위치가 총담관, 간담관, 담낭관, 담낭, 간문부, 좌우 간내담관 중 어디에 위치하는지(horizontal extension), 종양의 중심이 어디인지 평가한다. 또한 종양이 담관 주변 연부조직, 췌장 실질, 바터씨 팽대부, 십이지장, 간실질 또는 주요 혈관 등 주변 장기로의 침윤(vertical extension) 여부를 평가하여 내용을 보고한다.

##### 나) 종양의 크기

종양의 크기는 가장 긴 장축과 그에 수직인 단축의 길이를 cm 단위로 측정한다. 연속된 슬라이드 절편의 현미경 조직에서 종양의 크기를 측정하는 것이 육안으로 측정한 크기에 비해 정확하다.

##### 다) 절제면 평가

- 간외담관 절제술 검체: 근위부 담관 절제면, 원위부 담관 절제면 및 담관이 연부조직에서 박리된 담관 주변 절제면에 대하여 평가한다.
- 췌십이지장 절제술 검체: 원위부 담관 절제면, 췌장목 절제면, 췌장 SMV/PV 고랑, 후복막 절제면, 근위부 위장관 절제면, 원위부 위장관 절제면, 담관 주변 절제면에 대하여 평가한다.
- 간문부담관암 검체: 간실질 절제면, 근위부 담관 절제면, 원위부 담관 절제면, 담관 주변 절제면에 대하여 평가한다.

각 절제면에 대하여 종양의 침윤 여부, 음성인 경우 종양과 절제면과의 안전거리를 측정하여 보고한다. 음성 절제면과의 거리가 0.5 cm 미만으로 가까우면 0.5 cm 이상인 경우에 비해 재발률이 높다는 보고도 있어<sup>395</sup> 안전거리가 확보되었는지 평가하는 것이 중요하다. 또한 절제면에 고등급 상피내병변이 있는 경우 추가 사항으로 보고할 수 있다.

라) 인접 상피의 상피내병변(intraepithelial lesion or mucosal dysplasia) 동반 여부

상피내병변이 동반된 경우 재발할 가능성이 높기 때문에 인접 상피에서 상피내병변에 동반되어 있다면 추가 병리학적 소견으로 보고할 수 있다. 이 경우 저등급 상피내병변은 종양성 병변 외 수술 검체에서도 관찰될 수 있으므로 보고하지 않고, 고등급 상피내병변(high-grade dysplasia or BillN 3) 위주로 보고한다.

## [ 종양내과 ]

권고 1	근치적 절제술을 시행한 담관암 환자에서 플루오로피리미딘 기반 항암화학요법을 수술 후 보조요법으로 권고한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	I. 높음(high)

## I 근거 요약

담관암 환자의 수술 후 보조요법에 관한 연구는 오래전부터 있었으나 간내담관암, 간외담관암 및 담낭암의 다양한 임상적 특성 및 수술법의 차이로 인하여 대규모 임상 연구가 시행되지 못하였다. 따라서 최근까지 수술 후 보조 항암화학요법으로서 표준치료라고 할 수 있는 약제가 없었다. 후향적 연구를 기반으로 시행된 메타분석에서 수술 절제면 양성 혹은 림프절 양성 담관암 환자에서 보조 항암/방사선 요법이 생존기간 향상에 도움이 될 수 있음을 보여주는 연구가 있었으나 메타분석 결과이므로 보조 항암화학요법에 대한 적절한 표준요법을 제시하기는 어려웠다.<sup>396</sup> European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC)-3 periampullary trial은, 팽대주위부 종양에 대해 수술을 받은 환자에서 경과 관찰을 한 군과 5-플루로우라실(FU)/루코보린 및 쯤시타빈을 비교한 전향적 비교 3상 연구로 유럽, 호주, 일본 및 캐나다 등 100여 개의 기관이 참여한 다기관 연구로 담관암 환자가 포함되어 있다.<sup>397</sup> 총 428명 환자 중 담관암 환자는 96명에 불과하므로 담관암의 수술 후 보조 항암화학요법의 명확한 근거를 제시하기에는 부족하지만 예후인자를 보정한 생존 분석에서 보조 항암화학요법을 받은 군이 경과 관찰한 군보다 전체생존기간이 우월함을 보여준다(hazard ratio 0.75, p=0.03). 이를 근거로 5-FU/루코보린 요법이 현재 국내에서 근치적으로 절제된 담관암 환자들에게 수술 후 보조요법으로 사용되고 있었다. 최근 담관암의 수술 후 보조요법에 대한 비교 연구가 3개 보고된 바 있다. PRODIGE 12-ACCORD 18 연구는 프랑스에서 시행된 3상 연구로 담관암 환자 196명의 환자를 포함하여 경과 관찰(surveillance)하는 군과 쯤시타빈-옥살리플라틴(GEMOX) 병합요법을 비교하는 연구다.<sup>398</sup> 그러나 이 연구에서는 GEMOX군의 무병발생기간(relapse-free survival)이 30.4개월, 경과 관찰군이 18.5개월(p=0.48)로 차이를 보이는 듯하였으나, 전체생존기간(overall survival)에서, GEMOX군 75.8개월, 경과 관찰군이 50.8개월로 통계학적인 차이를 보이지는 않았다(p=0.74). 일본에서 시행된 BCAT 3상 연구의 경우 총 226명의 간문부 및 원위부담관암 환자만을 대상으로 하여, 수술 후 경과 관찰하는 군과 쯤시타빈 단독요법으로 치료하는

군을 비교하였다.<sup>399</sup> 이 연구에서도 역시 젬시타빈군의 무진행 생존기간이 36.0개월이고 경과 관찰군이 39.9개월 ( $p=0.693$ ), 전체생존기간에서도 젬시타빈군의 62.3개월과 비교하여 경과 관찰군이 63.8개월로 차이를 보이지 않았다 ( $p=0.964$ ). 2개의 연구 결과에서 젬시타빈 기반의 항암화학요법은 수술 후 보조 항암치료의 역할이 없을 것으로 보이나 젬시타빈-시스플라틴의 병합요법으로 현재 진행 중인 3상 연구의 결과에 대한 확인이 필요하다.

영국에서 시행된 BILCAP 연구는 절제된 담관암(간내담관암, 간외담관암 및 근육침범 담낭암) 환자 447명을 대상으로 하여 카페시타빈( $1,250 \text{ mg/m}^2$ , 하루 두 번 복용, 1-14일, 매 3주, 총 8주기) 치료군과 경과 관찰군을 비교하였다.<sup>400</sup> 이 연구에서는 Intention-to-treat 분석군에서는 통계학적 유의함을 보여주지 못하였으나, 프로토콜상 계획된 per-protocol 분석을 하였을 때, 무재발 생존기간은 카페시타빈군이 24.4개월, 경과 관찰군이 17.5개월( $p=0.0093$ ) 이었고, 전체생존기간은 카페시타빈군에서 53개월, 경과 관찰군에서 36개월( $p=0.0028$ )로 치료군에서 모두 유의미한 생존기간의 향상을 보여주었다. 이를 근거로 현재 국제 가이드라인에서는 카페시타빈을 근치적으로 절제된 담관암 환자에서의 수술 후 보조요법의 표준요법으로 권고하고 있다.

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 근거로 사용된 1개의 연구는 전향적 3상 연구이다. 카페시타빈은 계획된 per-protocol 분석에서 경과 관찰에 비교하여 우월한 무재발 생존기간 및 전체생존기간을 보여주어서 수술적으로 절제된 담관암 환자에서 카페시타빈 보조 항암화학요법의 종합적인 근거수준은 높음이다. 5-FU/루코보린 또한 제한적인 결과이지만 과거 3상 연구에서 유효성을 보였으며 카페시타빈과 동일한 플루오로피리미딘 계열 항암제임을 감안할 때, 수술 후 보조요법 치료로 고려해볼 수 있다고 판단된다.
2. 이득과 위해: 카페시타빈 및 5-FU/루코보린 등의 플루오로피리미딘 계열 항암제는 약제로 인한 이상반응을 유발할 수 있으나, 국내 환자들에게서 심각한 이상반응을 일으키는 경우가 흔하지 않으며 대부분의 이상반응에서 적극적인 보존적 치료와 용량 조정으로 조절이 가능하여 위해에 비하여 이득이 크다고 판단된다.
3. 가치와 선호도: 카페시타빈은 경구용 약제로 입원이 필요하지 않다. 수술 후 경구 섭취가 어려운 환자의 경우 5-FU/루코보린은 주사제이므로 경구 섭취가 어려운 환자에게 선호될 수 있다.
4. 자원 및 비용: 카페시타빈은 국내에서 급여 인정되고 있지 않아 비용 부담의 가능성이 있으나 최근 개발된 신약은 아니기 때문에 고가 항암제에 해당하지는 않는다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 카페시타빈의 수술 후 보조요법에 대한 근거는 충분하지만, 급여로 인정되어 있지 않아 모든 담관암 환자에게 권고하기 어렵다. 최근 담관암에 대한 새로운 약제를 기반으로 한 임상 연구가 진행되고 있으며 향후 수술 후 보조요법에 대한 3상 연구의 결과도 확인 후 반영해야 할 것이다.
2. 극복 방안: 현재 효과가 입증된 카페시타빈에 대한 급여 인정에 대한 노력이 필요하다.

<b>권고 2</b>	수행능력이 좋은 국소 진행성 및 전이성 담관암의 1차 약제로 젬시타빈/시스플라틴(Gemcitabine/cisplatin, GP) 2제 요법 혹은 GP 요법에 더발루맙(Durvalumab) 또는 펌브롤리주맙(Pembrolizumab)을 병합한 3제 요법을 권고한다.
<b>권고등급</b>	A. 강한 권고(strong recommendation)
<b>근거수준</b>	I. 높음(high)

## I 개요

2010년 국소 진행성 및 전이성 담관암 환자의 1차 항암화학요법의 표준치료는 ABC-06 연구에서 gemcitabine (G) 단독요법보다 gemcitabine/cisplatin (GP) 병합요법의 생존 연장 효과가 증명되었고, 같은 해 일본의 BT-22 연구에서 같은 결과가 재현됨에 따라 국제적 표준요법으로 받아들여졌다.<sup>401, 402</sup> 2022년 발표된 글로벌 3상 TOPAZ-1 연구에서 GP 요법에 대비하여 GP/durvalumab 병합요법의 생존 연장 효과 및 조절 가능한 독성 프로파일이 최초로 증명되었다.<sup>403</sup> 2023년 연이어 1,069명의 환자를 대상으로 한 글로벌 3상 KEYNOTE-966 연구에서, GP/pembrolizumab 병합요법이 GP 요법에 비해 통계적으로 유의한 생존 연장 효과가 증명됨에 따라, GP 요법에 더발루맙(durvalumab) 또는 펌브롤리주맙(pembrolizumab) 병합의 3제 요법이 국소 진행성 및 전이성 담관암 환자의 1차 항암화학요법의 표준치료로 쇄신되었다.<sup>404</sup>

## I 근거 요약

현재까지 담관암 1차 치료 항암화학요법에 있어서, 통계학적으로 비교할 수 있도록 수행되어 발표된 연구는 다음과 같다. ABC-02 연구는 영국에서 시행된 3상 연구로 전체 410명의 환자를 대상으로 무작위 배정하여 OS 11.7개월 vs 8.1개월, PFS 8.0개월 vs 5.0개월, 반응률 26.1% vs 15.5%의 통계적 우위성을 보여준 연구이다. 일본에서 진행된 BT-22 2상 연구에서 OS 11.1개월 vs 7.7개월로 ABC-02 연구와 유사한 결과를 보고하여 이후 GP 요법이 국제적 표준요법으로 받아들여졌다. 이후 2020년 보고된 PRODIGE 38 AMEBICA 연구에서 FOLFIRINOX 4제 요법이 GP와 비교하여 OS 측면에서 GP 14.3개월 FOLFIRINOX 11.7개월, PFS 측면에서 GP 7.4개월 FOLFIRINOX 6.2개월로 생존 연장을 보여주지 못하여<sup>405</sup> 현재까지 GP 요법이 표준요법의 자리를 지키고 있다. 일본 3상 연구 JCOG1113 연구에서 gemcitabine/S-1 (GS)과 GP를 비교하여 OS 15.1개월 vs 13.4개월로 GS 요법의 non-inferiority를 보고한 바 있으나<sup>406</sup> global 연구에서의 재현성 있는 연구가 뒷받침되지는 못하여 제한점이 있다.

한편, oxaliplatin은 기존 연구에서 cisplatin의 대체제로써 몇몇 임상 연구의 대조군으로 사용되었다. Gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX) 요법이 GP 요법을 대체할 수 있을지에 대한 3상 검증은 이루어지지 않았다는 제한점이 있으나 cisplatin을 사용할 수 없는 경우의 대체제로 인정되기도 한다. 2019년 국내 연구자들이 보고한 Gemcitabine/oxaliplatin (GEMOX)에 대한 capecitabine/oxaliplatin (XELOX)와 3상 연구에서, GEMOX의 6개월 PFS rate 44.5%, XELOX 46.7%로 XELOX의 GEMOX에 대한 non-inferiority를 증명한 바 있다.<sup>407</sup>

2022년 발표된 TOPAZ-1 글로벌 3상 연구는 GP 요법에 대비하여 GP/durvalumab의 병합요법의 생존 연장 효과 및 조절 가능한 독성 프로파일을 증명한 최초의 면역항암제 병합요법 연구이다. OS 측면에서 GP/durvalumab 요법 12.8개월 vs GP 요법 11.5개월, PFS 측면에서 7.2개월 vs 5.7개월로 GP/durvalumab 요법의 생존 연장 효과가 통계적으로 유의하였다. 이어 2023년 발표된 KEYNOTE-966 글로벌 3상 연구는 현재까지 시행된 국소 진행성 및 전이성 담관암 임상 연구 중 가장 많은 수의 환자(1,069명)를 대상으로 하였다. 이 연구에서도 OS 측면에서 GP 12.7개월 vs 10.9개월, PFS 측면에서 6.5개월 vs 5.6개월로, 통계적으로 유의하게 GP/pembrolizumab 요법이 GP 대비하여 생존 연장 효과를 보여주어, GP 요법에 면역관문억제제를 병합하는 3제 요법이 표준요법으로 자리매김하게 되었다. 이에 반해 2019년 GP 요법에 nab-paclitaxel을 병합한 3제 요법의 OS 19.2 개월 및 RR 45%의 괄목할 만한 2상 연구가 있어 GP 요법에 세포독성항암제 추가에 대한 기대감이 있었다.<sup>408</sup> 하지만 2023년 발표된 SWOG 1815 3상 연구에서 GP/nab9-paclitaxel의 3제 요법이 GP 요법에 비하여 연구의 1차 목표였던 OS 14.0 개월 vs GP 12.7개월 (P=0.65)로 통계적으로 유의한 생존에의 이득을 보여주지 못하여 GP 요법에 세포독성항암제를 추가한 3제 요법의 담관암에서의 근거는 여전히 부족하다 할 수 있다.<sup>409</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 국소 진행성, 전이성 담관암 1차 항암치료의 전향적 무작위 대조 연구가 존재하여, 항암제의 효과를 입증한 상태로 근거수준은 높음으로 평가하였다.
2. 이득과 위해: 대부분의 임상 연구가 ECOG PS 0 또는 1의 비교적 전신 상태가 양호한 환자를 대상으로 하였으며, 독성 프로파일의 경우 받아들여질 만한 수준이었다. 따라서 병력 및 나이, 전신 상태를 고려하여 본 요법을 건딜 수 있다고 판단되는 그룹에서는 위해보다 이득이 크다고 판단된다. 특히 GP/durvalumab와 GP/pembrolizumab 요법의 경우, OS가 대략 1년 내외로 발표되고 있어 그동안 6-9개월가량의 생존과 항암치료에 따르는 3/4등급 독성 발현으로 인해 불량한 예후를 보였던 국소 진행성, 전이성 담관암 환자들에게서 이득이 될 것으로 생각된다. 하지만 여전히 고령 및 기저질환이 있는 환자들에게서의 부작용과 전신 상태 및 환자의 순응도 등은 고려하여야 할 점이다.

3. 가치와 선호도: 몇몇 연구에서 GP 요법 대신에 같은 백금 계열인 oxaliplatin을 사용한 GEMOX 요법을 대조군으로 사용한 연구가 있었으나, GEMOX 요법이 GP 요법을 대체할지에 대한 3상 연구의 검증은 이루어지지 않아 GP 요법 혹은 GP 요법에 durvalumab 또는 pembrolizumab이 추가된 요법이 선호된다.
4. 자원 및 비용: GP 요법은 현재 건강보험 급여로 지원이 가능한 상태이다. 반면, GP/durvalumab 혹은 GP/pembrolizumab 요법은 매우 고가이며 현재 보험 급여가 가능하지는 않으나, 현 글로벌 3상 임상시험에서의 연이은 생존 연장 입증의 근거 축적에 따라 향후 확대될 가능성이 있겠다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: GP 요법의 경우 백금 계열 약물의 부작용인 신기능 저하, 말초신경염, 쇠약감 등이 고령 환자 및 전신 상태가 불량한 환자에서의 본 요법의 장애 요인으로 생각된다. 따라서 충분한 전신 상태의 평가 및 조절이 이루어진 후에 사용하는 것이 본 요법의 이득을 촉진하게 될 것이다. GP/durvalumab 요법의 경우는 상기의 장애 요인 외에도, 현재 보험 적용 및 약값 문제로 사용에 장애가 있다. 이에 대한 보험 급여 확대가 본 요법의 촉진 요인이 될 수 있다.
2. 극복 방안 및 제언: 치료 목적, 치료 반응, 부작용과 전신 상태 및 환자의 순응도 등을 지속적으로 평가하여 본 요법의 시작, 감량 및 중단을 결정한다. 추후 타 면역항암제와의 병합, 3상 임상시험 결과의 확인 및 이에 따른 급여 체계의 쇄신이 극복 방안이 될 수 있다.



권고 3-1	국소 진행성 및 전이성 간외담관암에서 1차 항암화학요법 후 진행된 경우, 2차 약제로 세포독성 항암제를 권고한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	I. 높음(high)

## I 개요

최근 들어 진행성 및 전이성 담관암에서 2차 항암화학요법은 다양한 약제들이 검증되고 있다. 영국에서 시행한 무작위 3상 연구를 통해 FOLFOX 병합요법이 적극적인 증상조절군에 비해 유의미한 생존기간 연장을 입증하였으며, 최근에는 NGS 검사의 도입으로 FGFR2, NTRK, BRAF, IDH1 등과 같은 유전자 변화가 있을 경우 이에 대한 표적 치료제나, MSI-H 유형에서 면역항암제를 투여했을 때 효과가 기대되고 있다. 하지만 NGS 기반의 치료들은 현재까지는 임상 연구의 영역에서 시도되거나 치료의 조건을 만족한 소수의 환자에만 적용 가능한 상태이다. 그러므로 2차 치료의 선택은 약제의 독성, 환자의 전신 상태, 이전에 치료한 약제의 종류, 동반 기저 질환, 기타 비용과 같은 경제적인 면 등을 고려해서 결정해야 하며 대상이 될 경우 잘 계획된 임상 연구에 참여하는 방법을 고려할 수 있다.

종  
양  
내  
과

## I 근거 요약

최근까지 진행성 담관암에서 2차 요법으로 항암화학요법의 효과를 전향적 연구로 증명된 바가 없어 표준치료가 권고되지 않았으며, 위장관 종양에서 흔히 사용되며 효과를 보인 적 있는 5-FU 기반의 항암화학요법이 주로 사용되었다. 국내에서 시행된 대규모 후향적 분석에서 gemcitabine/cisplatin의 항암화학요법 치료 후 진행한 전이성 담관암 환자 321명에게 5-FU 기반의 항암화학요법을 2차 요법으로 시행했을 때 무진행 생존기간 1.8개월, 전체 생존기간 6.5개월의 성적을 보였으며, 5-FU와 백금계 병합요법 환자와 5-FU 단독요법을 비교하였을 때, 무진행 생존기간( $p=0.43$ )과 전체생존기간( $p=0.88$ )에 큰 차이를 보이지 않았다.<sup>410</sup> 유럽에서 시행된 후향적 분석 연구에서도 603명의 환자에서 2차 항암화학요법으로의 FOLFOX, FOLFIRI, 5-FU/cisplatin, 5-FU, capecitabine, sunitinib 등 다양한 치료를 분석하였으나, 대부분 5-FU 기반의 항암화학요법으로 특별하게 우월한 효과를 보이는 요법은 없었다.<sup>411</sup> Neuzillet 등의 연구에서도 FOLFIRI, FOLFOX 같은 5-FU 기반의 병합요법은 5-FU 단독요법과 무진행 생존기간 및 전체생존기간 면에서 큰 차이를 보이지는 않았다.<sup>412</sup>

최근 영국에서 시행된 무작위 다기관 3상 연구인 ABC-06 연구에서 1차로 gemcitabine/cisplatin 병합치료 후 진행된 담관암 환자에서 FOLFOX 병합요법 치료를 시행한 군과 적극적인 증상조절만 시행한 군을 비교하였을 때, FOLFOX 치료군에서 전체생존기간이 6.2개월로 증상조절군의 5.3개월에 비해 생존기간이 연장되었다(hazard ratio 0.69,  $p=0.031$ ).<sup>413</sup> 이를 근거로 현재 각종 가이드라인에서도 FOLFOX를 1차 gemcitabine/cisplatin 요법에 실패한 담관암 환자의 2차 요법으로 권고하고 있다. 단, 전체생존기간의 중앙값 향상이 1개월이 채 되지 않았다는 점, ABC 연구에서 무진행 생존기간을 2차 목표로 보고 있었지만 반응 평가 간격을 일반적인 6주-8주보다 긴 3개월로 평가하였다는 점을 고려하였을 때, 세포독성 항암화학요법이 보존적 치료에 비하여 효과가 있음을 증명할 수는 있지만 FOLFOX 요법이 최적의 요법인지에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요하다.

국내에서 진행된 연구로 Choi 등이 시행한 전향적 무작위 배정 2상 연구에서는 120명의 담관암 환자를 대상으로 2차 항암화학요법으로서 FOLFOX와 FOLFIRI의 효과를 비교하였으며, 6개월 생존율에서 FOLFOX군이 54.1%, FOLFIRI군이 44.1%로 차이를 보이지 않았다( $p=0.677$ ).<sup>414</sup> 또 다른 국내 연구인 NIFTY 연구 또한 전이성 담관암 환자에서 2차 요법으로 liposomal irinotecan, 5-FU/leucovorin의 병합치료를 5-FU/leucovorin 치료와 비교하는 2b상 연구로 174명의 환자를 대상으로 한 비교적 큰 규모의 전향적 연구였다.<sup>415</sup> 그 결과, 일차 목표인 무진행 생존기간이 liposomal irinotecan, 5-FU/leucovorin군이 7.1개월로, 5-FU/leucovorin군의 1.4개월과 비교하여 의미 있게 증가하였음을 보고하였다(hazard ratio: 0.56,  $p=0.0019$ ). 전체생존기간에서도 liposomal irinotecan, 5-FU/leucovorin은 8.5개월, 5-FU/leucovorin군이 5.5개월로 의미 있는 생존기간 연장 효과를 보고하여(hazard ratio: 0.68,  $p=0.0349$ ), 또 다른 2차 요법으로서의 가능성을 제시하였다.

## I 근거안 도출

1. 근거수준: 전이성 담관암에서 2차 세포독성 항암치료는 전향적 무작위 대조 연구에서 보존적 치료에 비하여 생존기간이 향상되는 결과를 보여주어, 이의 사용이 근거수준은 높음으로 평가하였다. 다만 어떤 항암화학요법이 최적의 요법이나에 대해서는 아직 정립되지 않은 상태이므로, 대규모 3상 혹은 2상 임상 연구에서 연구된 FOLFOX, liposomal irinotecan-5-FU/leucovorin 병합요법 혹은 FOLFIRI를 전신 상태가 좋은 환자를 대상으로 우선하여 고려할 수 있을 것으로 생각된다. 기존의 후향적 연구 결과 및 NIFTY 연구에서 대조군으로 사용된 5-FU/leucovorin 단독요법의 결과를 고려하였을 때 비록 그 효과가 제한적이긴 하나 병합요법에 비하여 낮은 독성을 보여, 전신 상태가 좋지 않거나 독성이 우려되는 환자들에게 고려할 수 있을 것으로 판단된다.

2. 이득과 위해: 1차 항암화학요법에서 진행된 상태의 담관암 환자의 경우 전신 상태가 저하되거나 간 기능 저하가 동반되어 있어 2차 항암화학요법의 독성을 고려하여 치료 여부를 결정해야 한다. 일상생활 수행 능력이 현저히 저하되어 있거나 장기 기능 저하가 심한 경우에는 2차 요법으로 인한 기대 이익보다 세포독성 항암제의 독성이 상회할 수 있으므로 이전의 치료에서 나타난 효과와 독성, 환자의 상태, 예상되는 독성의 범위와 정도를 고려하여 2차 치료를 결정해야 한다.
3. 가치와 선호도: 1차 치료 병력 및 전신 상태 등을 고려하여 2차 치료를 결정할 수 있다. 1차 치료로 Gemcitabine 및 Cisplatin 병합요법으로 치료받은 후 진행이 된 환자에서 5-FU 기반의 병합치료(FOLFOX, liposomal irinotecan-5-FU/leucovorin 또는 FOLFIRI)를 고려할 수 있고, 전신 상태가 좋지 않고 부작용이 우려되는 환자에서는 제한적인 효과를 감안하고 플루오로피리미딘 단독 요법을 고려해 볼 수 있다.
4. 자원 및 비용: 표준 치료가 정립되어 있지 않아 국내의 건강보험에서 급여 인정되고 있는 2차 요법이 없어서 비용 부담이 발생할 수 있다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 전이성 담관암에서 2차 치료는 1차 치료 병력 및 전신 상태를 고려하여 진행할 때 효용 가치가 있다고 여겨진다. 2차 항암치료에 대한 대규모 3상 및 2상 연구로 ABC-06 및 NIFTY 연구를 통하여 그 효과가 증명된 FOLFOX 및 liposomal irinotecan-5-FU/leucovorin이 사전신청요법을 통하여 임상 적용이 되고 있으나, 현재 우리나라에서는 건강보험 급여 적용이 되지 않아서 모든 환자에게 적용하기 어려운 것은 사실이다.
2. 극복 방안 및 제언: 2차 항암치료를 언제까지 해야 하는지에 대한 데이터는 없으며, 항암치료를 하는 목적, 치료 반응, 부작용과 전신 상태 및 환자의 순응도 등을 지속적으로 평가하여 항암치료를 계속할지 또는 중단할지를 결정한다. 추가적인 임상 연구를 통하여 더 강력한 근거를 가진 항암화학요법이 정립되기를 기대하며, 담관암이 위암이나 대장암 등과는 달리 환자 수가 적은 것을 고려하여 기존의 근거에 기반한 2차 항암화학요법의 국내 건강보험 급여 적용이 필요하다고 생각된다.

<b>권고 3-2</b>	국소 진행성 및 전이성 간외담관암에서 1차 약제의 항암화학요법 후 진행된 경우, 적절한 표적이 있는 환자의 경우 2차 약제로써 표적치료제를 권고한다.
<b>권고등급</b>	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
<b>근거수준</b>	II. 보통(moderate)

## I 근거 요약

이전 치료에 실패한 진행성 담관암 환자 중 IDH-1 돌연변이가 있는 환자를 대상으로 한 연구에서 IDH-1 저해제인 ivosidenib과 위약을 무작위로 2:1로 배정하여 비교한 3상 연구 결과, Ivosidenib군에서의 무진행 생존기간은 2.7개월, 위약군은 1.4개월로 유의미한 차이를 보였으며(HR =0.37, p <0.0001), 전체생존기간은 ivosidenib군이 10.8개월, 위약군이 9.7개월로 치료군에서 더 긴 생존기간을 보여주었으나 통계학적으로 의미 있는 차이를 보이지는 않았다(HR =0.69, p=0.06).<sup>416, 422</sup> 이 연구에서는 IDH-1 돌연변이가 있는 환자가 위약군으로 배정받았을 경우 종양이 진행했을 때 교체 투약을 허용하였고, 이로 인해 생존기간에 영향을 미친 것으로 해석하였다. 이를 고려하여 최근 미국 FDA에서는 ivosidenib을 이전 치료에 실패한 IDH-1 돌연변이 양성 진행성 담관암 환자에게 2차적으로 사용할 것을 허가하였다. 또 다른 표적치료제로 pemigatinib을 FGFR2 fusion이나 rearrangement가 있는 146명의 국소 진행성/전이성 담관암 환자에게 2차 이상 요법으로 투약한 2상 연구 결과에서 35.5%의 반응률을 보였으며,<sup>417</sup> infigratinib은 FGFR2 fusion이나 rearrangement가 있는 국소 진행성/전이성 담관암 환자 122명에게 2차로 투여하였을 때, 23.1%의 반응률을 보였다.<sup>418</sup> 이 연구들은 단일군을 대상으로 시행된 2상 연구이지만, 기존의 2차 요법으로 투여된 연구들과 비교하였을 때 좋은 반응률을 보였으며 독성 면에서 조절 가능한 정도의 프로파일을 나타내어 FGFR2 유전자 fusion/rearrangement가 있는 담관암에서 FGFR 저해제가 적합한 2차 치료제가 될 수 있음을 보여주었다. 이 연구의 결과를 바탕으로 현재 미국 FDA에서는 pemigatinib과 infigratinib을 신속 승인하였고, 영국 NICE에서도 FGFR2 유전자 fusion/rearrangement가 있는 환자에 대한 치료로 승인한 상태이지만 아직 국내에서는 사용이 허가되지 않은 상태이다.

pembrolizumab의 경우 KEYNOTE-028과 KEYNOTE-158 연구에 포함된 진행성 담관암 환자 24명과 104명을 따로 분석하였을 때, KEYNOTE-028에서는 전체생존기간 5.7개월, 무진행 생존기간 1.8개월이었고, KEYNOTE-158에서는 전체생존기간 7.4개월, 무진행 생존기간은 2.0개월이며, 반응률은 PD L-1 발현군이 6.6%(4/61), PD L-1 미발현군이 2.9%(1/34)로 보고되었다.<sup>419</sup> 국내의 후향적 분석에서도 PD L1 양성 진행성/전이성 담관암 환자 40명에서 무진행 생존기간 1.5개월, 전체생존기간 4.3개월을 보여 다른 2차 약제와 유사한 결과를 보였다.<sup>420</sup>

pembrolizumab은 현재 2차 요법으로 사전신청요법 승인되어 사용이 가능한 상태이지만, 효과를 예측할 수 있는 환자를 선별할 수 있는 명확한 생체표지자가 없어서 현미부수체불안정성이 높은 환자(microsatellite instability-high)같이 효용성이 어느 정도 확인된 담관암 환자에게 권고해볼 수 있다. nivolumab의 경우에도 54명의 2<sup>nd</sup>, 3<sup>rd</sup> line 진행성 담관암 환자들을 전향적으로 분석한 2상 연구에서 전체생존기간 14.2개월, 무진행 생존기간 3.6개월의 결과를 보였으며, 연구자 평가 반응률 22%, 독립적 평가 반응률 11%를 보여 현재 사전신청요법으로 승인되어 있다.<sup>421</sup>

## I 근거안 도출

1. 근거수준: 현재 근거로 사용된 연구 중 ivosidenib은 위약과 비교한 3상 연구, FGFR 저해제 및 항-PD-1 면역관문 저해제는 단일군 2상 연구로 임상 연구가 진행되었다. Ivosidenib은 대조군과 비교하여 우월한 무진행 생존기간 (1차 목표)의 향상, 그리고 FGFR 저해제는 historical control과 비교하여 우월한 반응률 및 생존기간 향상을 보여주었다. Ivosidenib의 경우 위약군에서 교차투약을 허용한 부분을 감안하더라도 전체생존기간의 통계학적인 유의한 향상 증명 실패 및 FGFR 저해제들의 경우 비교 대조군의 부재를 고려하여, 근거수준은 보통으로 판단된다. 항-PD-1 면역관문저해제의 근거수준은 낮음으로 판단된다.
2. 이득과 위해: 대부분의 전이성 담관암 환자들이 2차 치료를 고려할 때, 환자의 1차 치료 병력과 전신 상태를 고려하여 치료를 결정해야 하지만, 표적치료제 대상이 있는 IDH-1 돌연변이 및 FGFR2 유전자 fusion/rearrangement가 발견되는 경우, 해당 표적치료제를 우선적으로 고려할 수 있다. 세포독성항암제와 표적항암제와의 비교 임상 연구가 아직 없으므로, 이의 적용은 환자의 전신 상태 및 담당 의사의 판단에 의하여 이루어져야 한다.
3. 가치와 선호도: IDH-1 돌연변이 혹은 FGFR2 유전자 fusion/rearrangement가 있는 전이성 담관암 환자에서는 2차 이상 요법으로 ivosidenib 혹은 pemigatinib을 고려할 수 있으며, 현재 이 요법은 미국 FDA 허가(pemigatinib은 신속 승인)까지 득한 상태이다. 따라서 이러한 표적이 확인된 담관암 환자에서는 사용을 고려할 수 있다. 다만 국내 승인 및 사용 허가는 아직 이루어지지 않은 상태이다.  
항-PD-1 면역항암제의 경우 담관암에서 비교 임상 연구가 진행되어 있지 않아서 일반적으로 권고되지는 않으나, 실제 임상에서 확인된 일부 환자에서 장기간의 반응 유지 효과를 고려하여 선택적으로 사용을 고려할 수 있다. 다만 이의 효과 예측 바이오마커로 잘 알려진 현미부수체불안정성이 높은(microsatellite instability-high) 담관암의 경우는 사용을 우선적으로 고려할 수 있다.
4. 자원 및 비용: 현재 언급된 약제가 모두 사용 승인 전이거나 건강보험 급여가 되지 않는다. 세포 독성항암치료 이외의 다른 대안 치료는 없는 상태이다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 1차 항암화학요법에 실패한 진행성 담관암 환자에서 대상 유전자 돌연변이가 있을 때 해당 표적치료제를 고려하는 것이 효용 가치가 있다고 판단되나, 현재 약제 승인 및 급여가 되지 않은 상태로 사용에 제한이 있다. 국내 전체 담관암 환자의 10% 미만이 이에 해당할 것으로 생각되며, ivosidenib 및 pemigatinib은 효과가 입증되었는데도 불구하고 국내에 보급되지 않아서 FGFR fusion이 확인된 환자라 해도 처방이 불가능한 상태이다. 국내 환자들을 위한 약제의 빠른 도입, 승인 등이 필요하다.
2. 극복 방안 및 제언: 담관암은 다른 암종에 비하여 전체 환자 수가 적고, 그중 5-10%에 해당하는 표적을 대상으로 표적항암제 임상 연구를 진행하다 보니, 다른 소화기암처럼 대규모 3상 연구를 진행하기가 어려워 이를 고려하여 미국 및 유럽의 약제 허가가 이루어지는 상태이다. 국내에서도 이러한 제한점을 고려하여 약제 허가 및 급여 인정이 유연하게 적용되길 기대한다.

## [ 방사선종양학과 ]

권고 1	절제 불가능 간외담관암 환자에서 방사선치료를 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

### I 개요

절제 불가능한 담관암은 매우 나쁜 예후를 보여 보존적 치료만 시행할 경우 생존기간은 약 4개월 정도로 보고된다. 심각한 간담도계 합병증, 폐혈증 및 사망을 유발할 수 있는 원발 종양에 대한 적절한 국소치료 방법이 부재함에도, 절제 불가능한 담관암 환자에서 방사선치료의 효과에 대하여는 아직 논란이 있는 상태이다. 최근 세기 조절, 영상 유도, 및 호흡 동조 방사선치료의 적용 등 방사선치료 기술의 발전과 함께 효과적인 국소제어율 향상에 대한 기대가 증대되고 있는 상태이다.

### I 근거 요약

절제 불가능 간외담관암 환자에서 원발병소의 국소제어 필요성으로 일부 환자들에서 방사선치료가 시행되고 있으나, 근접방사선치료와 외부조사 방사선치료, 항암화학방사선병용요법 등 다양한 치료 방법이 적용되어 보고되고 있으며, 무작위 3상 연구는 드물었다. 본 임상 문제에 대하여 선별기준 및 제외기준 적용 후 선택된 총 6개의 연구가 확인되었으며 이 중 1개는 무작위 2상 연구였고, 다른 4개 연구는 미국의 대규모 환자 데이터(Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) 데이터 기반 연구 3개, National Cancer Data Base (NCDB) 데이터 기반 연구 1개)를 기반으로 시행되었으며, 나머지 1개는 소규모의 후향적 비교연구였다.<sup>423-428</sup>

무작위 2상 연구는 절제 불가능한 국소진행성 간외담관암 환자에서 gemcitabine/oxaliplatin 병합요법을 총 12 cycle 까지 2주마다 시행(Chemotherapy)한 군과 5-FU/cisplatin과 동시병용하여 외부조사 방사선치료 25회 분할하여 총 방사선량 50 gray (Gy)를 조사한 군(CCRT군 - 이후 보조치료는 허용하지 않음)을 비교한 연구로 환자 수 총 72명을 등록 목표로 삼았으나, 총 34명 등록 후 조기 종료되었다. 3-4등급 독성 측면에서 CCRT군이 47%, chemotherapy군이 75%를 보였으며, 담도계 합병증은 CCRT군에서 28%, chemotherapy군에서 44%로 나타났다.

무진행생존율 및 전체생존율 측면에서 chemotherapy군에서 CCRT군에 비해 우월한 경향성을 보였으나 통계적인 차이는 없었다.<sup>423</sup> 또한, 등록 목표를 만족하지 못하고 환자 수가 매우 제한적으로 결과 해석에 주의를 요할 필요가 있다.

대규모의 환자 데이터를 바탕으로 분석된 네 개의 연구들에서는 각각 포함한 방사선치료 방법에 약간의 차이는 있으나 주로 절제 불가능한 담관암 환자의 치료에 방사선치료 시행 여부에 따라 치료 결과를 분석하여 유사한 결과를 보고하였다.<sup>424-427</sup> SEER 데이터를 기반으로 시행한 Pollom 등의 연구에서 절제 불가능한 담관암 환자 전체를 대상으로 분석하였을 때, 방사선치료 시행의 이익은 제한적이긴 하지만 생존율 향상을 보였다(중앙생존기간 10개월 vs 9.3개월,  $P=0.02$ ).<sup>424</sup> 특히, 항암화학요법을 시행 받은 하위 환자군을 대상으로 보았을 때, 방사선치료 시행의 생존율 향상 효과가 두드러졌다(adjusted hazard ratio [HR] 0.82; 95% confidence interval [CI] 0.70-0.97,  $P=0.02$ ). Torgeson 등의 연구는 NCDB 데이터를 기반으로 절제 불가능한 담관암 환자에서 항암치료 단독과 항암화학방사선 병용요법을 비교하였다. 2004년부터 2014년까지 치료를 받은 2,996명을 대상으로 분석하였을 때 항암화학방사선 병용요법군이 중앙생존기간 14.5개월로 항암치료 단독군의 12.6개월에 비해 우월하였다(HR 0.83; 95% CI 0.76-0.92;  $P<0.001$ ).<sup>427</sup> 이런 결과는 성향 점수 매칭 후에도 확인되었다(HR 0.85; 95% CI 0.77-0.95;  $P=0.003$ ). Shinohara 등은 SEER 데이터를 기반으로 담관암 환자에서 근접방사선치료(외부방사선치료 병합 포함)의 임상 결과를 분석하였는데, 근접방사선치료를 받은 군에서 중앙생존기간이 유의미하게 긴 것으로 확인되었다(11개월 vs 4개월,  $P<0.0001$ ).<sup>425</sup> 또 다른 SEER 데이터를 기반으로 간외담관암 환자에서 방사선치료의 유용성을 확인하고자 한 Shinohara 등의 연구에서 방사선치료를 시행한 경우가 수술 혹은 방사선치료를 시행하지 않은 군에 비해 중앙생존기간 측면에서 유의미하게 우월하였다(9개월 vs 4개월,  $P<0.0001$ ).<sup>426</sup> 또한 방사선치료는 수술 혹은 방사선치료를 시행하지 않은 군에 비해 국소재발 측면에서도 유의미하게 우월하였다. 우리나라에서 국소진행성 담관암 환자를 대상으로 보고한 단일 기관 연구에서도 CCRT 시행군에서 최선의 지지요법에 비해 중앙생존기간이 유의미하게 우월하였다(42.57주 vs 13.29주,  $P<0.001$ ).<sup>428</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 분석에 사용된 연구는 전부 6개의 연구로 이 중 1개는 무작위 2상 연구였고, 다른 4개 연구는 미국의 대규모 환자 데이터(SEER 데이터 기반 연구 3개, NCDB 데이터 기반 연구 1개)를 기반으로 시행되었으며, 나머지 1개는 소규모의 후향적 비교연구였다. 비록 무작위 2상 연구에서 항암화학방사선 병용요법군에서 병합항암요법 군에 비해 낮은 생존 경향성을 보였으나, 환자 등록을 완료하지 못한 연구로 통계적인 유의성이 없었으며 병합 항암요법군에서 3-4 등급 합병증이 높았다는 점을 감안해야 한다. SEER 및 NCDB 연구 및 후향적 연구들은 근접방사선치료를 포함한 방사선치료의 적용이 방사선치료 비적용군에 비해 일관적으로 우월한 생존율이 보고



되었으나, 실제 특정 환자군을 대상으로 선택적으로 치료가 선택되었을 개연성이 남아 있어 근거수준은 중등도로 평가된다.

2. 이득과 위해: 무작위 2상 연구에서 항암화학방사선 병용요법군에서 3-4등급 합병증은 낮게 보고되었으며, 대규모 후향적 연구들에서 방사선치료 시 일관적으로 우월한 생존율이 확인되었으나 합병증 등에 대한 추가 보고는 없었다. 국내 단일 기관의 후향적 연구에서는 항암화학방사선 병용요법 일부 경증의 부작용이 확인되었으나 보존적 치료로 회복되었다고 보고하였다.
3. 가치와 선호도: 부작용에 대한 보고가 많지 않으나 3등급 이상의 부작용이 드물고 보존적 치료로 회복된 데다 생존율이 유의미하게 증가하는 점을 감안하였을 때 방사선치료를 추가하는 것이 선호될 것으로 판단된다.
4. 자원 및 비용: 방사선치료는 급여화되어 있는 치료로 환자에게 비용적 측면의 접근이 용이하며, 전국적으로 80개 이상의 기관에서 시행되고 있어 공간적 측면의 접근에도 무리가 없을 것으로 생각되며 추가적인 자원의 필요성도 크지 않을 것으로 판단된다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 본 가이드라인에 포함된 연구들은 대부분 후향적 연구들로 방사선치료 대상 환자들 사이에는 선택 편향의 발생 가능성에 대한 우려가 남아 있다. 또한 방사선치료에 따른 부작용에 대한 분석이 매우 제한적임을 감안해야 할 필요성이 있다. 다만 황달, 담관염, 간 기능 유지 등의 측면에서 국소치료의 중요성이 매우 강조되는 담관암의 특성을 고려하였을 때 효과적인 국소치료 방법으로 방사선치료의 필요성은 크다고 생각된다. 방사선치료의 최신 기법들에 대한 추가적인 연구를 통해 효과 및 부작용에 대한 추가적인 근거가 요구된다.
2. 극복 방안 및 제언: 방사선치료 기술의 발전으로 효과적인 국소치료가 필수적인 국소진행성 담관암에서 고선량 방사선치료를 통한 치료 성적의 향상 가능성이 제시되고 있으나, 이들 치료를 통한 확실한 치료 성적 향상의 근거는 아직 부족한 상태이다.<sup>429, 430</sup> 추후 대규모 전향적 연구를 통해 방사선치료의 장기적인 생존기간 및 후기 독성에 대한 확인이 필요하겠다. 무작위 3상 연구는 아니지만, 대규모 후향적 연구들에서 국소진행성 담관암에서 방사선치료를 통한 생존율 향상을 보고한 바 있다. 수술적 치료가 어려운 경우 고정밀, 고집적 방사선치료가 가능한 영상유도 및 호흡동조를 포함한 고정밀 방사선치료의 활발한 도입을 바탕으로 국소진행성 담관암에서 방사선치료를 통해 삶의 질 향상과 생존율 향상 가능성이 더욱 커질 것으로 생각된다. 다만 이런 고정밀 치료들을 바탕으로 시행한 전향적 연구 보고가 아직 많지 않은 상황으로 이에 대한 지속적인 결과 보고 및 보완이 필요하겠다.

권고 2	절제 수술 후 국소재발한 간외담관암 환자에서 (항암화학) 방사선치료는 시행을 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	III. 낮음(low)

## I 개요

절제 수술 후 국소재발 단독으로 재발하는 경우는 25-43%로 보고되고 있다.<sup>431, 432</sup> 국소재발 후 재수술은 일부 환자에서 제한적으로 시행할 수 있으며,<sup>433</sup> 대부분은 항암약물치료 혹은 (항암화학) 방사선치료를 시행하고 있다. 현재 까지 국소재발 후 치료에 대한 의학적 근거는 매우 부족하기 때문에 표준치료가 정립되어 있지 않다.

## I 근거 요약

절제 수술 후 국소재발한 간외담관암 환자에서 방사선치료의 역할에 대해 보고한 논문은 4편으로 연구 유형은 후향적 연구였다.<sup>434-437</sup> (항암화학) 방사선치료를 시행할 경우 중앙 생존 기간은 16-41개월이었고,<sup>434-437</sup> 1년 국소 제어율은 59-67%였다.<sup>434, 435</sup> 3등급 이상의 소화기 부작용은 없었거나<sup>434, 436</sup> 3% 이하로 보고하였다.<sup>435</sup> 항암화학 방사선치료를 시행하는 것이 방사선치료 단독보다 무진행생존율을 증가시킬 수 있거나<sup>434, 435</sup> 생존율을 증가시킬 수 있는 것으로 보고하였다.<sup>435</sup> 생물학적 유효선량(biologically effective dose)이 59 Gy 이상인 경우, 59 Gy 미만인 경우보다 국소제어율 및 생존율이 증가할 수 있는 것으로 보고하였다.<sup>435</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 분석에 사용된 연구는 후향적 연구 4편으로 근거수준은 낮음이다.
2. 이득과 위해: (항암화학) 방사선치료는 국소재발 제어에 효과적일 수 있으며, 생존율의 향상을 기대할 수도 있다. 3등급 이상의 소화기 부작용은 매우 낮게 발생하기 때문에 (항암화학) 방사선치료의 위해는 수용 가능하다
3. 가치와 선호도: 방사선치료는 비침습적인 국소 치료이다.
4. 자원 및 비용: 국내에서 방사선치료는 접근성이 좋고 비용 대비 효과가 높은 치료법이다. 최신 방사선치료 기술에 대한 가용성도 높다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 비교적 드물게 발생하는 간외담관암에서 국소재발한 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구가 제한됨을 고려할 필요가 있겠다. 항암화학 방사선치료의 적용이 힘든 고령 환자, 수행 능력이 저하된 환자에서 방사선치료 단독요법을 대안으로 고려할 수 있다.
2. 극복 방안 및 제언: 방사선치료의 기술적 발전에 따라 부작용 발생이 감소하였으며<sup>434-436</sup> 항암화학요법과의 적절한 병합치료를 통해 보다 향상된 치료성적을 기대할 수 있다.<sup>434, 435</sup> 고선량의 방사선치료를 시행할 경우 더 높은 국소제어율 및 생존율을 기대할 수 있으므로<sup>435</sup> 세기조절방사선치료 등의 발전된 방사선치료 기법을 고려할 수 있다.

권고 3-1	간외담관암 환자에서 근치적 절제술 후 (항암화학) 방사선치료는 시행을 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

권고 3-2	간외담관암 환자에서 근치적 절제술 후 절연면이 R1일 때 (항암화학) 방사선치료를 권고한다.
권고등급	A. 강한 권고(strong recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

## I 개요

담관암은 예후가 불량한 드문 암종으로, 국내에서 상대적으로 호발하는 것으로 알려져 있다. 위치에 따라 간내 담관암, 간외담관암, 담낭암 등으로 구분되고 위치에 따라 재발 양상이 다르며, 따라서 수술 후 보조적 치료에 있어서도 종양의 위치에 따라 다른 접근법이 요구된다. 간외담관암은 특히 근치적 절제술 후에도 절제연 양성이 10-72%에서 보고되고 있으며, 이 경우 절제연 음성에 비해 예후가 불량하다.

근치적 수술 후 보조적 치료로는 항암화학 방사선치료 시행 여부에 따른 3상 연구가 췌장암 및 팽대부주위암을 대상으로 시행된 바 있으나, 간외담관암만을 대상으로 한 연구는 결과가 아직 발표되지 않은 실정이다.

## I 근거 요약

간외담관암의 근치적 절제술 후 보조적 (항암화학) 방사선치료 여부에 따른 치료성적을 비교한 연구는 후향적 연구 8편과<sup>438-445</sup> 메타분석 3편이<sup>446-448</sup> 확인되었다.

후향적 연구로는 국내의 단일 기관 성적을 보고한 문헌과<sup>438, 439</sup> 일본의 단일 기관 성적을 보고한 문헌<sup>440, 441</sup> 그리고 미국의 NCDB 연구가<sup>442-444</sup> 있으며, 국내에서 대규모 환자를 대상으로 한 다기관 후향적 연구 결과가<sup>445</sup> 최근에 발표되었다.

초기에는 주로 절제연 양성 환자에서 수술 후 방사선치료의 효과를 분석한 논문이 발표되었고, Gwak 등은 절제연 양성인 환자에서 수술 후 방사선치료를 시행하였을 때 무병 생존기간의 중앙값이 10개월에서 21개월로 증가함을

보고하였다.<sup>438</sup> Todoroki 등은 간문부 간외담관암 환자에서 수술 후 방사선치료가 절제연 양성 환자의 전체생존기간 중앙값을 10개월에서 32개월로 증가시킴을 보고하였으며,<sup>440</sup> Kobayashi 등도 절제연이 5 mm 이하 혹은 양성인 간문부 간외담관암 환자에서 수술 후 방사선치료 시 3년 전체생존율이 23%에서 47%로 증가함을 보고한 바 있다.<sup>441</sup>

최근에는 절제연 양성에 국한되지 않고 비교적 많은 환자를 대상으로 한 결과들이 발표되고 있으며, 그중 Chang 등은 간문부를 제외한 원위부 간외담관암 환자 328명을 대상으로 한 다변량 분석에서 수술 후 항암화학 방사선 치료가 무병생존율과 전체생존율에 대한 독립적인 예후인자임을 확인하였다.<sup>439</sup> 미국에서도 NCDB 자료를 이용한 다수의 연구에서 수술 후 (항암화학) 방사선치료의 효과를 보고한 바 있으며, 그중 Hoehn 등은 근위부 및 원위부,<sup>442</sup> Nassour 등은 근위부,<sup>443</sup> Kamarajah 등은 원위부 간외담관암 환자<sup>444</sup> 대상으로 분석을 시행하였다. 세 연구 모두에서 수술 후 (항암화학) 방사선치료가 수술 단독군에 비해 전체생존율을 통계적으로 유의하게 향상시킴을 확인하였고, 특히 Hoehn 등과 Kamarajah 등의 연구에서는 절제연 양성 여부와 무관하게 수술 후 (항암화학) 방사선 치료의 이득이 있음을 보고하였다. 가장 최근에 국내 14개 기관에서 근치적 수술을 받은 간외담관암 환자 1,475명을 분석한 결과가 발표되었고, 역시 절제연 양성 여부 및 림프절 양성 여부와 무관하게 수술 후 항암화학 방사선치료를 받은 환자에서 무병생존율 및 전체생존율의 유의한 향상을 보고하였다.<sup>445</sup>

메타분석은 세 편 모두 간내담관암, 담낭암, 팽대부암 등을 제외한 간외담관암만을 대상으로 한 후향적 관찰연구 논문을 분석하였고 각각 10편<sup>446</sup>, 8편<sup>447</sup>, 23편<sup>448</sup>의 논문이 수술 후 (항암화학) 방사선치료가 수술 단독군에 비해 전체생존율을 증가시킴을 보고한 바 있다.

국소재발에 대해서는 다수의 연구에서 수술 후 (항암화학) 방사선치료 후 국소재발의 감소를 보고하고 있다. Gwak 등은 절제연 양성에서 수술 후 방사선치료가 국소영역재발률을 61.7%에서 35.6%로 감소시킨다고 보고하였으며,<sup>438</sup> Todoroki 등도 국소영역재발률이 68.8%에서 20.8%로 감소함을 확인하였다.<sup>440</sup> Kim 등의 연구에서는 절제연 양성뿐만 아니라 절제연 음성 및 림프절 음성 환자에서도 항암화학 방사선치료군의 국소영역재발률이 유의하게 낮음을 보고하였다.<sup>445</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 분석에 사용된 연구는 모두 11편으로, 3개의 메타분석과 8개의 후향적 연구로 이루어졌다. 간외담관암만을 대상으로 한 전향적 무작위 연구는 없었으나 다수의 후향적 연구들에서는 생존율 향상 효과를 보고하고 있다.
2. 이득과 위해: 방사선치료는 국소질환 제어에 효과적이며, 항암화학요법에 추가하여 생존율의 향상을 기대할 수도 있다.

3. 가치와 선호도: 수술 후 국소-영역 재발을 감소시킬 수 있는 비침습적인 국소 치료이다. 특히 절제연이 양성일 때에도 추가 절제 시행이 어려운 경우가 많고, 이 경우 절제연 음성에 비해 예후가 불량함을 고려할 때 방사선 치료를 추가할 필요가 있다고 판단된다.
4. 자원 및 비용: 국내에서 방사선치료는 접근성이 양호하고, 최신 방사선치료 기술에 대한 가용성도 높다.

## Ⅰ 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 최근 발표된 국내 다기관 분석 결과에서 방사선치료의 역할을 최근의 국내 실제 상황을 기반으로 입증하였고, 최신 방사선치료 기술에 의한 부작용 감소에 힘입어 방사선치료의 치료적 이득이 더욱 확대될 수 있을 것으로 기대된다.
2. 극복 방안 및 제언: 발전된 방사선치료의 효과 및 최근의 치료 결과를 활발하게 전파하여 방사선치료에 대한 인식을 제고하고, 담관암 호발 국가이며 충분한 치료 기반을 갖추고 있다는 점에서 향상된 치료 기술을 반영하는 전향적이고 다학제적인 임상 연구를 통해 개별 환자에 최적화된 치료 방침을 개발할 수 있도록 다각적이고 체계적인 노력이 필요하겠다.

권고 4	간외담관암 환자에서 증상 완화를 위해 방사선치료를 고려한다.
권고등급	B. 조건부 권고(conditional recommendation)
근거수준	II. 보통(moderate)

## I 개요

절제 불가능한 담관암은 예후가 매우 불량하며, 담관 폐쇄로 인한 간담도계 합병증, 폐혈증 및 사망을 유발할 수 있으며, 국소 침윤 및 원격전이로 인한 조절이 어려운 증상을 초래하기도 한다. 담도 삽입술에 방사선치료를 추가하여 담즙 배출 유지 기간을 증가시키고, 원발병소 및 전이병소에 대한 고식적 치료로 증상을 효과적으로 조절할 수 있다.

## I 근거 요약

절제 불가능한 간외담관암 환자에서 담관 폐쇄 증상의 개선 및 예방을 위하여 기존에 경피적 삽관이 많이 시행되었고 점차 내시경적 스텐트 삽입 기술이 증가하고 있으나 재폐쇄율이 높다.<sup>449</sup> 방사선치료, 특히 근접 치료의 추가를 통해 담즙 배출 유지의 개선 여부에 대한 3개의 전향적 연구가 시행되었다. 42명의 담관암 환자를 대상으로 삽관 후 방사선치료 효과를 비교한 Valek 등의 연구에서는 평균 생존 기간의 증가를 보였다(388일 vs 298일).<sup>450</sup> 이후 시행된 Jiao 등의 연구에서는 61명의 환자를 대상으로 악성 담관 폐쇄에 삽관 후 방사선치료 추가의 효과를 비교하였고, 방사선치료를 추가한 군에서 유의하게 담도 유지(368일 vs 220일) 및 생존 기간(355일 vs 209일)이 연장되었다.<sup>451</sup> 가장 최근 발표된 Zhu 등이 328명의 환자를 대상으로 한 연구에서도, 삽관 후 방사선치료를 추가하여 재협착률이 감소하고(9% vs 15%), 생존 기간도 증가하였다(202일 vs 140일).<sup>452</sup> 스텐트 삽입 후 방사선치료 시행 추가의 효과를 비교한 641명의 환자가 포함된 12개 연구를 대상으로 시행한 계통적 검토 및 메타분석 연구에서도, 치료로 인한 부작용의 차이는 없이 근접 방사선치료군에서 스텐트 폐쇄율은 낮아지고(OR 0.19; 95% CI 0.13-0.28;  $p < 0.0001$ ), 생존율은 향상되는(MD = 3.15; 95% CI 2.64-3.66;  $p < 0.0001$ ) 결과를 보고하였다.<sup>453</sup>

고식적인 방사선치료 측면에서, 절제 불가능한 췌장 주변 병변의 동통 조절을 목적으로 우회술 또는 신경 차단술과 고식적 방사선치료를 후향적으로 비교한 연구에서 진통제 미투약기간 및 전체생존율이 유의하게 향상됨을 보고하였다.<sup>454</sup> 아울러 Dowsiriroj 등이 담관암의 척추 전이 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 방사선치료군이 수술군이나 보존적 치료군에 비해 생존기간이 향상하였음을 보고하였다(방사선치료 6개월 vs 수술 3개월 vs 보존적 치료 2개월).<sup>455</sup>

## I 권고안 도출

1. 근거수준: 담즙 배출 유지 개선 여부 분석에는 3개는 전향적 연구와 3개의 후향적 연구 및 계통적 검토 및 메타 분석 연구 1개가 대상이었다. 후향적 연구들에서는 표본 크기의 제약 등으로 생존 기간 연장이 통계학적인 의의는 없는 경우도 있었으나, 전향적 연구 및 메타분석에서는 방사선치료의 추가로 스텐트 폐쇄율은 낮아지고 생존율은 향상되는 경과를 일관되게 보였다. 따라서 담도 유지 개선 여부에 대한 근거수준은 높은 것으로 평가된다. 원발성 담관암의 국소 진행 및 전이에 대한 고식적 치료 효과를 분석한 연구에서도 일관되게 방사선치료군이 비교군 대비 생존율의 유의한 증가를 보였으나, 각각 하나의 단일 기관 후향적 분석으로, 근거수준은 낮은 것으로 평가된다. 따라서 전반적인 두 가지 상황을 종합하여, 근거수준은 중등도로 평가하였다.
2. 이득과 위해: 담즙 배출 유지 개선에 대한 연구 중 하나의 연구에서 방사선 치료군에서 스텐트 교체율 증가를 보고하였으나, 이외의 후향 연구 및 전체 3상 연구와 메타분석에서 방사선치료로 인한 부작용의 추가 증가는 없었다. 증상 개선 목적의 두 개의 후향적 연구에서는 관련 부작용의 증가는 보고되지 않았다. 따라서 고식적 방사선치료는 뚜렷한 위해의 증가 없이 이득을 가져오는 것으로 평가하였다.
3. 가치와 선호도: 담도 유지 개선을 위해 시행된 치료 중 근접 치료는 추가 시술을 위한 시간과 장비가 필요하고 타과의 협업이 요구되어 기존 외부 방사선치료 대비 선호도는 낮은 것으로 판단된다.
4. 자원 및 비용: 고식적 방사선치료는 급여화되어 있고 보급된 치료기기를 적용하는 데 추가 노력이 필요하지 않으며 전국적으로 100여 개 기관에서 운영하고 있어 비용 편익 및 접근성이 매우 높은 것으로 판단된다. 반면 담즙 배출 유지 개선을 위해서 일부 활용된 근접 치료는 별도 장비가 소요되며, 현재 장비 운영 중인 기관이 제한적으로, 접근성 측면에서는 제한성이 큰 것으로 판단된다.

## I 권고 실행 가능성 검토 및 제언

1. 장애 요인 및 촉진 요인: 외부 방사선치료와 달리, 담즙 배출 유지 개선의 목적으로 일부 연구에서 사용된 근접 치료는 국내 보급이 제한적이라, 활용성 측면에서 제약이 있다. 반면, 외부 치료 기법의 발전으로 국소 선량 증가를 기대할 수 있는 최신 기법은 전국적으로 확산되고 있다.
2. 극복 방안 및 제언: 외부 방사선치료를 통한 효과 유용성에 대한 전향적 연구, 특히 한글 SBRT 및 입자선 치료와 같은 고정밀 치료의 장기적인 효과 및 부작용을 확인할 수 있는 근거 마련을 위한 추가 연구가 요구된다. 국내 담관암 환자가 상대적으로 호발하고, 전국적으로 치료 방법이 보급되어 있는 점을 고려할 때, 제한된 환자를 대상으로 시행에 많은 노력이 필요한 무작위 3상 연구 대신, 대규모 후향적 연구들을 통해 근거 마련을 위한 지속적이고 체계적인 노력이 필요하겠다.



## [ 참고문헌 ]

1. Hong S,<sup>1, 2</sup> Won YJ,<sup>1, 2, 3</sup> Park YR,<sup>1, 2</sup> Jung KW,<sup>1, 2</sup> Kong HJ,<sup>1, 2</sup> Lee ES.<sup>1, 4</sup> Cancer Statistics in Korea: Incidence, Mortality, Survival, and Prevalence in 2021
2. SIGN(the Scottish Intercollegiate Guidelines Network). A guideline developer;s handbook. 2014
3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. 2013
4. 최미영, 김남순, 신승수, et al. 임상진료지침 개발 현황 및 확산 전략. 한국보건 의료연구원. 2014
5. 최미영, 김남순, 정유진, 손수경, 류다현. 임상진료지침 개발 협력 모형 구축 및 적용성 평가. 한국보건 의료연구원. 2015
6. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-926
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Flack-Yutter Y, Schünemann H. What is “quality of evidence” and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-338
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-1051
9. Schünemann H, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-1110
10. Brouwers MC, Kho Me, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 1: performance, usefulness and areas for improvement. *CMAJ*. 2010;182:1045-1052
11. Brouwers MC, Kho Me, Browman GP, et al. Development of the AGREE II, part 2: assessment of validity of items and tools to support application. *CMAJ*. 2010;182:E472-E478
12. Kim SY, Park JE, Lee YJ, et al. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:408-414
13. Clayton RAE, Clarke DL, Currie EJ, Madhavan KK, Parks RW, Garden OJ. Incidence of benign pathology in patients undergoing hepatic resection for suspected malignancy. *Surgeon*. 2003;1:32-38.
14. Scheuermann U, Widyaningsih R, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Otto G. Detection of benign hilar bile duct stenoses - A retrospective analysis in 250 patients with suspicion of Klatskin tumour. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;8:43-49.
15. Dumonceau J-M, Delhay M, Charette N, Farina A. Challenging biliary strictures: pathophysiological features, differential diagnosis, diagnostic algorithms, and new clinically relevant biomarkers - part 1. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020;13:1-27.
16. Shanmugarajah I, Solhaug M, Aslam O, Reiertsen O. Efficacy and safety assessment of ERCP in patients with malignant biliary obstruction. *Acta Gastroenterol Belg*. 2017;LXXX, October-December.
17. Akita M, Ajiki T, Matsumoto T, Shinozaki K, Goto T, Asari S, Toyama H, Kido M, Fukumoto T, Ku Y. Preoperative Cholangitis Affects Survival Outcome in Patients with Extrahepatic Bile Duct Cancer. *J Gastrointest Surg*.

- 2017;21:983-989.
18. Cillo U, Fondevila C, Donadon M, Gringeri E, Mocchegiani F, Schlitt HJ, Ijzermans JNM, Vivarelli M, Zieniewicz K, Olde Damink SWM, Koerkamp BG. Surgery for cholangiocarcinoma. *Liver International*. 2019;39(Suppl. 1):143-155.
  19. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB*. 2015;17:691-699.
  20. Lau SHY, Lau WY. Current therapy of hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11:12-17.
  21. de Bellis M, Forgel EL, Sherman S, Watkins JL, Chappo J, Younger C, Cramer H, Lehman GA. Influence of stricture dilation and repeat brushing on the cancer detection rate of brush cytology in the evaluation of malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:176-82.
  22. Pugliese V, Conio M, Nicolo G, Saccomanno S, Gatteschi B. Endoscopic retrograde forceps biopsy and brush cytology of biliary strictures: a prospective study. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:520-6.
  23. Yasuda I, Enya M, Moriwaki H, Tomita E, Kato T, Mukai T, Adachi S, Kasahara S, Asano, T. Diagnostic value of transpapillary biopsy using double lumen introducer for determination of mucosal extent in extrahepatic bile duct cancer. *Dig Endosc*. 2003;15(3):200-205.
  24. Mansfield JC, Griffin SM, Wadehra V, Matthewson K. A prospective evaluation of cytology from biliary strictures. *Gut*. 1997;40:671-7.
  25. Fogel EL, debellis M, McHenry L, Watkins JL, Chappo J, Cramer H, Schmidt S, Lazzell-Pannell L, Sherman S, Lehman GA. Effectiveness of a new long cytology brush in the evaluation of malignant biliary obstruction: a prospective study. *Gastrointest endosc*. 2006;63:71-77.
  26. Bang JY, Navaneethan U, Hasan M, Sutton B, Hawes R, Varadarajulu S. Optimizing Outcomes of Single-Operator Cholangioscopy-Guided Biopsies Based on a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:441-448.e1.
  27. Tamada K, Nagai H, Yasuda Y, Tomiyama T, Ohashi A, Wada S, Kanai N, Satoh Y, Ido K, Sugano K. Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointest Endosc*. 2001;53:300-7.
  28. Fritscher-Ravens A, Broering DC, Sriram PV, Topalidis T, Jaeckle S, Thonke F, Soehendra, N. EUS-guided fine-needle aspiration cytodiagnosis of hilar cholangiocarcinoma: a case series. *Gastrointest Endosc*. 2000;52:534-40.
  29. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, Eltoun IE, Jhala D, Chhieng DC, Syed SA, Vickers SM, Mel Wilcox C. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:209-13.
  30. Tsai CC, Mo LR, Chou CY, et al. Percutaneous transhepatic transluminal forceps biopsy in obstructive jaundice. *Hepatogastroenterology*. 1997;44:770-3.
  31. Moon JH, Terheggen G, Choi HJ, et al. Peroral cholangioscopy: diagnostic and therapeutic applications. *Gastroenterology*. 2013;144:276-282.

32. Komanduri S, Thosani N, Abu Dayyeh BK, et al. Cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc.* 2016;84:209-21.
33. Manta R, Frozzoni M, Conigliaro R, Maccio L, Melotti G, Dabizzi E, Bertani H, Manno M, Castellani D, Villanacci V, Bassotti G. SpyGlass single-operator peroral cholangioscopy in the evaluation of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective, cohort study. *Surg Endosc.* 2013;27:1569-72.
34. Siddiqui AA, Mehendiratta V, Jackson W, et al. Identification of cholangiocarcinoma by using the Spyglass Spyscope system for peroral cholangioscopy and biopsy collection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10:466-71; quiz e48.
35. Ramchandani M, Reddy DN, Gupta R, et al. Role of single-operator peroral cholangioscopy in the diagnosis of indeterminate biliary lesions: a single-center, prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:511-9.
36. Draganov PV, Chauhan S, Wagh MS, Gupte AR, Lin T, Hou W, Forsmark CE. Diagnostic accuracy of conventional and cholangioscopy-guided sampling of indeterminate biliary lesions at the time of ERCP: a prospective, long-term follow-up study. *Gastrointest Endosc.* 2012;75:347-353.
37. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Tissue acquisition for diagnosis of biliary strictures using peroral cholangioscopy or endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Endoscopy.* 2019;51:50-59.
38. Kim HM, Park JY, Kim KS, Park MS, Kim MJ, Park YN, Bang S, Song SY, Chung JB, Park SW. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:286-92.
39. Hattori M, Nagino M, Ebata T, Kato K, Okada K, Shimoyama Y. Prospective study of biliary cytology in suspected perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2011;98:704-9.
40. Tsuchiya T, Yokoyama Y, Ebata T, Igami T, Sugawara G, Kato K, Shimoyama Y, Nagino M. Randomized controlled trial on timing and number of sampling for bile aspiration cytology. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2014;21:433-8.
41. Kylänpää L, Boyd S, Ristimäki A, Lindström O, Udd M, Halttunen J. A prospective randomised study of dense Infinity cytological brush versus regularly used brush in pancreaticobiliary malignancy. *Scand J Gastroenterol.* 2016;51:590-593.
42. Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Halling KC, Lindor KD. Utility of serum tumor markers, imaging, and biliary cytology for detecting cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2008 Oct;48(4):1106-17. doi:10.1002/hep.22441
43. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2005 Sep;50(9):1734-40. doi:10.1007/s10620-005-2927-8
44. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W, et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2002 Jul;56(1):40-7. doi:10.1067/mge.2002.125105
45. Chalasani N, Baluyut A, Ismail A, et al. Cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a multicenter case-control study. *Hepatology.* 2000 Jan;31(1):7-11. doi:10.1002/hep.510310103
46. Björnsson E, Kilander A, Olsson R. CA19-9 and CEA are unreliable markers for cholangiocarcinoma in patients

- with primary sclerosing cholangitis. *Liver*. 1999 Dec;19(6):501-8. doi:10.1111/j.1478-3231.1999.tb00083.x
47. Ishii Y, Sasaki T, Serikawa M, et al. Characteristic Features of Cholangiocarcinoma Complicating Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatogastroenterology*. 2014 May;61(131):567-73.
  48. Kuzu UB, Ödemiş B, Suna N, et al. The Detection of Cholangiocarcinoma in Primary Sclerosing Cholangitis Patients: Single Center Experience. *J Gastrointest Cancer*. 2016 Mar;47(1):8-14. doi:10.1007/s12029-015-9777-1
  49. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 1999 Apr;30(4):669-73. doi:10.1016/s0168-8278(99)80198-6
  50. Fisher A, Theise ND, Min A, et al. CA19-9 does not predict cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995 Mar;1(2):94-8. doi:10.1002/lt.500010204
  51. John AR, Haghighi KS, Taniere P, Esmat ME, Tan YM, Bramhall SR. Is a raised CA19-9 level diagnostic for a cholangiocarcinoma in patients with no history of sclerosing cholangitis? *Dig Surg*. 2006;23(5-6):319-24. doi:10.1159/000098014
  52. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2000 Jan;95(1):204-7. doi:10.1111/j.1572-0241.2000.01685.x
  53. Hu C, Zhang Y, Zhang M, et al. Exosomal Cripto-1 Serves as a Potential Biomarker for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Front Oncol*. 2021;11:730615. doi:10.3389/fonc.2021.730615
  54. Scheuermann U, Widyaningsih R, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Otto G. Detection of benign hilar bile duct stenoses - A retrospective analysis in 250 patients with suspicion of Klatskin tumour. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016 Jun;8:43-9. doi:10.1016/j.amsu.2016.05.001
  55. Liang B, Zhong L, He Q, et al. Diagnostic Accuracy of Serum CA19-9 in Patients with Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015 Nov 18;21:3555-63. doi:10.12659/msm.895040
  56. Tshering G, Dorji PW, Chaijaroenkul W, Na-Bangchang K. Biomarkers for the Diagnosis of Cholangiocarcinoma: A Systematic Review. *Am J Trop Med Hyg*. 2018 Jun;98(6):1788-1797. doi:10.4269/ajtmh.17-0879
  57. Qin XL, Wang ZR, Shi JS, Lu M, Wang L, He QR. Utility of serum CA19-9 in diagnosis of cholangiocarcinoma: in comparison with CEA. *World J Gastroenterol*. 2004 Feb 01;10(3):427-32. doi:10.3748/wjg.v10.i3.427
  58. Loosen SH, Roderburg C, Kauertz KL, et al. CEA but not CA19-9 is an independent prognostic factor in patients undergoing resection of cholangiocarcinoma. *Sci Rep*. 2017 Dec 05;7(1):16975. doi:10.1038/s41598-017-17175-7
  59. Prachayakul V, Rugivarodom M, Nopjaroonsri P, et al. Diagnostic power of DNA methylation markers suggestive of cholangiocarcinoma in ERCP-based brush cytology. *Gastrointest Endosc*. 2022 Jan;95(1):123-130.e1. doi:10.1016/j.gie.2021.07.005
  60. Leelawat K, Narong S, Wannaprasert J, Leelawat S. Serum NGAL to Clinically Distinguish Cholangiocarcinoma from Benign Biliary Tract Diseases. *Int J Hepatol*. 2011;2011:873548. doi:10.4061/2011/873548

61. Salem PES, Ghazala RA, El Gendi AM, Emara DM, Ahmed NM. The association between circulating MicroRNA-150 level and cholangiocarcinoma. *J Clin Lab Anal.* 2020 Nov;34(11):e23397. doi:10.1002/jcla.23397
62. Gül-Utku Ö, Karatay E, Ergül B, Kisa Ü, Erdin Z, Oğuz D. The Role of Resolvin D1 in the Differential Diagnosis of the Cholangiocarcinoma and Benign Biliary Diseases. *Clin Lab.* 2020 May 01;66(5)doi:10.7754/Clin.Lab.2020.200212
63. Leelawat K, Narong S, Wannaprasert J, Ratanashu-ek T. Prospective study of MMP7 serum levels in the diagnosis of cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010 Oct 07;16(37):4697-703. doi:10.3748/wjg.v16.i37.4697
64. Wintachai P, Lim JQ, Techasen A, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Circulating Cell-Free DNA for Cholangiocarcinoma. *Diagnostics (Basel).* 2021 May 30;11(6)doi:10.3390/diagnostics11060999
65. Silsirivanit A, Matsuda A, Kuno A, et al. Multi-serum glycobiomarkers improves the diagnosis and prognostic prediction of cholangiocarcinoma. *Clin Chim Acta.* 2020 Nov;510:142-149. doi:10.1016/j.cca.2020.07.017
66. Yamaguchi T, Yokoyama Y, Ebata T, et al. Verification of WFA-Sialylated MUC1 as a Sensitive Biliary Biomarker for Human Biliary Tract Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016 Feb;23(2):671-7. doi:10.1245/s10434-015-4878-4
67. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theamboonlers A, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004 Jan-Feb;51(55):15-9.
68. Ke W, Zeng L, Hu Y, Chen S, Tian M, Hu Q. Detection of early-stage extrahepatic cholangiocarcinoma in patients with biliary strictures by soluble B7-H4 in the bile. *Am J Cancer Res.* 2018;8(4):699-707.
69. Kato Y, Takahashi S, Gotohda N, Konishi M. Prognostic Impact of the Initial Postoperative CA19-9 Level in Patients with Extrahepatic Bile Duct Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2016 Aug ;20(8):1435-43. doi:10.1007/s11605-016-3180-5
70. Tella SH, Kommalapati A, Yadav S, et al. Novel staging system using carbohydrate antigen (CA) 19-9 in extra-hepatic cholangiocarcinoma and its implications on overall survival. *Eur J Surg Oncol.* 2020 May;46(5):789-795. doi:10.1016/j.ejso.2020.01.016
71. Xu S, Zhang XP, Zhao GD, et al. Development and validation of an online calculator to predict early recurrence and long-term survival in patients with distal cholangiocarcinoma after pancreaticoduodenectomy. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021 Oct 22;doi:10.1002/jhbp.1058
72. Juntermanns B, Radunz S, Heuer M, et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res.* 2010 Aug 20;15(8):357-61. doi:10.1186/2047-783x-15-8-357
73. Padthaisong S, Thanee M, Namwat N, et al. Overexpression of a panel of cancer stem cell markers enhances the predictive capability of the progression and recurrence in the early stage cholangiocarcinoma. *J Transl Med.* 2020 Feb 10;18(1):64. doi:10.1186/s12967-020-02243-w
74. Menzel J, Poremba C, Dietl K-H, et al. Preoperative diagnosis of bile duct strictures-comparison of intraductal ultrasonography with conventional endosonography. *Scand J Gastroenterol.* 2000;35:77-82.
75. Fernández-Esparrach G, Ginès À, Sánchez M, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatobiliary diseases: a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1632-1639.

76. Sai JK, Suyama M, Kubokawa Y, et al. Early detection of extrahepatic bile-duct carcinomas in the nonicteric stage by using MRCP followed by EUS. *Gastrointest Endosc.* 2009;70:29-36.
77. Heinzow HS, Kammerer S, Rammes C, et al. Comparative analysis of ERCP, IDUS, EUS and CT in predicting malignant bile duct strictures. *World J Gastroenterol.* 2014;20:10495.
78. Sotoudehmanesh R, Nejati N, Farsinejad M, et al. Efficacy of endoscopic ultrasonography in evaluation of undetermined etiology of common bile duct dilatation on abdominal ultrasonography. *Middle East J Dig Dis.* 2016;8:267.
79. Malik S, Kaushik N, Khalid A, et al. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes. *Dig Dis Sci.* 2007;52:508-512.
80. Saifuku Y, Yamagata M, Koike T, et al. Endoscopic ultrasonography can diagnose distal biliary strictures without a mass on computed tomography. *World J Gastroenterol.* 2010;16:237.
81. Tamada K, Ushio J, Sugano K, Wajima J. Endoscopic diagnosis of extrahepatic bile duct carcinoma: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol.* 2011;2:203.
82. Fritscher-Ravens A, Broering D, Knoefel W, et al. EUS-guided fine-needle aspiration of suspected hilar cholangiocarcinoma in potentially operable patients with negative brush cytology. *Am J Gastroenterol.* 2004;99(1):45-51.
83. Eloubeidi MA, Chen VK, Jhala NC, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of suspected cholangiocarcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004;2:209-213.
84. Weilert F, Bhat YM, Binmoeller KF, et al. EUS-FNA is superior to ERCP-based tissue sampling in suspected malignant biliary obstruction: results of a prospective, single-blind, comparative study. *Gastrointest Endosc.* 2014;80:97-104.
85. DeWitt J, Misra VL, LeBlanc JK, et al. EUS-guided FNA of proximal biliary strictures after negative ERCP brush cytology results. *Gastrointest Endosc.* 2006;64:325-333.
86. Navaneethan U, Njei B, Venkatesh PG, et al. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of cholangiocarcinoma as the etiology of biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3:209-215.
87. Tamada K, Kanai N, Tomiyama T, et al. Prediction of the histologic type of bile duct cancer by using intraductal ultrasonography. *Abdom Imaging.* 1999;24:484-490.
88. Tamada K, Nagai H, Yasuda Y, et al. Transpapillary intraductal US prior to biliary drainage in the assessment of longitudinal spread of extrahepatic bile duct carcinoma. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:300-307.
89. Domagk D, Poremba C, Dietl K, et al. Endoscopic transpapillary biopsies and intraductal ultrasonography in the diagnostics of bile duct strictures: a prospective study. *Gut.* 2002;51:240-244.
90. Farrell RJ, Agarwal B, Brandwein SL, et al. Intraductal US is a useful adjunct to ERCP for distinguishing malignant from benign biliary strictures. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:681-687.

91. Nakai Y, Isayama H, Tsujino T, et al. Intraductal US in the assessment of tumor involvement to the orifice of the cystic duct by malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:78-83.
92. Kim HM, Park JY, Kim KS, et al. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:286-292.
93. Choi ER, Chung YH, Lee JK, et al. Preoperative evaluation of the longitudinal extent of borderline resectable hilar cholangiocarcinoma by intraductal ultrasonography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:1804-1810.
94. Meister T, Heinzow HS, Woestmeyer C, et al. Intraductal ultrasound substantiates diagnostics of bile duct strictures of uncertain etiology. *World J Gastroenterol.* 2013;19:874.
95. Vazquez-Sequeiros E, Baron TH, Clain JE, et al. Evaluation of indeterminate bile duct strictures by intraductal US. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:372-379.
96. Chen YK, Pleskow DK. SpyGlass single-operator peroral cholangiopancreatography system for the diagnosis and therapy of bile-duct disorders: a clinical feasibility study (with video). *Gastrointest endosc.* 2007;65:832-841.
97. Moon JH, Ko BM, Choi HJ, et al. Intraductal balloon-guided direct peroral cholangioscopy with an ultraslim upper endoscope (with videos). *Gastrointest endosc.* 2009;70:297-302.
98. Teng F, Tang YY, Dai JL, et al. The effect and safety of preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma: an updated meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2020;18:174.
99. Mehrabi A, Khajeh E, Ghamarnejad O, et al. Meta-analysis of the efficacy of preoperative biliary drainage in patients undergoing liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *Eur J Radiol.* 2020;125:108897.
100. Celotti A, Solaini L, Montori G, et al. Preoperative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1628-1635.
101. Kimura N, Young AL, Toyoki Y, et al. Radical operation for hilar cholangiocarcinoma in comparable Eastern and Western centers: Outcome analysis and prognostic factors. *Surgery.* 2017;162:500-514.
102. El-Hanafy E. Pre-operative biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma, benefits and risks, single center experience. *Hepatogastroenterology.* 2010;57:414-9.
103. Farges O, Regimbeau JM, Fuks D, et al. Multicentre European study of preoperative biliary drainage for hilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg.* 2013;100:274-83.
104. Giulante F, Ardito F, Aldrighetti L, et al. Liver resection for perihilar cholangiocarcinoma: Impact of biliary drainage failure on postoperative outcome. Results of an Italian multicenter study. *Surgery.* 2021;170:383-389.
105. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, et al. ENBD is Associated with Decreased Tumor Dissemination Compared to PTBD in Perihilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:1506-1514.
106. Xiong JJ, Nunes QM, Huang W, et al. Preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma undergoing major hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2013;19:8731-9.
107. Dinant S, Gerhards MF, Rauws EA, et al. Improved outcome of resection of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor). *Ann Surg Oncol.* 2006;13:872-80.

108. Ercolani G, Zanello M, Grazi GL, et al. Changes in the surgical approach to hilar cholangiocarcinoma during an 18-year period in a Western single center. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17:329-37.
109. Gerhards MF, van Gulik TM, de Wit LT, et al. Evaluation of morbidity and mortality after resection for hilar cholangiocarcinoma--a single center experience. *Surgery.* 2000;127:395-404.
110. Ratti F, Cipriani F, Fiorentini G, et al. Management of hilum infiltrating tumors of the liver: The impact of experience and standardization on outcome. *Dig Liver Dis.* 2019;51:135-141.
111. Zhang XF, Beal EW, Merath K, et al. Oncologic effects of preoperative biliary drainage in resectable hilar cholangiocarcinoma: Percutaneous biliary drainage has no adverse effects on survival. *J Surg Oncol.* 2018;117:1267-1277.
112. Ferrero A, Lo Tesoriere R, Vigano L, et al. Preoperative biliary drainage increases infectious complications after hepatectomy for proximal bile duct tumor obstruction. *World J Surg.* 2009;33:318-25.
113. Parks RW, Currie EJ, Madhavan KK, et al. Increased bacterobilia associated with preoperative biliary drainage in patients with hilar cholangiocarcinoma. *HPB.* 2000;2:375-381.
114. Cai Y, Tang Q, Xiong X, et al. Preoperative biliary drainage versus direct surgery for perihilar cholangiocarcinoma: A retrospective study at a single center. *Biosci Trends.* 2017;11:319-325.
115. Figueras J, Llado L, Valls C, et al. Changing strategies in diagnosis and management of hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transpl.* 2000;6:786-94.
116. ten Hoopen-Neumann H, Gerhards MF, van Gulik TM, et al. Occurrence of implantation metastases after resection of Klatskin tumors. *Dig Surg.* 1999;16:209-13.
117. Kennedy TJ, Yopp A, Qin Y, et al. Role of preoperative biliary drainage of liver remnant prior to extended liver resection for hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2009;11:445-51.
118. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, et al. Improvement in perioperative and long-term outcome after surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma: results of an Italian multicenter analysis of 440 patients. *Arch Surg.* 2012;147:26-34.
119. Wiggers JK, Groot Koerkamp B, Cieslak KP, et al. Postoperative Mortality after Liver Resection for Perihilar Cholangiocarcinoma: Development of a Risk Score and Importance of Biliary Drainage of the Future Liver Remnant. *J Am Coll Surg.* 2016;223:321-331 e1.
120. Ribero D, Zimmitti G, Aloia TA, et al. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2016;223:87-97.
121. Song SC, Choi DW, Kow AW, et al. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg.* 2013;83:268-74.
122. Su CH, Tsay SH, Wu CC, et al. Factors influencing postoperative morbidity, mortality, and survival after resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 1996;223:384-94.



123. Abraham NS, Barkun JS, Barkun AN. Palliation of malignant biliary obstruction: a prospective trial examining impact on quality of life. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:835-41.
124. Williamsson C, Wennerblom J, Tingstedt B, et al. A wait-and-see strategy with subsequent self-expanding metal stent on demand is superior to prophylactic bypass surgery for unresectable periampullary cancer. *HPB (Oxford).* 2016;18:107-12.
125. Smith AC, Dowsett JF, Russell RC, et al. Randomised trial of endoscopic stenting versus surgical bypass in malignant low bileduct obstruction. *Lancet.* 1994;344:1655-60.
126. Leng JJ, Zhang N, Dong JH. Percutaneous transhepatic and endoscopic biliary drainage for malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2014;12:272.
127. Zhao XQ, Dong JH, Jiang K, et al. Comparison of percutaneous transhepatic biliary drainage and endoscopic biliary drainage in the management of malignant biliary tract obstruction: a meta-analysis. *Dig Endosc.* 2015;27:137-45.
128. Almadi MA, Barkun A, Martel M. Plastic vs. Self-Expandable Metal Stents for Palliation in Malignant Biliary Obstruction: A Series of Meta-Analyses. *Am J Gastroenterol.* 2017;112:260-273.
129. Davids PH, Groen AK, Rauws EA, et al. Randomised trial of self-expanding metal stents versus polyethylene stents for distal malignant biliary obstruction. *Lancet.* 1992;340:1488-92.
130. Lammer J, Hausegger KA, Fluckiger F, et al. Common bile duct obstruction due to malignancy: treatment with plastic versus metal stents. *Radiology.* 1996;201:167-72.
131. Soderlund C, Linder S. Covered metal versus plastic stents for malignant common bile duct stenosis: a prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:986-95.
132. Isayama H, Komatsu Y, Tsujino T, et al. A prospective randomised study of "covered" versus "uncovered" diamond stents for the management of distal malignant biliary obstruction. *Gut.* 2004;53:729-34.
133. Almadi MA, Barkun AN, Martel M. No benefit of covered vs uncovered self-expandable metal stents in patients with malignant distal biliary obstruction: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:27-37 e1.
134. Krokidis M, Fanelli F, Orgera G, et al. Percutaneous treatment of malignant jaundice due to extrahepatic cholangiocarcinoma: covered Viabil stent versus uncovered Wallstents. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33:97-106.
135. Telford JJ, Carr-Locke DL, Baron TH, et al. A randomized trial comparing uncovered and partially covered self-expandable metal stents in the palliation of distal malignant biliary obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:907-14.
136. Kullman E, Frozanpor F, Soderlund C, et al. Covered versus uncovered self-expandable nitinol stents in the palliative treatment of malignant distal biliary obstruction: results from a randomized, multicenter study. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:915-23.
137. Saleem A, Leggett CL, Murad MH, et al. Meta-analysis of randomized trials comparing the patency of covered and uncovered self-expandable metal stents for palliation of distal malignant bile duct obstruction. *Gastrointest*

- Endosc. 2011;74:321-327 e1-3.
138. Kawashima H, Hashimoto S, Ohno E, et al. Comparison of 8- and 10-mm diameter fully covered self-expandable metal stents: A multicenter prospective study in patients with distal malignant biliary obstruction. *Dig Endosc.* 2019;31:439-447.
  139. Lee YN, Moon JH, Choi HJ, et al. Effectiveness of a newly designed antireflux valve metal stent to reduce duodenobiliary reflux in patients with unresectable distal malignant biliary obstruction: a randomized, controlled pilot study (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2016;83:404-12.
  140. Hamada T, Nakai Y, Isayama H. Two meta-analyses with different conclusions: stent outcomes should be standardized before their integration. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:748.
  141. Isayama H, Hamada T, Yasuda I, et al. TOKYO criteria 2014 for transpapillary biliary stenting. *Dig Endosc.* 2015;27:259-64.
  142. De Cassan C, Bories E, Pesenti C, et al. Use of partially covered and uncovered metallic prosthesis for endoscopic ultrasound-guided hepaticogastrostomy: Results of a retrospective monocentric study. *Endosc Ultrasound.* 2017;6:329-335.
  143. Khashab MA, Van der Merwe S, Kunda R, et al. Prospective international multicenter study on endoscopic ultrasound-guided biliary drainage for patients with malignant distal biliary obstruction after failed endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Int Open.* 2016;4:E487-96.
  144. Artifon EL, Aparicio D, Paione JB, et al. Biliary drainage in patients with unresectable, malignant obstruction where ERCP fails: endoscopic ultrasonography-guided choledochoduodenostomy versus percutaneous drainage. *J Clin Gastroenterol.* 2012;46:768-74.
  145. Lee TH, Choi JH, Park do H, et al. Similar Efficacies of Endoscopic Ultrasound-guided Transmural and Percutaneous Drainage for Malignant Distal Biliary Obstruction. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1011-1019 e3.
  146. Paik WH, Lee TH, Park DH, et al. EUS-Guided Biliary Drainage Versus ERCP for the Primary Palliation of Malignant Biliary Obstruction: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:987-997.
  147. Wagner HJ, Knyrim K, Vakil N, Klose KJ. Plastic endoprotheses versus metal stents in the palliative treatment of malignant hilar biliary obstruction. A prospective and randomized trial. *Endoscopy.* 1993;25:213-218.
  148. Sangchan A, Kongkasame W, Pugkhem A, Jenwitheesuk K, Mairiang P. Efficacy of metal and plastic stents in unresectable complex hilar cholangiocarcinoma: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2012;76:93-9.
  149. Moole H, Dharmapuri S, Duvvuri A, et al. Endoscopic versus Percutaneous Biliary Drainage in Palliation of Advanced Malignant Hilar Obstruction: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016;2016:4726078.
  150. Coelen RJS, Roos E, Wiggers JK, et al. Endoscopic versus percutaneous biliary drainage in patients with resectable perihilar cholangiocarcinoma: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018;3:681-690.

151. Lee TH, Moon JH, Choi J-H, et al. Prospective comparison of endoscopic bilateral stent-in-stent versus stent-by-stent deployment for inoperable advanced malignant hilar biliary stricture. *Gastrointest endosc.* 2019;90:222-230.
152. Lee TH, Kim TH, Moon JH, et al. Bilateral versus unilateral placement of metal stents for inoperable high-grade malignant hilar biliary strictures: a multicenter, prospective, randomized study (with video). *Gastrointest endosc.* 2017;86:817-827.
153. Mocan T, Horhat A, Mois E, et al. Endoscopic or percutaneous biliary drainage in hilar cholangiocarcinoma: When and how? *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13:2050-2063.
154. Mukai T, Yasuda I, Nakashima M, Doi S, Iwashita T, Iwata K, Kato T, Tomita E, Moriwaki H. Metallic stents are more efficacious than plastic stents in unresectable malignant hilar biliary strictures: A randomized controlled trial. *J HepatoBiliary Pancreat Sci.* 2013;20(2):214-222.
155. Xia MX, Pan YL, Cai XB, Wu J, Gao DJ, Ye X, Wang TT, Hu B. Comparison of endoscopic bilateral metal stent drainage with plastic stents in the palliation of unresectable hilar biliary malignant strictures: Large multicenter study. *Dig Endosc.* 2021;33:179-189.
156. Kim JY, Lee S-g, Kang D, et al. The Comparison of Endoscopic Biliary Drainage in Malignant Hilar Obstruction by Cholangiocarcinoma: Bilateral Metal Stents versus Multiple Plastic Stents. *Gut liver.* 2021.
157. Raju RP, Jaganmohan SR, Ross WA, Davila ML, Javle M, Raju GS, Lee JH. Optimum palliation of inoperable hilar cholangiocarcinoma: comparative assessment of the efficacy of plastic and self-expanding metal stents. *Dig Dis Sci.* 2011;56:1557-64.
158. Perdue DG, Freeman ML, DiSario JA, Nelson DB, Fennerty MB, Lee JG, Overby CS, Ryan ME, Bochna GS, Snady HW, Moore JP;ERCOP Outcome Study ERCOST Group. Plastic versus self-expanding metallic stents for malignant hilar biliary obstruction: a prospective multicenter observational cohort study. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1040-6.
159. Choi JH, Lee SH, You MS, Shin BS, Choi YH, Kang J, Jang S, Paik WH, Ryu JK, Kim YT. Step-wise endoscopic approach to palliative bilateral biliary drainage for unresectable advanced malignant hilar obstruction. *Sci Rep.* 2019;9:13207.
160. Iwasaki A, Kubota K, Kurita Y, Hasegawa S, Fujita Y, Kagawa K, Kato S, Sekino Y, Hosono K, Nakajima A. The placement of multiple plastic stents still has important roles in candidates for chemotherapy for unresectable perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2020;27:700-711.
161. Hakuta R, Kogure H, Nakai Y, Kawakami H, Maguchi H, Mukai T, Iwashita T, Saito T, Togawa O, Matsubara S, et al. Unilateral versus bilateral endoscopic nasobiliary drainage and subsequent metal stent placement for unresectable malignant hilar obstruction: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Med.* 2021;10:1-11.
162. Xia MX, Cai XB, Pan YL, Wu J, Gao DJ, Ye X, Wang TT, Hu B. Optimal stent placement strategy for malignant hilar biliary obstruction: a large multicenter parallel study. *Gastrointest Endosc.* 2020;91:1117-1128.e9.

163. Cassani LS, Chouhan J, Chan C, Lanke G, Chen HC, Wang X, Weston B, Ross WA, Raju GS, Lee JH. Biliary Decompression in Perihilar Cholangiocarcinoma Improves Survival: A Single-Center Retrospective Analysis. *Dig Dis Sci.* 2019;64:561-569.
164. Fu YF, Xu YS, Shi YB, Zong RL, Cao C. Percutaneous metal stenting for malignant hilar biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of unilateral versus bilateral stenting. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46:749-756.
165. Vienne AH, E. Gouya, H. Lapidus, N. Fritsch, J. Choury, A. D. Chryssostalis, A. Gaudric, M. Pelletier, G. Buffet, C. Chaussade, S. Prat, F. Prediction of drainage effectiveness during endoscopic stenting of malignant hilar strictures: the role of liver volume assessment. *Gastrointest Endosc.* 2010;72:728-35.
166. Yoshida T, Hara K, Imaoka H, Hijioka S, Mizuno N, Ishihara M, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y, Yamao K. Benefits of side-by-side deployment of 6-mm covered self-expandable metal stents for hilar malignant biliary obstructions. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2016;23:548-55.
167. Shim DJ, Gwon DI, Han K, Kim, Y, Ko GY, Shin JH, Ko HK, Kim JH, Kim JW, Yoon HK, Sung KB. Percutaneous Metallic Stent Placement for Palliative Management of Malignant Biliary Hilar Obstruction. *Korean J Radiol.* 2018;19:597-605.
168. Hong W, Chen S, Zhu Q, et al. Bilateral stenting methods for hilar biliary obstructions. *Clinics (Sao Paulo).* 2014;69:647-52.
169. Moryoussef F, Sportes A, Leblanc S, et al. Is EUS-guided drainage a suitable alternative technique in case of proximal biliary obstruction? *Therap Adv Gastroenterol.* 2017;10:537-544.
170. Minaga K, Takenaka M, Kitano M, et al. Rescue EUS-guided intrahepatic biliary drainage for malignant hilar biliary stricture after failed transpapillary re-intervention. *Surg Endosc.* 2017;31:4764-4772.
171. Kongkam P, Orprayoon T, Boonmee C, et al. ERCP plus endoscopic ultrasound-guided biliary drainage versus percutaneous transhepatic biliary drainage for malignant hilar biliary obstruction: a multicenter observational open-label study. *Endoscopy.* 2021;53:55-62.
172. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol.* 2010;2:419-427.
173. Mills SE, Cater D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH. *Sternberg's diagnostic surgical pathology.* 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins;2010
174. Gore RM, Levine MS. *TEXTBOOK of Gastrointestinal Radiology* 3rd ed. Saunders:2008. 2 vol. p.1403-1404.
175. Turner MA, Fulcher AS. The cystic duct: Normal anatomy and disease processes. *RadioGraphics.* 2001;21:3-22.
176. Sarawagi R, Sundar S, Gupta SK, Raghuwanshi S. Anatomical variations of cystic ducts in magnetic resonance cholangiopancreatography and clinical implications. *Radiol Res Pract.* 2016.
177. Extrahepatic bile duct [Internet]. National Cancer Institute [cited 2019 April 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/extrahepatic-bile-duct>.
178. The bile ducts [Internet]. Canadian Cancer Society. [cited 2019 April 1]. Available from: [https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/bile-duct/what-is-bile-duct-cancer/the-bile-ducts#ci\\_the\\_bile\\_ducts\\_70\\_8796\\_00](https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/bile-duct/what-is-bile-duct-cancer/the-bile-ducts#ci_the_bile_ducts_70_8796_00).

179. Hepatobiliary cancers, version 5. 2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology [Internat]. National Comprehensive Cancer. [updated 2021 Sep 21;cited 2022 March 15]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
180. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. , AJCC cancer staging manual. 8th ed. Chicago:Springer;2017.
181. Lee DH, Kim B, Lee ES, Kim HJ, Min JH, Lee J. M, Choi MH, Seo N, Choi SH, Kim SH, Lee SS, Park YS, Chung YE. Radiologic Evaluation and Structured. Reporting Form for Extrahepatic Bile Duct Cancer: 2019 Consensus Recommendations from the Korean Society of Abdominal Radiology. Korean J Radiol. 2021;22(1):41-62.
182. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(5):p. v28-v37.
183. Lee DH, Kim B, Lee ES, et al. Radiologic Evaluation and Structured Reporting Form for Extrahepatic Bile Duct Cancer: 2019 Consensus Recommendations from the Korean Society of Abdominal Radiology. Korean J Radiol. 2021;22(1):41-62.
184. Ruys AT, Beem BEV, Engelbrecht MRW, et al., Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Br J Radiol. 2012;85(1017):1255-62.
185. Park HS, Lee JM, Choi J-Y, et al., Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(2):396-405.
186. Masselli G, Gualdi G. Hilar cholangiocarcinoma: MRI/MRCP in staging and treatment planning. Abdom Imaging. 2008;33(4):444-51.
187. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. Radiology. 2018;288(1):7-13.
188. Akamatsu N, Sugawara Y, Osada H, et al. Preoperative evaluation of the longitudinal spread of extrahepatic bile duct cancer using multidetector computed tomography. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2009;16(2):216-22.
189. Cho ES, Park MS, Yu JS, et al. Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma: multidetector computed tomography versus magnetic resonance cholangiography. J Comput Assist Tomogr. 2007;31(1):72-8.
190. Park HS, Lee JM, Choi JY, Lee MW, Kim HJ, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(2):396-405.
191. Han JK, Choi BI, Kim AY, An SK, et al. Cholangiocarcinoma: pictorial essay of CT and cholangiographic findings. Radiographics. 2002;22(1):173-87.
192. Choi BI, Lee JM, Han JK. Imaging of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. Abdom Imaging. 2004;29(5):548-57.
193. Park HS, Lee JM, Kim SH, Jeong JY, et al. CT Differentiation of cholangiocarcinoma from periductal fibrosis in patients with hepatolithiasis. AJR Am J Roentgenol. 2006;187(2):445-53.

194. Choi YH, Lee JM, Lee JY, Han CJ, et al. Biliary malignancy: value of arterial, pancreatic, and hepatic phase imaging with multidetector-row computed tomography. *J Comput Assist Tomogr.* 2008;32(3):362-8.
195. Park HJ, Kim SH, Jang KM, Choi SY, et al. The role of diffusion-weighted MR imaging for differentiating benign from malignant bile duct strictures. *Eur Radiol.* 2014;24(4):947-58.
196. Park MS, Kim TK, Kim KW, Park SW, Lee JK, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP. *Radiology.* 2004;233(1):234-40.
197. Kim JY, Lee JM, Han JK, Kim SH, et al. Contrast-enhanced MRI combined with MR cholangiopancreatography for the evaluation of patients with biliary strictures: differentiation of malignant from benign bile duct strictures. *J Magn Reson Imaging.* 2007;26(2):304-12.
198. Wang GX, Ge XD, Zhang D, Chen HL, et al. MRCP Combined With CT Promotes the Differentiation of Benign and Malignant Distal Bile Duct Strictures. *Front Oncol.* 2021;11(683869):683869.
199. Mittal PK, Moreno CC, Kalb B, Mittal A, et al. Primary biliary tract malignancies: MRI spectrum and mimics with histopathological correlation. *Abdom Imaging.* 2015;40(6):1520-57.
200. Bismuth H, Corlette MB. Intrahepatic cholangioenteric anastomosis in carcinoma of the hilus of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1975;140(2):170-8.
201. Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology.* 2011;53(4):1363-71.
202. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Surgical strategy for bile duct cancer: Advances and current limitations. *World J Clin Oncol.* 2011;2(2):94-107.
203. Lee DH, Kim B, Lee ES, et al. Radiologic Evaluation and Structured Reporting Form for Extrahepatic Bile Duct Cancer: 2019 Consensus Recommendations from the Korean Society of Abdominal Radiology. *Korean Journal of Radiology.* 2021;22(1):41-62.
204. Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(2):396-405.
205. Ito K, Sakamoto Y, Isayama H, et al. The Impact of MDCT and Endoscopic Transpapillary Mapping Biopsy to Predict Longitudinal Spread of Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2018;22(9):1528-1537.
206. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology.* 2006;239(1):113-21.
207. Akamatsu N, Sugawara Y, Osada H, et al. Preoperative evaluation of the longitudinal spread of extrahepatic bile duct cancer using multidetector computed tomography. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16(2):216-22.
208. Unno M, Okumoto T, Katayose Y, et al. Preoperative assessment of hilar cholangiocarcinoma by multidetector row computed tomography. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007;14(5):434-40.
209. Ruys AT, Beem BEV, Engelbrecht MRW, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):1255-62.

210. Cho ES, Park MS, Yu JS, et al. Biliary ductal involvement of hilar cholangiocarcinoma: multidetector computed tomography versus magnetic resonance cholangiography. *J Comput Assist Tomogr.* 2007;31(1):72-8.
211. Masselli G, Manfredi R, Vecchioli A, et al. MR imaging and MR cholangiopancreatography in the preoperative evaluation of hilar cholangiocarcinoma: correlation with surgical and pathologic findings. *Eur Radiol.* 2008;18(10):2213-21.
212. Kim HM, Park JY, Kim KS, et al. Intraductal ultrasonography combined with percutaneous transhepatic cholangioscopy for the preoperative evaluation of longitudinal tumor extent in hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25(2):286-92.
213. Joo I, Lee JM, Yoon JH. Imaging Diagnosis of Intrahepatic and Perihilar Cholangiocarcinoma: Recent Advances and Challenges. *Radiology.* 2018;288(1):7-13.
214. Ruys AT, Beem BEV, Engelbrecht MRW, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2012;85(1017):1255-62.
215. Wattanasatesiri TS, Klaikeaw N, Chaopathomkul B, et al. Perihilar cholangiocarcinoma: Accuracy of 16-detectorrow computed tomography in evaluating tumor extension and resectability. *Asian Biomed.* 2013;7(4):499-507.
216. Zhou Q, Guan Y, Mao L, et al. Modification and establishment of CT criteria in preoperative assessment of portal venous invasion by hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford).* 2018;20(12):1163-1171.
217. Zhou Q, Dong G, Zhu Q, et al. Modification and comparison of CT criteria in the preoperative assessment of hepatic arterial invasion by hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(5):1922-1930.
218. Sugiura T, Nishio H, Nagino M, et al. Value of Multidetector-row Computed Tomography in Diagnosis of Portal Vein Invasion by Perihilar Cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2008;32(7):1478-84.
219. Okumoto T, Sato A, Yamada T, et al. Correct diagnosis of vascular encasement and longitudinal extension of hilar cholangiocarcinoma by four-channel multidetector-row computed tomography. *Tohoku J Exp Med.* 2009;217(1):1-8.
220. Fukami Y, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Diagnostic ability of MDCT to assess right hepatic artery invasion by perihilar cholangiocarcinoma with left-sided predominance. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2012;19(2):179-86.
221. Ni Q, Wang H, Zhang Y, et al. MDCT assessment of resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42(3):851-860.
222. Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(2):396-405.
223. Ryoo I, Lee JM, Chung YE, et al. Gadobutrol-enhanced, three-dimensional, dynamic MR imaging with MR cholangiography for the preoperative evaluation of bile duct cancer. *Invest Radiol.* 2010;45(4):217-24.
224. Sun HY, Lee JM, Park HS, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI with MR cholangiography for the preoperative evaluation of bile duct cancer. *J Magn Reson Imaging.* 2013;38(1):138-47.

225. Park MJ, Kim YK, Lim SH, et al. Hilar cholangiocarcinoma: value of adding DW imaging to gadoxetic acid-enhanced MR imaging with MR cholangiopancreatography for preoperative evaluation. *Radiology*. 2014;270(3):768-76.
226. Xin Y, Liu Q, Zhang J, et al. Hilar cholangiocarcinoma: Value of high-resolution enhanced magnetic resonance imaging for preoperative evaluation. *J Cancer Res Ther*. 2020;6(7):1634-1640.
227. Akamatsu N, Sugawara Y, Osada H, et al. Diagnostic accuracy of multidetector-row computed tomography for hilar cholangiocarcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25(4):731-7.
228. Choi JY, Lee JM, Lee JY, et al. Assessment of hilar and extrahepatic bile duct cancer using multidetector CT: value of adding multiplanar reformations to standard axial images. *Eur Radiol*. 2007;17(12):3130-8.
229. Lee HY, Kim SH, Lee JM, et al. Preoperative assessment of resectability of hepatic hilar cholangiocarcinoma: combined CT and cholangiography with revised criteria. *Radiology*. 2006;239(1):113-21.
230. Li H, Zeng MS, Zhou KR, et al. Pancreatic adenocarcinoma: the different CT criteria for peripancreatic major arterial and venous invasion. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(2):170-5.
231. Lu DS, Reber HA, Krasny RM, et al. Local staging of pancreatic cancer: criteria for unresectability of major vessels as revealed by pancreatic-phase, thin-section helical CT. *AJR Am J Roentgenol*. 1997;168(6):1439-43.
232. Mahul BA, Frederick LG, Stephen BE, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth ed. Springer cham. 2017.
233. Ruys AT, Beem BEV, Engelbrecht MRW, et al. Radiological staging in patients with hilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2012;85(1017):1255-62.
234. Songthamwat M, Chamadol N, Khuntikeo N, et al. Accuracy of Computerised Tomography Scan for the Diagnosis of Lymph Node Metastasis in Cholangiocarcinoma. *J Clin Diagnostic Res*. 2018;12(2):Pc12-Pc16.
235. Ni Q, Wang H, Zhang Y, et al. MDCT assessment of resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(3):851-860.
236. Promsorn J, Soontrapa W, Somsap K, et al. Evaluation of the diagnostic performance of apparent diffusion coefficient (ADC) values on diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) in differentiating between benign and metastatic lymph nodes in cases of cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(2):473-481.
237. Soydan L, Torun M, Canpolat K, Oner T, Kina U, Subasi IE. The role of magnetic resonance in the staging of Klatskin tumors. *ACAM*. 2021;12(09):963-968.
238. Ryoo I, Lee JM, Chung YE, et al. Gadobutrol-enhanced, three-dimensional, dynamic MR imaging with MR cholangiography for the preoperative evaluation of bile duct cancer. *Invest Radiol*. 2010;45(4):217-24.
239. Sun HY, Lee JM, Park HS, et al. Gadoxetic acid-enhanced MRI with MR cholangiography for the preoperative evaluation of bile duct cancer. *J Magn Reson Imaging*. 2013;38(1):138-47.
240. Kim YC, Park MS, Cha SW, et al. Comparison of CT and MRI for presurgical characterization of paraaortic lymph nodes in patients with pancreato-biliary carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2008;14(14):2208-12.
241. Park HS, Lee JM, Choi JY, et al. Preoperative evaluation of bile duct cancer: MRI combined with MR cholangiopancreatography versus MDCT with direct cholangiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(2):396-405.



242. Wu XP, Ni JM, Zhang ZY, et al. Preoperative Evaluation of Malignant Perihilar Biliary Obstruction: Negative-Contrast CT Cholangiopancreatography and CT Angiography Versus MRCP and MR Angiography. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(4):780-8.
243. Pang L, Bo X, Wang J, et al. Role of dual-time point (18)F-FDG PET/CT imaging in the primary diagnosis and staging of hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2021;46(9):4138-4147.
244. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71(1):115-129.
245. Hu JH, Tang JH, Lin CH, et al. Preoperative staging of cholangiocarcinoma and biliary carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a meta-analysis. *J Investig Med.* 2018;66(1):52-61.
246. Kim JY, Kim MH, Lee TY, et al. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(5):1145-51.
247. Kobayashi S, Nagano H, Hoshino H, et al. Diagnostic value of FDG-PET for lymph node metastasis and outcome of surgery for biliary cancer. *J Surg Oncol.* 2011;103(3):223-9.
248. Huang X, Yang J, Li j, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(35):e20932.
249. Noji T, Kondo S, Hirano S, et al. Computed tomography evaluation of regional lymph node metastases in patients with biliary cancer. *Br J Surg.* 2008;95(1):92-6.
250. Barlow AD, Garcea G, Berry DP, et al. Staging laparoscopy for hilar cholangiocarcinoma in 100 patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398:983-988.
251. Aloia TA, Charnsangavej C, Faria S, et al. High-resolution computed tomography accurately predicts resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Am J Surg.* 2007;193:702-706.
252. Ni Q, Wang H, Zhang Y, et al. MDCT assessment of resectability in hilar cholangiocarcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2017;42:851-860.
253. Zhang H, Zhu J, Ke F, et al. Radiological Imaging for Assessing the Resectability of Hilar Cholangiocarcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2015;2015:497942.
254. Choi SY, Kim YK, Min JH, Cha DI, Jeong WK, Lee WJ. The value of gadoxetic acid-enhanced MRI for differentiation between hepatic microabscesses and metastases in patients with periampullary cancer. *Eur Radiol.* 2017;27:4383-4393.
255. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019;71:115-129.
256. Lanciego C. Abstracts of CIRSE (Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe) 2010. October 2-6, 2010. Valencia, Spain. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010;33 Suppl 2:14-313.

257. Arima S, Shimizu K, Okamoto T, et al. A Multicenter Phase II Study of Gemcitabine plus S-1 Chemotherapy for Advanced Biliary Tract Cancer. *Anticancer Res.* 2017;37(2):909-914.
258. Bridgewater J, Lopes A, Beare S, et al. A phase 1b study of Selumetinib in combination with Cisplatin and Gemcitabine in advanced or metastatic biliary tract cancer: the ABC-04 study. *BMC Cancer.* 2016;16(1):153.
259. Chiang NJ, Chen JS, Chen MH, et al. A phase II trial of modified gemcitabine plus S-1 combination as the first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer. *Journal of Clinical. J Clin Oncol.* 2017;35(4):417.
260. Coombs RJ, Zeiss J, Howard JM, et al. CT of the abdomen after the Whipple procedure: value in depicting postoperative anatomy, surgical complications, and tumor recurrence. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154(5):1011-4.
261. Manzione L, Romano R, Germano D. Chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with advanced biliary tract cancer: a single-institution experience. *Oncology.* 2007;73(5-6):311-5.
262. Pongmaneratanakul S, Tanasanvimon S, Pengsuparp T, et al. Prevalence of CTR1 and ERCC1 Polymorphisms and Response of Biliary Tract Cancer to Gemcitabine-Platinum Chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017;18(3):857-861.
263. Sahani DV, Hayano K, Galluzzo A, et al. Measuring treatment response to systemic therapy and predicting outcome in biliary tract cancer: comparing tumor size, volume, density, and metabolism. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;204(4):776-81.
264. Wang D, Yang X, Long J, et al. The Efficacy and Safety of Apatinib Plus Camrelizumab in Patients With Previously Treated Advanced Biliary Tract Cancer: A Prospective Clinical Study. *Front Oncol.* 2021;11(646979):646979.
265. Lee DH, Kim BH, Lee ES, et al. Radiologic Evaluation and Structured Reporting Form for Extrahepatic Bile Duct Cancer: 2019 Consensus Recommendations from the Korean Society of Abdominal Radiology. *Korean J Radiol.* 2021;22(1):41-62.
266. Jung SJ, Woo SM, Park HK, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of biliary tract cancer. *Oncology.* 2012;83(2):83-90.
267. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v28-v37.
268. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Hepatobiliary cancers [Internet]. Version 5. 2021. [cited 2021 Sep 21]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf).
269. Huang X, Yang J, Li J, Xiong Y. Comparison of magnetic resonance imaging and 18-fludeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic accuracy of staging in patients with cholangiocarcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Aug 28;99(35):e20932. doi: 10.1097/MD.00000000000020932. PMID: 32871859; PMCID: PMC7458197.
270. Kim NH, Lee SR, Kim YH, Kim HJ. Diagnostic Performance and Prognostic Relevance of FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Korean J Radiol.* 2020 Dec;21(12):1355-1366. doi: 10.3348/kjr.2019.0891. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32767862; PMCID: PMC7689144.

271. Kim JY, Kim MH, Lee TY, Hwang CY, Kim JS, Yun SC, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Clinical role of 18F-FDG PET-CT in suspected and potentially operable cholangiocarcinoma: a prospective study compared with conventional imaging. *Am J Gastroenterol*. 2008 May;103(5):1145-51. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01710.x. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18177454.
272. Petrowsky H, Wildbrett P, Husarik DB, Hany TF, Tam S, Jochum W, Clavien PA. Impact of integrated positron emission tomography and computed tomography on staging and management of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma. *J Hepatol*. 2006 Jul;45(1):43-50. doi: 10.1016/j.jhep.2006.03.009. Epub 2006 Apr 19. PMID: 16690156.
273. Kato T, Tsukamoto E, Kuge Y, Katoh C, Nambu T, Nobuta A, Kondo S, Asaka M, Tamaki N. Clinical role of (18)F-FDG PET for initial staging of patients with extrahepatic bile duct cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002 Aug;29(8):1047-54. doi: 10.1007/s00259-002-0852-z. Epub 2002 Jun 1. PMID: 12173019.
274. Albazaz R, Patel CN, Chowdhury FU, Scarsbrook AF. Clinical impact of FDG PET-CT on management decisions for patients with primary biliary tumours. *Insights Imaging*. 2013 Oct;4(5):691-700. doi: 10.1007/s13244-013-0268-2. Epub 2013 Jul 25. PMID: 23884572; PMCID: PMC3781255.
275. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, DeMatteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008 Jan;206(1):57-65. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.002. Epub 2007 Oct 1. PMID: 18155569.
276. Yamauchi S, Koga A, Matsumoto S, Tanaka M, Nakayama F. Anomalous junction of pancreaticobiliary duct without congenital choledochal cyst: a possible risk factor for gallbladder cancer. *The American journal of gastroenterology*. 1987;82:20-4.
277. Ando H, Ito T, Nagaya M, Watanabe Y, Seo T, Kaneko K. Pancreaticobiliary maljunction without choledochal cysts in infants and children: clinical features and surgical therapy. *J Pediatr Surg*. 1995;30:1658-62. 23.
278. Tashiro S, Imaizumi T, Ohkawa H, et al. Pancreaticobiliary maljunction: retrospective and nationwide survey in Japan. *Journal of hepato-biliary-pancreatic surgery*. 2003;10:345-51.
279. Tsuchida A, Itoi T, Endo M, Kitamura K, Mukaide M, Itokawa F, et al. Pathological features and surgical outcome of pancreaticobiliary maljunction without dilatation of the extrahepatic bile duct. *Oncol Rep*. 2004;11:269-76. 22.
280. Yu ZL, Zhang LJ, Fu JZ, Li J, Zhang QY, Chen FL. Anomalous pancreaticobiliary junction: image analysis and treatment principles. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2004 Feb;3(1):136-9. PMID: 14969857.
281. Jung YS, Lee KJ, Kim H, Kim WH, Kim IG, Yoo BM, Kim JH, Kim MW. Risk factor for extrahepatic bile duct cancer in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union. *Hepatogastroenterology*. 2004 Jul-Aug;51(58):946-9. PMID: 15239220.
282. Ohuchida J, Chijiwa K, Hiyoshi M, Kobayashi K, Konomi H, Tanaka M. Long-term results of treatment for pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation. *Arch Surg*. 2006;141:1066-70. 21.
283. Takuma K, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Inaba Y, Kurata M, Honda G, Tsuruta K, Horiguchi S, Igarashi Y. Importance of early diagnosis of pancreaticobiliary maljunction without biliary dilatation. *World J Gastroenterol*.

2012 Jul 14;18(26):3409-14

284. Morine Y, Shimada M, Takamatsu H, Araida T, Endo I, Kubota M, et al. Clinical feature of pancreaticobiliary maljunction: update analysis of 2nd Japan-nationwide survey. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2013;20:472-80.
285. Hayashi H, Beppu T, Okabe H, Kuroki H, Nakagawa S, Imai K, et al. Functional assessment versus conventional volumetric assessment in the prediction of operative outcomes after major hepatectomy. *Surgery.* 2015;157:20-6.
286. Ribero DZ, G. Aloia, T. A. Shindoh, J. Fabio, F. Amisano, M. Passot, G. Ferrero, A. Vauthey, J. N. Preoperative Cholangitis and Future Liver Remnant Volume Determine the Risk of Liver Failure in Patients Undergoing Resection for Hilar Cholangiocarcinoma. *Journal of the American College of Surgeons.* 2016;223:87-97.
287. Olthof PBW, J. K. Groot Koerkamp, B. Coelen, R. J. Allen, P. J. Besselink, M. G. Busch, O. R. D'Angelica, M. I. DeMatteo, R. P. Kingham, T. P. van Lienden, K. P. Jarnagin, W. R. van Gulik, T. M. Postoperative Liver Failure Risk Score: Identifying Patients with Resectable Perihilar Cholangiocarcinoma Who Can Benefit from Portal Vein Embolization. *Journal of the American College of Surgeons.* 2017;225:387-94.
288. Watanabe YK, S. Shimizu, H. Ohtsuka, M. Yoshitomi, H. Furukawa, K. Miyazaki, M. A New Proposal of Criteria for the Future Remnant Liver Volume in Older Patients Undergoing Major Hepatectomy for Biliary Tract Cancer. *Annals of Surgery.* 2018;267:338-45.
289. Olthof PBC, R. J. S. Bennink, R. J. Heger, M. Lam, M. F. Besselink, M. G. Busch, O. R. van Lienden, K. P. van Gulik, T. M. <sup>99m</sup>Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB.* 2017;19:850-8.
290. Yokoyama YE, T. Igami, T. Sugawara, G. Mizuno, T. Yamaguchi, J. Nagino, M. The Predictive Value of Indocyanine Green Clearance in Future Liver Remnant for Posthepatectomy Liver Failure Following Hepatectomy with Extrahepatic Bile Duct Resection. *World Journal of Surgery.* 2016;40:1440-7.
291. Kuboki SF, K. Takayashiki, T. Takano, S. Miyazaki, M. Ohtsuka, M. Clinical implication of ICG test in major hepatectomy for biliary tract cancer. *Minerva Surgery.* 2021;76:202-10.
292. Franken LCR, F. van Lienden, K. P. Bennink, R. J. Besselink, M. G. Busch, O. R. Erdmann, J. I. van Gulik, T. M. Olthof, P. B. Effect of structured use of preoperative portal vein embolization on outcomes after liver resection of perihilar cholangiocarcinoma. *Bjs Open.* 2020;4:449-55.
293. Huang Y, Ge W, Kong Y, et al. Preoperative portal vein embolization for liver resection: An updated meta-analysis. *J Cancer.* 2021;12:1770-1778.
294. Higuchi R, Yamamoto M. Indications for portal vein embolization in perihilar cholangiocarcinoma. *J HBP sicneces.* 2014;21:542-549.
295. Konish T, Takamoto T, Hashimoto T, et al. Is portal vein embolization safe and effective for patients with impaired liver function? *J Surg Oncol.* 2021;123:1742-1749.
296. Olthof PA, Aldrighetti L, Alikhanov L, et al. Portal Vein Embolization is Associated with Reduced Liver Failure and Mortality in High-Risk Resections for Perihilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27:2311-2318.
297. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R, et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical

- trial. *Ann Surg.* 2003;237:208-217.
298. Hong YK, Choi SB, Lee KH, et al. The efficacy of portal vein embolization prior to right extended hemihepatectomy for hilar cholangiocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *EJSO.* 2011;37:237-244.
299. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg.* 2002;137:675-681.
300. Gazzaniga GM, Filauro M, Bagarolo C, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: an Italian experience. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000;7:122-127.
301. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:1672-1679.
302. Kow AW, Choi DW, Song SC, et al. Role of caudate lobectomy in type III A and III B hilar cholangiocarcinoma: a 15-year experience in a tertiary institution. *World J Surg.* 2012;36:1112-1121.
303. Wahab MA, Sultan AM, Salah T, et al. Caudate lobe resection with major hepatectomy for central cholangiocarcinoma: is it of value? *Hepatogastroenterology.* 2012;59:321-324.
304. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:1197-1203.
305. Song SC, Choi DW, Kow AW, et al. Surgical outcomes of 230 resected hilar cholangiocarcinoma in a single centre. *ANZ J Surg.* 2013;83:268-274.
306. Abd ElWahab M, El Nakeeb A, El Hanafy E, et al. Predictors of long term survival after hepatic resection for hilar cholangiocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8:436-443.
307. Bhutiani N, Scoggins CR, McMasters KM, et al. The impact of caudate lobe resection on margin status and outcomes in patients with hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis from the US Extrahepatic Biliary Malignancy Consortium. *Surgery.* 2018;163:726-731.
308. Geers J, Jaekers J, Topal H, et al. Predictors of survival after surgery with curative intent for perihilar cholangiocarcinoma. *World J Surg Oncol.* 2020;18:286.
309. Birgin E, Rasbach E, Reissfelder C, et al. A systematic review and meta-analysis of caudate lobectomy for treatment of hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46:747-753.
310. Yang M, Li WW, Chen JH, et al. The value of caudate lobectomy in hilar cholangiocarcinoma treatment: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100:e24727.
311. Kitagawa Y, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Sano T, Yamamoto H, et al. Lymph node metastasis from hilar cholangiocarcinoma: audit of 110 patients who underwent regional and paraaortic node dissection. *Ann Surg.* 2001;233(3):385-92.
312. Murakami Y, Uemura K, Sudo T, Hashimoto Y, Nakashima A, Kondo N, et al. Is para-aortic lymph node metastasis a contraindication for radical resection in biliary carcinoma? *World J Surg.* 2011;35(5):1085-93.
313. Hakeem AR, Marangoni G, Chapman SJ, Young RS, Nair A, Hidalgo EL, et al. Does the extent of lymphadenectomy, number of lymph nodes, positive lymph node ratio and neutrophil-lymphocyte ratio impact surgical outcome

- of perihilar cholangiocarcinoma? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(9):1047-54.
314. Ma WJ, Wu ZR, Hu HJ, Wang JK, Yin CH, Shi YJ, et al. Extended Lymphadenectomy Versus Regional Lymphadenectomy in Resectable Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2020;24(7):1619-29.
315. The Royal College of Pathologists. Tissue pathways for lymph node, spleen, and bone marrow trephine biopsy specimens, November 2017. Available at <https://www.rcpath.org/profession/guidelines/cancer-datasets-and-tissue-pathways.html>.
316. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017.
317. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, Izumo W, Ota T, Kiyohara K, Furukawa T, Egawa H, Yamamoto M. Surgical outcomes for perihilar cholangiocarcinoma with vascular invasion. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2019;23(7):1443-1453.
318. Mizuno T, Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, Yamaguchi J, Onoe S, Watanabe N, Kamei Y, Nagino M. Combined vascular resection for locally advanced perihilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg.* 2022;275(2):382-390. Epub 2020 Sep 24.
319. Miyazaki M, Kato A, Ito H, Kimura F, Shimizu H, Ohtsuka M, Yoshidome H, Yoshitomi H, Furukawa K, Nozawa S. Combined vascular resection in operative resection for hilar cholangiocarcinoma: does it work or not? *Surgery.* 2007;141(5):581-588.
320. De Jong MC, Marques H, Clary BM, Bauer TW, Marsh JW, Ribero D, Majno P, Hatzaras I, Walters DM, Barbas AS, Mega R, Schulick RD, Choti MA, Geller DA, Barroso E, Mentha G, Capussotti L, Pawlik TM. The impact of portal vein resection on outcomes for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institutional analysis of 305 cases. *Cancer.* 2012;118(19):4737-4747.
321. Dumitrașcu T, Stroescu C, Brașoveanu V, Herlea V, Ionescu M, Popescu I. Curative-intent surgery for perihilar cholangiocarcinoma with and without portal vein resection—a comparative analysis of Early and Late outcomes. *Chirurgia.* 2017;112(3):308-319.
322. Hoffmann K, Luible S, Goeppert B, Weiss KH, Hinz U, Büchler MW, Schemmer P. Impact of portal vein resection on oncologic long-term outcome in patients with hilar cholangiocarcinoma. *Surgery.* 2015;158(5):1252-1260.
323. Matsuyama R, Mori R, Ota Y, Homma Y, Kumamoto T, Takeda K, Morioka D, Maegawa J, Endo I. 2016. Significance of vascular resection and reconstruction in surgery for hilar cholangiocarcinoma: with special reference to hepatic arterial resection and reconstruction. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(S4):475-484.
324. Song GW, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Cho YP, Ahn CS, Moon DB, Ha TY. Does portal vein resection with hepatectomy improve survival in locally advanced hilar cholangiocarcinoma? *Hepato-Gastroenterology.* 2009;56(93):935-942.
325. Wang ST, Shen SL, Peng BG, Hua YP, Chen B, Kuang M, Li SQ, He Q, Liang LJ. 2015. Combined vascular resection and analysis of prognostic factors for hilar cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International.* 2015;14(6):626-632.

326. Tamoto E, Hirano S, Tsuchikawa T, Tanaka E, Miyamoto M, Matsumoto J, Kato K, Shichinohe T. Portal vein resection using the no-touch technique with a hepatectomy for hilar cholangiocarcinoma. *HPB*. 2014;16(1):56-61.
327. She WH, Cheung TT, Ma KW, Tsang SHY, Dai WC, Chan ACY, Lo CM. Vascular resection and reconstruction in hilar cholangiocarcinoma. *ANZ Journal of Surgery*. 2020;90(9):1653-1659.
328. Liu Y, Li G, Lu Z, Wang T, Yang Y, Wang X, Liu L. Effect of vascular resection for perihilar cholangiocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2021;23(9):e12184.
329. Lurje G, Bednarsch J, Czigan Z, Lurje I, Schlebusch I, Boecker J, Meister F, Tacke F, Roderburg C, Den Dulk M, Gaisa N, Bruners P, Neumann U. The prognostic role of lymphovascular invasion and lymph node metastasis in perihilar and intrahepatic cholangiocarcinoma. *European Journal of Surgical Oncology: The Journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2019;45(8):1468-1478
330. Nagino M, Nimura Y, Nishio H, Ebata T, Igami T, Matsushita M, Nishikimi N, Kamei Y. Hepatectomy with simultaneous resection of the portal vein and hepatic artery for advanced perihilar cholangiocarcinoma: an audit of 50 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 2010;252(1):115-123.
331. Ebata T, Nagino M, Kamiya J, Uesaka K, Nagasaka T, Nimura Y. Hepatectomy with portal vein resection for hilar cholangiocarcinoma: audit of 52 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 2003;238(5):720-727.
332. Peng C, Li C, Wen T, Yan L, Li B. Left hepatectomy combined with hepatic artery resection for hilar cholangiocarcinoma: a retrospective cohort study. *International Journal of Surgery*. 2016;32(114):167-173.
333. Schimizzi GV, Jin LX, Davidson JT IV, Krasnick BA, Ethun CG, Pawlik TM, Poultsides G, Tran T, Idrees K, Isom CA, Weber SM, Salem A, Hawkins WG, Strasberg SM, Doyle MB, Chapman WC, Martin RCG, Scoggins C, Shen P, Mogal HD, Schmidt C, Beal E, Hatzaras I, Shenoy R, Maithel SK, Fields RC. Outcomes after vascular resection during curative-intent resection for hilar cholangiocarcinoma: a multi-institution study from the US extrahepatic biliary malignancy consortium. *HPB*. 2018;20(4):332-339.
334. Yamaguchi K, Shirahane K, Nakamura M, et al. Frozen section and permanent diagnoses of the bile duct margin in gallbladder and bile duct cancer. *HPB (Oxford)*. 2005;7(2):135-8.
335. Otsuka S, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Clinical value of additional resection of a margin-positive distal bile duct in perihilar cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2019;106(6):774-782.
336. Yasukawa K, Shimizu A, Motoyama H, et al. Impact of Remnant Carcinoma in Situ at the Ductal Stump on Long-Term Outcomes in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2021;45(1):291-301.
337. Tsukahara T, Ebata T, Shimoyama Y, et al. Residual Carcinoma In Situ at the Ductal Stump has a Negative Survival Effect: An Analysis of Early-stage Cholangiocarcinomas. *Ann Surg*. 2017;266(1):126-132.
338. Shin D, Lee S, Lee JH, et al. Prognostic implication of high grade biliary intraepithelial neoplasia in bile duct resection margins in patients with resected perihilar cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2020;27(9):604-613.
339. Wakai T, Shirai Y, Tsuchiya Y, et al. Combined major hepatectomy and pancreaticoduodenectomy for locally advanced biliary carcinoma: long-term results. *World J Surg*. 2008;32(6):1067-74.

340. Fukami Y, Kaneoka Y, Maeda A, et al. Major hepatopancreatoduodenectomy with simultaneous resection of the hepatic artery for advanced biliary cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(4):471-8.
341. Sakamoto Y, Nara S, Kishi Y, et al. Is extended hemihepatectomy plus pancreaticoduodenectomy justified for advanced bile duct cancer and gallbladder cancer? *Surgery.* 2013;153(6):794-800.
342. Ebata T, Yokoyama Y, Igami T, et al. Hepatopancreatoduodenectomy for cholangiocarcinoma: a single-center review of 85 consecutive patients. *Ann Surg.* 2012;256(2):297-305.
343. Shimizu A, Motoyama H, Kubota K, et al. Safety and Oncological Benefit of Hepatopancreatoduodenectomy for Advanced Extrahepatic Cholangiocarcinoma with Horizontal Tumor Spread: Shinshu University Experience. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(4):2012-2025.
344. Park Y, Hwang DW, Kim JH, et al. Prognostic comparison of the longitudinal margin status in distal bile duct cancer: R0 on first bile duct resection versus R0 after additional resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2019;26(5):169-178.
345. Yoo T, Park SJ, Han SS, et al. Proximal Resection Margins: More Prognostic than Distal Resection Margins in Patients Undergoing Hilar Cholangiocarcinoma Resection. *Cancer Res Treat.* 2018;50(4):1106-1113.
346. Lee JH, Hwang DW, Lee SY, et al. The proximal margin of resected hilar cholangiocarcinoma: the effect of microscopic positive margin on long-term survival. *Am Surg.* 2012;78(4):471-7.
347. Nakanishi Y, Kondo S, Zen Y, et al. Impact of residual in situ carcinoma on postoperative survival in 125 patients with extrahepatic bile duct carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010;17(2):166-73.
348. Sasaki R, Takeda Y, Funato O, et al. Significance of ductal margin status in patients undergoing surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg.* 2007;31(9):1788-1796.
349. Wakai T, Shirai Y, Moroda T, et al. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer.* 2005;103(6):1210-6.
350. Han IW, Jang JY, Lee KB, et al. Clinicopathological analysis and prognosis of extrahepatic bile duct cancer with a microscopic positive ductal margin. *HPB (Oxford).* 2014;16(6):575-81.
351. Higuchi R, Ota T, Araida T, et al. Prognostic relevance of ductal margins in operative resection of bile duct cancer. *Surgery.* 2010;148(1):7-14.
352. Kurahara H, Maemura K, Mataka Y, et al. Relationship between the surgical margin status, prognosis, and recurrence in extrahepatic bile duct cancer patients. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402(1):87-93.
353. Higuchi R, Yazawa T, Uemura S, et al. High-grade dysplasia/carcinoma in situ of the bile duct margin in patients with surgically resected node-negative perihilar cholangiocarcinoma is associated with poor survival: a retrospective study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24(8):456-465.
354. van Hilst J, de Rooij T, Bosscha K, et al. Laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for pancreatic or periampullary tumours (LEOPARD-2): a multicentre, patient-blinded, randomised controlled phase 2/3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:199-207.



355. Poves I, Burdío F, Morató O, et al. Comparison of Perioperative Outcomes Between Laparoscopic and Open Approach for Pancreatoduodenectomy: The PADULAP Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;268:731-739.
356. Palanivelu C, Senthilnathan P, Sabnis SC, et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open pancreatoduodenectomy for periampullary tumours. *Br J Surg.* 2017;104:1443-1450.
357. Nickel F, Haney CM, Kowalewski KF, et al. Laparoscopic Versus Open Pancreaticoduodenectomy: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Surg.* 2020;271:54-66.
358. Kamarajah SK, Gujjuri R, Bundred JR, et al. Long-term survival after minimally invasive resection versus open pancreaticoduodenectomy for periampullary cancers: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *HPB (Oxford).* 2021;23:197-205.
359. Wang S, Shi N, You L, et al. Minimally invasive surgical approach versus open procedure for pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96:e8619.
360. Kim SH, Lee B, Hwang HK, et al. Comparison of postoperative complications and long-term oncological outcomes in minimally invasive versus open pancreatoduodenectomy for distal cholangiocarcinoma: A propensity score-matched analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2021.
361. Delitto D, Luckhurst CM, Black BS, et al. Oncologic and Perioperative Outcomes Following Selective Application of Laparoscopic Pancreaticoduodenectomy for Periampullary Malignancies. *J Gastrointest Surg.* 2016;20:1343-1349.
362. Tang W, Qiu JG, Deng X, et al. Minimally invasive versus open radical resection surgery for hilar cholangiocarcinoma: Comparable outcomes associated with advantages of minimal invasiveness. *PLoS One.* 2021;16:e0248534.
363. Wang W, Fei Y, Liu J, et al. Laparoscopic surgery and robotic surgery for hilar cholangiocarcinoma: an updated systematic review. *ANZ J Surg.* 2021;91:42-48.
364. Ma D, Wang W, Wang J, et al. Laparoscopic versus open surgery for hilar cholangiocarcinoma: a retrospective cohort study on short-term and long-term outcomes. *Surg Endosc.* 2021.
365. Li J, Xiong Y, Yang G, et al. Complete laparoscopic radical resection of hilar cholangiocarcinoma: technical aspects and long-term results from a single center. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2021;16:62-75.
366. Jingdong L, Yongfu X, Yang G, et al. Minimally invasive surgery for hilar cholangiocarcinoma: a multicenter retrospective analysis of 158 patients. *Surg Endosc.* 2021;35:6612-6622.
367. Zhang Y, Dou C, Wu W, et al. Total laparoscopic versus open radical resection for hilar cholangiocarcinoma. *Surg Endosc.* 2020;34:4382-4387.
368. Li J, Tan X, Zhang X, et al. Robotic radical surgery for hilar cholangiocarcinoma: A single-centre case series. *Int J Med Robot.* 2020;16:e2076.
369. Feng F, Cao X, Liu X, et al. Laparoscopic resection for Bismuth type III and IV hilar cholangiocarcinoma: How to improve the radicality without direct palpation. *J Surg Oncol.* 2019;120:1379-1385.

370. Li J, Zhao L, Zhang J, et al. Application of the laparoscopic technique in perihilar cholangiocarcinoma surgery. *Int J Surg*. 2017;44:104-109.
371. Xu Y, Wang H, Ji W, et al. Robotic radical resection for hilar cholangiocarcinoma: perioperative and long-term outcomes of an initial series. *Surg Endosc*. 2016;30:3060-3070.
372. Yu H, Wu SD, Chen DX, et al. Laparoscopic resection of Bismuth type I and II hilar cholangiocarcinoma: an audit of 14 cases from two institutions. *Dig Surg*. 2011;28:44-49.
373. Lee GI, Lee MR, Green I, et al. Surgeons' physical discomfort and symptoms during robotic surgery: a comprehensive ergonomic survey study. *Surg Endosc*. 2017;31:1697-1706.
374. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755-62.
375. Aoba T, Ebata T, Yokoyama Y, et al. Assessment of nodal status for perihilar cholangiocarcinoma: location, number, or ratio of involved nodes. *Ann Surg*. 2013;257(4):718-25.
376. Komaya K, Ebata T, Shirai K, et al. Recurrence after resection with curative intent for distal cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(4):426-433.
377. Maeta T, Ebata T, Hayashi E, et al. Pancreatoduodenectomy with portal vein resection for distal cholangiocarcinoma. *Br J Surg*. 2017;104(11):1549-1557.
378. Brandi G, Venturi M, Pantaleo MA, et al. Cholangiocarcinoma: Current opinion on clinical practice diagnostic and therapeutic algorithms: A review of the literature and a long-standing experience of a referral center. *Dig Liver Dis*. 2016;48(3):231-41.
379. Soares KC, Kamel I, Cosgrove DP, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(1):18-34.
380. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline ; <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438>.
381. Corvera CU, Blumgart LH, Akhurst T, et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography influences management decisions in patients with biliary cancer. *J Am Coll Surg*. 2008;206(1):57-65.
382. Lamarca A, Barriuso J, Chander A, et al. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG-PET) for patients with biliary tract cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019;71(1):115-129.
383. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v28-v37.
384. Yamaguchi K, Shirahane K, Nakamura M, Su D, Konomi H, Motoyama K, et al. Frozen section and permanent diagnoses of the bile duct margin in gallbladder and bile duct cancer. *HPB (Oxford)*. 2005;7(2):135-8.
385. Shiraki T, Kuroda H, Takada A, Nakazato Y, Kubota K, Imai Y. Intraoperative frozen section diagnosis of bile duct margin for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol*. 2018;24(12):1332-42.
386. Endo I, House MG, Klimstra DS, Gonen M, D'Angelica M, Dematteo RP, et al. Clinical significance of intraoperative bile duct margin assessment for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(8):2104-12.

387. Zhang XF, Squires MH, 3rd, Bagante F, Ethun CG, Salem A, Weber SM, et al. The Impact of Intraoperative Re-Resection of a Positive Bile Duct Margin on Clinical Outcomes for Hilar Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(5):1140-9.
388. Ojima H, Kanai Y, Iwasaki M, Hiraoka N, Shimada K, Sano T, et al. Intraductal carcinoma component as a favorable prognostic factor in biliary tract carcinoma. *Cancer Sci*. 2009;100(1):62-70.
389. Yasukawa K, Shimizu A, Motoyama H, Kubota K, Notake T, Fukushima K, et al. Impact of Remnant Carcinoma in Situ at the Ductal Stump on Long-Term Outcomes in Patients with Distal Cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2021;45(1):291-301.
390. Sasaki R, Takeda Y, Funato O, Nitta H, Kawamura H, Uesugi N, et al. Significance of ductal margin status in patients undergoing surgical resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *World J Surg*. 2007;31(9):1788-96.
391. Wakai T, Shirai Y, Moroda T, Yokoyama N, Hatakeyama K. Impact of ductal resection margin status on long-term survival in patients undergoing resection for extrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer*. 2005;103(6):1210-6.
392. Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz A, Greene F. *AJCC cancer staging manual*: Springer New York; 2010.
393. Hong SM, Cho H, Moskaluk CA, Yu E. Measurement of the invasion depth of extrahepatic bile duct carcinoma: An alternative method overcoming the current T classification problems of the AJCC staging system. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):199-206.
394. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. *WHO classification of tumours of the digestive system*: World Health Organization; 2010.
395. Park YH, Seo SH, An MS, Baik H, Lee CH. Prognostic Impact of Resection Margin Length in Patients Undergoing Resection for Mid-Common Bile Duct Cancer: A Single-Center Experience. *Dig Surg*. 2021;38(3):212-21.
396. Horgan, AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant Therapy in the Treatment of Biliary Tract Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30:1934-1940.
397. Neoptolemos JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 2012;308:147-156.
398. Edeline J, et al. Gemcitabine and Oxaliplatin Chemotherapy or Surveillance in Resected Biliary Tract Cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37:658-667.
399. Ebata T, et al. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surgery*. 2018;105:192-202.
400. Primrose JN, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20:1-10.
401. Valle J, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-1281.

402. Okusaka T, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. *Br J Cancer*. 2010;103(4):469-474.
403. Oh DY, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM evidence*. 2022;1(8). DOI:10.1056/EVIDoa2200015.
404. Kelly RT, Ueno M, Yoo CH, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10391):1853-1865.
405. Desrame J, et al. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM chemotherapy for patients with advanced biliary tract cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): a randomized phase II Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(3):262-271.
406. Morizane C, et al. Combination gemcitabine plus S-1 versus gemcitabine plus cisplatin for advanced/recurrent biliary tract cancer: the FUGA-BT (JCOG1113) randomized phase III clinical trial. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1950-1958.
407. Kim ST, et al. Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. *Annals of Oncology*. 2019;30(5):788-795.
408. Shroff RT, et al. Gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel for the treatment of advanced biliary tract cancers: a phase 2 clinical trial. *JAMA oncology*. 2019;5(6):824-830.
409. Shroff RT, Guthrie KA, Scott AJ, et al. SWOG 1815: a phase III randomized trial of gemcitabine, cisplatin, and nab-paclitaxel versus gemcitabine and cisplatin in newly diagnosed, advanced biliary tract cancers. *J Clin Oncol*. 2023;41(suppl 4):LBA490.
410. Kim BJ, Yoo C, Kim KP, et al. Efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy in patients with advanced biliary tract cancer after failure of gemcitabine plus cisplatin: retrospective analysis of 321 patients. *Br J Cancer*. 2017 Feb 28;116(5):561-567.
411. Brieu B, Dahan L, Rycke YD, et al. Second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer after failure of the gemcitabine-platinum combination: A large multicenter study by the Association des Gastro-Enterologues Oncologues. *Cancer*. 2015 Sep 15;121(18):3290-7.
412. Neuzillet C, Brieu B, Vivaldi C, et al. Fluoropyrimidine single agent or doublet chemotherapy as second line treatment in advanced biliary tract cancer. *Int J Cancer*. 2020 Dec 1;147(11):3177-3188.
413. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2021 May;22(5):690-701.
414. Choi IS, Kim KH, Lee JH, et al. A randomised phase II study of oxaliplatin/5-FU (mFOLFOX) versus irinotecan/5-FU (mFOLFIRI) chemotherapy in locally advanced or metastatic biliary tract cancer refractory to first-line gemcitabine/cisplatin chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2021 Sep;154:288-295.

415. Yoo C, Kim KP, Jeong JH, et al. Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin for metastatic biliary tract cancer after progression on gemcitabine plus cisplatin (NIFTY): a multicentre, open-label, randomised, phase 2b study. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1560-1572.
416. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):796-807.
417. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684.
418. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Oct;6(10):803-815.
419. Piha-Paul SA, Oh DY, Ueno M, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab for the treatment of advanced biliary cancer: Results from the KEYNOTE-158 and KEYNOTE-028 studies. *Int J Cancer.* 2020 Oct 15;147(8):2190-2198.
420. Kang J, Jeong JH, Hwang HS, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Patients with Refractory Advanced Biliary Tract Cancer: Tumor Proportion Score as a Potential Biomarker for Response. *Cancer Res Treat.* 2020 Apr;52(2):594-603.
421. Kim RD, Chung V, Alese OB, et al. A Phase 2 Multi-institutional study of nivolumab for patients with advanced refractory biliary tract cancer. *JAMA Oncol.* 2020;6(6):888-894.
422. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients With Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. *JAMA Oncol.* 2021 Nov 1;7(11):1669-1677.
423. Phelip JM, Vendrely V, Rostain F, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus chemoradiotherapy in locally advanced biliary tract cancer: Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9902 phase II randomised study. *Eur J Cancer.* 2014;50(17):2975-82.
424. Pollom EL, Alagappan M, Park LS, Whitemore AS, Koong AC, Chang DT. Does radiotherapy still have a role in unresected biliary tract cancer? *Cancer Med.* 2017;6(1):129-41.
425. Shinohara ET, Guo M, Mitra N, Metz JM. Brachytherapy in the treatment of cholangiocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;78(3):722-8.
426. Shinohara ET, Mitra N, Guo M, Metz JM. Radiotherapy is associated with improved survival in adjuvant and palliative treatment of extrahepatic cholangiocarcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;74(4):1191-8.
427. Torgeson A, Lloyd S, Boothe D, et al. Chemoradiation Therapy for Unresected Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Propensity Score-Matched Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(13):4001-8.
428. Yi SW, Kang DR, Kim KS, et al. Efficacy of concurrent chemoradiotherapy with 5-fluorouracil or gemcitabine in locally advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2014;73(1):191-8.

429. Brunner TB, Blanck O, Lewitzki V, et al. Stereotactic body radiotherapy dose and its impact on local control and overall survival of patients for locally advanced intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma. *Radiother Oncol.* 2019;132:42-7.
430. Smart AC, Goyal L, Horick N, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Unresectable/Locally Recurrent Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1122-9.
431. Koo TR, Eom KY, Kim IA, Cho JY, Yoon YS, Hwang DW, et al. Patterns of failure and prognostic factors in resected extrahepatic bile duct cancer: implication for adjuvant radiotherapy. *Radiation oncology journal.* 2014;32(2):63-9.
432. Jung SJ, Woo SM, Park HK, Lee WJ, Han MA, Han SS, et al. Patterns of initial disease recurrence after resection of biliary tract cancer. *Oncology.* 2012;83(2):83-90.
433. Song SC, Heo JS, Choi DW, Choi SH, Kim WS, Kim MJ. Survival benefits of surgical resection in recurrent cholangiocarcinoma. *Journal of the Korean Surgical Society.* 2011;81(3):187-94.
434. Kim E, Kim YJ, Kim K, Song C, Kim JS, Oh DY, et al. Salvage radiotherapy for locoregionally recurrent extrahepatic bile duct cancer after radical surgery. *The British journal of radiology.* 2017;90(1080):20170308.
435. Koh M, Park JH, Yoo C, Yoon SM, Jung J, Ryoo BY, et al. Radiation therapy for recurrent extrahepatic bile duct cancer. *PloS one.* 2021;16(6):e0253285.
436. Il Yu J, Chul Park H, Hoon Lim D, Oh Park J, Suk Park Y, Tae Kim S, et al. Clinical outcomes of salvage chemoradiotherapy for locally recurrent biliary tract cancer. *Tumori.* 2017;103(4):345-52.
437. Moureau-Zabotto L, Turrini O, Resbeut M, Raoul JL, Giovannini M, Poizat F, et al. Impact of radiotherapy in the management of locally advanced extrahepatic cholangiocarcinoma. *BMC cancer.* 2013;13:568.
438. Gwak HK, Kim WC, Kim HJ, et al. Extrahepatic bile duct cancers: surgery alone versus surgery plus postoperative radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol.* 2010;78:194-198.
439. Chang WI, Kim BH, Kang HC, et al. The Role of Adjuvant Chemoradiotherapy in Nonhilar Extrahepatic Bile Duct Cancer: A Long-Term Single-Institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021;111:395-404.
440. Todoroki T, Ohara K, Kawamoto T, et al. Benefits of adjuvant radiotherapy after radical resection of locally advanced main hepatic duct carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46:581-587.
441. Kobayashi S, Nagano H, Marubashi S, et al. Impact of postoperative irradiation after non-curative resection of hilar biliary cancer. *J Surg Oncol.* 2009;100:657-662.
442. Hoehn RS, Wima K, Ertel AE, et al. Adjuvant Chemotherapy and Radiation Therapy is Associated with Improved Survival for Patients with Extrahepatic Cholangiocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22 Suppl 3:S1133-S1139.
443. Nassour I, Mokdad AA, Porembka MR, et al. Adjuvant Therapy Is Associated With Improved Survival in Resected Perihilar Cholangiocarcinoma: A Propensity Matched Study. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:1193-1201.
444. Kamarajah SK, Bednar F, Cho CS, et al. Survival benefit with adjuvant radiotherapy after resection of distal cholangiocarcinoma: A propensity-matched National Cancer Database analysis. *Cancer.* 2021;127:1266-1274.

445. Kim K, Yu JI, Jung W, et al. Role of adjuvant radiotherapy in extrahepatic bile duct cancer: multicenter retrospective study (Korean Radiation Oncology Group 18-14). *Eur J Cancer*. 2021;157:31-39.
446. Beltran MB, Allal AS, Gich I, et al. Is adjuvant radiotherapy needed after curative resection of extrahepatic biliary tract cancers? A systematic review with a meta-analysis of observational studies. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:111-119.
447. Shi X, Zhang JY, Tian H, et al. Role of adjuvant (chemo)radiotherapy for resected extrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020;21:549-559.
448. Choi SH, Rim CH, Shin IS, et al. Adjuvant Radiotherapy for Extrahepatic Cholangiocarcinoma: A Quality Assessment-Based Meta-Analysis. *Liver Cancer*. 2021;10:419-432.
449. Bowling TE, Galbraith SM, Hatfield ARW, et al. A retrospective comparison of endoscopic stenting alone with stenting and radiotherapy in non-resectable cholangiocarcinoma. *Gut*. 1996;39:852-855.
450. Valek V, Kysela P, Kala Z et al. Brachytherapy and percutaneous stenting in the treatment of cholangiocarcinoma: A prospective randomised study. *Eur J Radio*. 2007;62:175-179.
451. Jiao D, Wu G, Ren J et al. Study of self-expandable metallic stent placement intraluminal 125I seed strands brachytherapy of malignant biliary obstruction. *Surg Endosc*. 2017;31:4996-5005.
452. Zhu HD, Guo JH, HuangM et al. Irradiation stents vs. conventional metal stents for unresectable malignant biliary obstruction: A multicenter trial. *J Hepatol*. 2018; 68:970-977.
453. Xu X, Li J, Wu J e tal. A systematic review and meta-analysis of intraluminal brachytherapy versus stent alone in the treatment of malignant obstructive jaundice. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41:206-217.
454. van Geenen RCI, Keyzer-Dekker CMG, van Tienhoven G et al. Pain management of patients with unresectable peripancreatic carcinoma *World J Surg*. 2002;26:715-720.
455. Dowsiroj P, Paholpak P, Sirichativapee W et al. Cholangiocarcinoma with spinal metastasis: single center survival analysis. *J Clin Neurosci*. 2017;38:43-48.

---

## 2023 한국 간외담관암 진료 가이드

---

발행처 한국간담췌외과학회  
발행인 박준성  
인쇄일 2023년 6월  
발행일 2023년 6월  
인쇄처 (주)옵스웨이 (02)2624-0800  
I S B N 979-11-983761-0-7 (93510)



2023  
간외담관암 진료 가이드



비매품

9 791198 376107  
ISBN 979-11-983761-0-7



한국간담췌외과학회  
The Korean Association of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery

(04510) 서울특별시 중구 청파로 464 브라운스톤서울 101동 2203호 한국간담췌외과학회  
Tel: 02)2019-3375 FAX: 02)3462-5994 E-mail: khbps@khbp.or.kr