

종 설(Review)

췌관내 유두상점액종양의 임상적 특징 및 예후

원광대학교 의과대학 내과학교실

김 태 현

Clinical Features and Prognosis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas

Tae Hyeon Kim

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Korea

Intraductal papillary mucinous neoplasm is frequently found recently and have recognized as precancerous lesions to pancreatic cancer that characterized by papillary growth of the ductal epithelium with rich mucin production and cystic dilatation of the main pancreatic duct and/or its branches. These tumors are asymptomatic and often multifocal. Preoperative differentiation between benign and malignant lesions is important to select the most appropriate treatment and to improve prognosis. Surgical resection is the treatment of choice to avoid malignant transformation when predictive factors for malignancy are present. These factors include mural nodule in the cyst, main pancreatic duct dilation, thick septum, cyst greater than 3 cm, atypias in the cyst fluid and the presence of symptoms. The follow-up of these patients who do not undergo surgical resection, is of great importance, since patients with IPMN appear to be at risk for pancreatic cancer. Patients who retain a portion of their pancreas following resection of an IPMN need to be followed up with periodic imaging to detect recurrences and metachronous lesions. (Korean J Med 2014;86:152-161)

Keywords: Intraductal papillary mucinous neoplasm; Pancreatic cancer; Surveillance

췌장의 낭성 병변의 중의 하나인 췌관내 유두상점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)은 최근에 여러가지 영상의학적 진단 해상도 발전과 건강검진의 증가로 우연하기 발견되는 빈도가 증가하고 있다. 이는 저등급의 종양이 악성으로 서서히 진행할 수 있는 췌장암의 전구 병변이고, 이 병변과 떨어진 부위에서 췌장선암이 동반될 빈도가 높아 많은 관심이 집중되고 있다.

췌장 IPMN은 췌관에서 발생하는 종양으로 발생 부위에

따라서 주췌관형(main duct type), 분지췌관형(branch duct type), 혼합형(mixed type)으로 분류된다. 또한 병리학적인 분류로는 저등급 이형성증(low grade dysplasia), 중간등급 이형성증(Intermediate dysplasia), 고등급 이형성증(high grade dysplasia), 침윤성 암종(invasive carcinoma)로 분류되고, 등급에 따라서 예후도 다를 수 있다. 주췌관형과 혼합형은 악성 위험성이 높아 대부분 수술적 절제가 필요하다[1-3]. 분지형 IPMN의 악성도는 주췌관형에 비하여 낮지만[4-6], 대부분 전암 병변

Correspondence to Tae Hyeon Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University College of Medicine, 895 Moowang-ro, Iksan 570-090, Korea
Tel: +82-63-859-2670, Fax: +82-63-855-2205, E-mail: kth@wonkwang.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

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

으로 외과적 절제로 근치적 치료가 가능할 수 있다. 그러나 아직까지 췌장의 수술로 인한 합병증 발생률과 사망률이 다른 소화기계, 즉 위암이나 대장암에 비해서 높은 편이고, 대부분 노령에서 발생하여 치료방침 결정이 어렵다. 분지췌장형 IPMN은 수술 전 다른 낭종성 종양과의 감별진단과 악성화의 예측에 아직도 많은 어려움이 있다.

IPMN의 생존율과 삶의 질을 높이기 위한 치료 방침을 결정하기 위해서는 이 종양의 자연경과와 악성 인자들을 파악해야 한다. 최근 수년 동안 췌장 낭종의 자연경과와 악성도를 예측하는 많은 연구들이 진행되어 왔다. 이 연구들을 기반으로 IPMN의 치료 방침과 추적 감시 간격을 제시하는 2006년 Sendai 가이드라인이 발표되었고, 최근에는 이 가이드라인의 단점을 보완하여 2012년 새로운 가이드라인이 발표되었다. 본 고에서는 IPMN의 최신지견과 2012년 가이드라인을 바탕으로 IPMN의 임상양상, 진단, 치료방침, 그리고 예후에 관하여 기술하고자 한다.

역학

췌관내 유두상점액종양은 1982년 Ohashi 등에 의해 일본에서 처음 보고된 이 후, 1990년대 중반까지도 IPMN은 드물 증례로 보고되었다[7]. 대부분은 점액과 주췌관 확장이 저명하게 관찰되는 주췌관 침범 증례들이었다. 췌관의 분지에도 국한되어 발현될 수 있음이 밝혀지고, 영상의학적 단층촬영술의 발전으로 무증상의 IPMN이 발견되면서 더 많은 증례들이 보고되었다. 초기에는 부췌관형 IPMN은 췌장의 점액성 종양과 감별이 어려워 많은 문헌들에서도 두 질환이 혼재되어 보고되었다. 점액성 낭종성 종양은 분명히 IPMN과 다르게 췌관에서 발생하지 않고 난소 유사 기질(ovarian-like stroma)를 가지며, 대부분 췌장의 체부와 미부에서 발견되고 중년 여성에서 발생한다는 특징을 가진다.

IPMN의 정확한 유병률은 알려지지 않고 있지만, 서구의 분석에서 수술 절제된 췌장 종양의 15%를 차지한다는 보고를 기반으로 예측되는 발병률은 10만명 당 0.8 정도이다[8]. 과거에는 췌장낭성병변의 80-90%는 가성낭이고 낭성종양은 10% 정도라고 보고되었으나 최근 낭성종양의 비율이 높아지고 있다. 복부 전산화단층촬영(computerized tomography, CT)이나 자기공명영상 검사에서 진단된 췌장 낭종의 유병률은 2-14%이고[9,10], 고령과 아시아 민족에서 호발한다고 알려

지고 있다[11]. 나이의 증가와 함께 증가하여 70대 이상에서는 10%에서 췌장 낭종이 발견된다[11]. 그러나 이들 중 몇 %가 IPMN인지는 정확하게 알 수는 없다. 그러나 수술 환자를 대상으로 한 연구에서는 췌장 낭종의 20-50%가 IPMN으로 보고되고 있다[12,13]. 또한 2006년 발표된 국내 다기관 연구에서 IPMN이 췌장 낭성 종양의 39.5%로 가장 흔한 낭성 종양으로 조사되었다. 이를 견주어 볼 때 영상의학적으로 진단된 췌장 낭성 종양의 상당 수가 IPMN일 가능성이 높을 것으로 추정된다[14].

초기에는 IPMN은 주로 고령의 남성에서 발생하고 흡연과 연관성이 높다고 보고되었다. 최근 수술로 확진된 IPMN 환자의 성별 차이가 지역적으로 차이가 있다고 보고되었다[15]. 주췌관형과 분지췌관형 IPMN 남녀 비율은 한국과 일본에서 각각 3과 1.8이었고, 미국은 1.1과 0.76, 유럽은 1.5와 0.66이었다. 병변을 절제한 시점에서 연령은 지역간에 큰 차이가 없었고, 평균 연령은 62세에서 67세 사이였다. Capurso 등은 유럽의 다기관 연구에서 췌장암의 위험요소와 겹치지만 당뇨 기왕력, 만성췌장염, 췌장선암의 가족력이 IPMN 발생의 위험요소라고 보고하였다[16].

임상 증상과 악성 위험도

IPMN으로 진단된 대부분의 환자는 무증상이지만 복통, 체중감소, 황달, 지방변, 당뇨, 췌장염 등이 나타날 수 있다. 이러한 증상은 많은 환자에서 수개월 혹은 수년 동안 지속될 수 있다. 다른 질환으로 복부 CT, 흉부 CT, 복부 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)를 받은 환자에서 췌장내 낭종이 우연하게 발견되어 진단되는 경우가 흔하다. 수술적으로 절제된 췌장을 대상으로 한 연구에서 우연하게 발견된 IPMN은 주췌관형(13.5%)보다는 분지형(34.5%)에서 많았다.

IPMN과 관련된 췌장염의 빈도는 12-45%로 다양하게 보고되고 있으며, 악성종양 유무에 관계없이 발생한다. 우연하게 발견된 무증상 환자들을 포함한 최근 한 연구에서는 급성 췌장염이 7%에서 발생한다고 보고하였다[17]. 주췌관형과 분지췌관형 사이에 췌장염의 빈도 차이가 없다는 보고도 있지만[18], 주췌관형에서 높다는 보고도 있다[17]. IPMN 환자에서 발생하는 급성 췌장염의 임상증상은 심하지 않으나 재발이 많다. 급성 췌장염이 있는 환자에서 발견되는 췌장

낭종 병변은 가성낭종과 분지췌장형 IPMN의 감별이 어려울 수 있다. 황달은 10-25%에서 나타날 수 있고, 종양에서 분비되는 점액이나 종양이 담관을 폐쇄하여 황달이 발생할 수 있다. 침윤성 암종이 비침윤성 종양보다 폐쇄성 황달(33%)과 체중감소(44%)를 자주 유발한다[19]. 혈청 아밀라제와 리파제 농도가 상승할 수 있으며, 혈청 CEA나 CA19-9은 진단적 가치는 없으나 침습암종에서는 상승할 수 있다.

주췌관형은 대부분 악성으로 진행된다고 알려져 있고 분지췌관형은 그 중 일부만이 악성으로 진행된다고 알려져 있다. 그러나 주췌관형에 대한 자연경과는 잘 알려져 있지 않지만 수술을 받은 환자들을 대상으로 한 연구에서 57-92%가 이미 침습형암이 존재한다고 알려져 있다[1-3]. 이 근거를 바탕으로 대부분의 진료지침에서는 주췌관형과 혼합형은 수술적 치료가 필요하다고 권고하고 있다. 그러나 대부분의 연구가 증상이 있는 환자들이거나 주췌관 직경이 10 mm 이상 이거나 결절을 포함한 한 연구들이고 무증상 환자들을 대상으로 한 연구는 많지 않다. 무증상 주췌관형 환자들을 대상으로 한 최근 연구에서는 8 mm 이하의 주췌관 직경의 주췌관형 IPMN은 악성 가능성이 작다고 보고하기도 하였다[20].

분지췌관형 IPMN은 수술을 받은 환자들은 대상으로 한 연구들에서 조직학적으로 악성이었던 평균 빈도는 25.5% (6.3-46.5%)였고, 악성으로 진행된 평균 빈도는 17.7% (1.4-36.7%)였다[21]. 그러나 분지췌관형으로 추정된 환자들의 자연경과 연구에서는 10년동안 악성화 위험율은 20% (년 2%)였다고 보고되었다[22-24]. IPMN을 포함한 췌장 낭종 종양 환자를 추적한 최근 대규모 연구에서 비낭종성 대조군에 비하여 췌장 낭종성 종양 환자에서 악성종양 발생 가능성이 35배정도 높았고, 수술로 절제된 낭종성 종양 환자들의 연구결과 보다는 악성화는 낮은 것으로 보고하였다[25]. 분지췌관형 IPMN과 독립적으로 다른 췌장 부위에 췌장선암이 동반될 수 있는 가능성이 높다고 알려지고 있다. 수술로 절제된 765명의 IPMN 환자의 분석에서 IPMN으로부터 발생한 선암이 122명 (15.9%), IPMN을 동반한 선암이 31명(4.1%)이었다[26]. 다른 보고들에서도 분지췌관형 IPMN 병변과 다른 부위에서의 췌장선암이 5.4-9.3%에서 발생하였다[27-30].

IPMN은 췌장 외 악성종양이 동반되는 경우가 흔하다. 국내에서 시행된 210명의 IPMN 환자와 175명의 IPMN이 아닌 췌장낭성종양 환자를 대상으로 한 연구에서 IPMN 환자의 34%에서 췌장외 악성종양이 동반되어 비 IPMN 낭성 종양

환자의 12%보다 높은 유병율을 보였다[31]. 암의 종류는 위암(29%), 대장암(16%), 총담관암(7%), 림프종(4%)의 순이었다.

진단

영상의학적 검사는 IPMN의 진단과 분류뿐만 아니라 악성종양의 가능성을 예측하고 이에 따른 수술적 치료의 가능성을 평가하는데 중추적인 역할을 하고 있다. 그러나 분지췌관형은 전형적인 영상의학적 특징을 가지고 있지 않은 경우에 다른 낭성 종양과 감별진단이 쉽지 않은 문제점이 있다. IPMN에 대한 2012년 국제가이드라인에서는 주췌관형 IPMN을 다른 폐색의 원인을 배제할 수 있으면서 주췌관 직경이 5 mm 이상 분절형 혹은 미만형으로 확장된 경우, 분지췌관형은 주췌관의 확장없이 췌관과 교통이 되는 분지췌관에서 발생하는 낭으로 정의하였다(Fig. 1) [21].

복부 초음파검사는 복부 영상 진단의 기본적인 검사로 병변의 크기와 범위를 파악할 수 있으나 췌장의 미부에 위치한 경우 한계가 있다. 복부 전산화단층촬영이나 자기공명영상은 병변의 해부학적 위치를 규명하고 주변장기와의 관계 및 국소 종양 침윤, 원격 전이 등을 평가할 수 있다. 복부 전산화단층촬영이나 자기공명영상 검사에서 종양이 췌관에 발생한 위치에 따라 다른 양상을 보인다. 주췌관에서 발생하였을 경우 미만성 또는 분절성으로 주췌관 확장을 보이고, 분지췌관형에서는 내부에 격벽이 있는 단일 낭성 병변이나 포도송이 모양으로 여러 개의 작은 낭들이 모여있는 소견을 보이며 주췌관의 경미한 확장을 동반하기도 한다. 분지췌관형은 21- 41%에서 2개 이상의 병변을 가지고 있고, 낭종의 크기는 1-10 cm까지 매우 다양하다[4]. 확장된 주췌관이나 낭성 병변 내부에 벽결절(mural nodule)이나 점액 덩어리가 관찰되기도 한다. 낭성 병변내에 고형 종괴 형성은 침윤 암종으로 변성되었음을 시사하는 소견이다. 낭성 병변과 주췌관과의 연결은 다른 췌장 낭성병변과 IPMN을 감별할 수 있는 특징적 소견으로 MRI에서 잘 관찰될 수 있지만 그렇지 않는 경우도 많다.

내시경역행성췌관조영술은 주췌관형인 경우 늘어난 주췌관 내에 차 있는 점액 덩어리나 종양 결절에 의해 모양이 일정하지 않고 경계가 분명한 충만 결손들을 관찰할 수 있으며 부췌관형의 낭성 병변들은 주췌관과의 연결을 내시경역행성췌관조영술에서 쉽게 확인할 수 있고 역시 내부에 점액

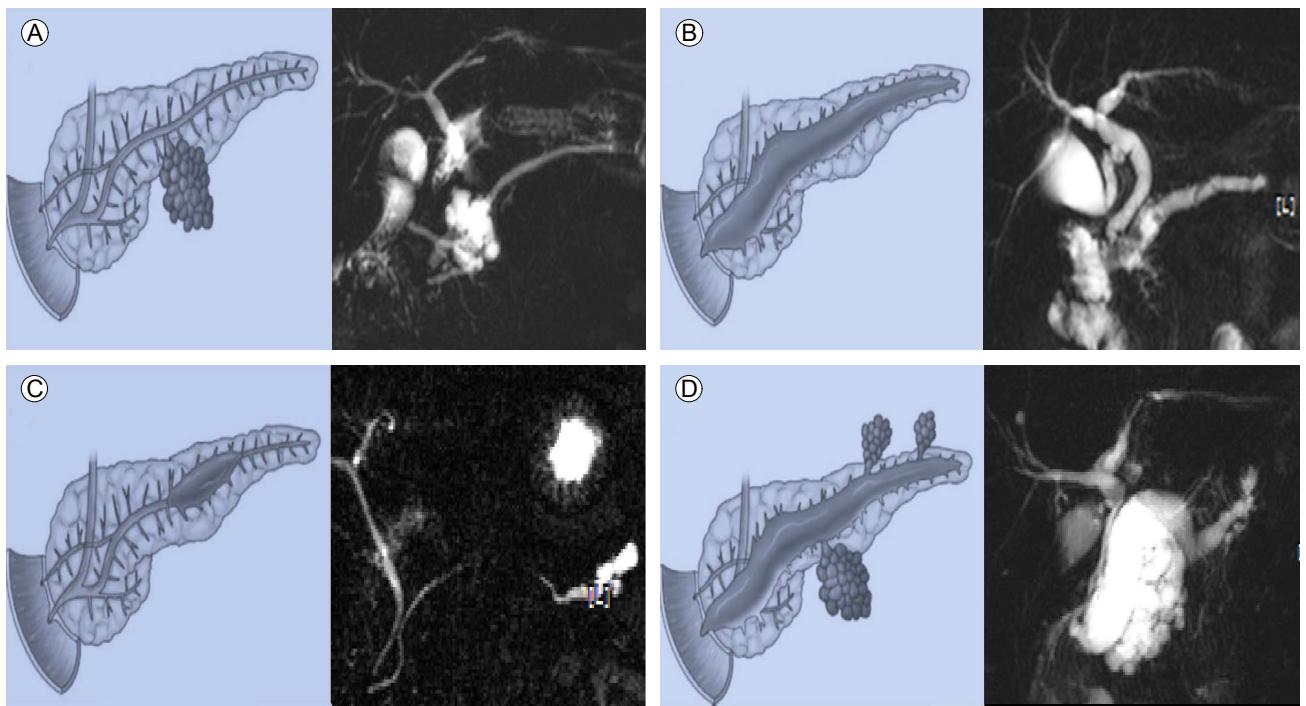


Figure 1. Morphological classification of IPMN with cartoons (left side) and MRI images (right side). (A) Branch duct IPMN. (B) Diffuse main duct IPMN. (C) Segmental main duct IPMN. (D) Mixed IPMN [56].

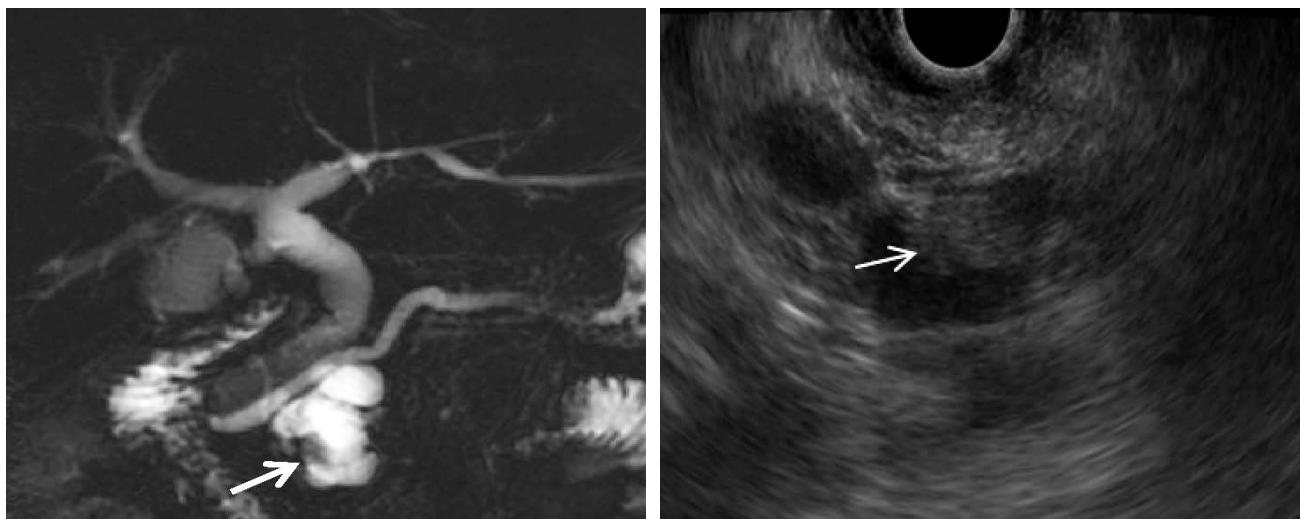


Figure 2. MRCP (left) and EUS (right) showing a mural nodule (arrow) in the branch duct IPMN that had high grade dysplasia.

이나 종양 결절에 의한 충만 결손들이 보인다. 팽대부를 통해 과다한 점액 분비와 이로 인해 팽대부 입구가 돌출되고 열려 있는 소견(fish mouse appearance)도 매우 특징적인 소견으로 주로 주췌관형에서 관찰되며 점액을 과분비하는 분지 췌관형에서도 관찰될 수 있다. 내시경역행성췌관조영술을 시행하면서 카테터나 경비췌배액을 통해서 췌장액을 채취해

서 세포진 검사를 할 수 있으나 진단적 예민도가 낮다. 그러나 최근에는 비침습적인 영상의학적 검사와 내시경초음파 검사의 눈부신 발전으로 내시경역행성췌관조영술의 중요성이 감소되고 있다. 수술적 치료 전에 병변의 범위를 결정하는 것은 매우 중요하지만 영상의학적 검사의 발전에도 불구하고 결정이 어려운 경우가 많다. 췌관경 검사와 관내내시경

초음파(Intraductal ultrasonography)은 내시경역행성췌관조영술을 시행하면서 병행할 수 있는 검사로 주췌관내 종양의 범위를 결정하는데 도움이 될 수 있다. 그러나 이 시술은 기술적으로 어렵고 기구의 내구성 문제로 많이 시행되고 있지 않다.

내시경초음파 검사는 췌장의 고해상도 영상을 얻을 수 있어 확장된 췌관이나 분지췌관형의 낭내 결절이나 유두상 증식을 보이는 종괴나 결절(Fig. 2)을 확인할 수 있다. 또한 복부 CT에서 관찰되지 않는 결절들도 확인할 수 있어 종양의 악성화를 예측하는데 도움이 될 수 있다[32]. 특히 분지췌장형 IPMN에서 벽결절은 고등급이나 침윤형 병변과 연관성이 높다. 그러나 벽결절 존재 자체는 악성도 예측에서 특이도가 매우 낮고, 결절의 크기에 따라서 악성도가 다를 수 있다[33]. 저등급 또는 중간 등급 이형성증의 IPMN은 병리소견에서 3%에서 벽결절이 관찰되었고, 고등급과 악성 병변은 60%에서 결절이 관찰되었다[34]. 낭종내 벽결절은 점액방울(mucin globule)과 혼동될 수 있어 감별이 필요하다. 또한 선형 내시경초음파를 이용하여 낭종으로부터 초음파 유도하 세침흡입으로 낭액 채취와 세포질 검사를 시행할 수 있다[35]. 흡입된 낭액은 일반적으로 점액성으로 끈끈하고, 점액성 세포가 관찰될 수 있지만 세침흡입을 하면서 침이 위벽이나 십이지장벽을 관통하기 때문에 이들의 점막세포가 관찰되어 혼동을 줄 수 있어 주의 깊은 관찰이 필요하다. IPMN의 2/3에서는 낭액내 CEA가 증가될 수 있지만 그 수치의 고저가 병변의 이형성증 등급과 연관성은 분명하지 않다[36]. 또한 낭액으로부터 DNA를 얻어서 DNA 양, 대립유전자 불균형(allelic imbalance), K-ras 변이 같은 특이 변이를 분석하여 악성종양을 예측할 수 있는 표지자를 찾으려는 연구들이 이루어지고 있다.

병리소견

현미경 소견에서 췌관확장과 더불어 췌관 내강으로 다양한 형태의 상피세포가 좁쌀 모양, 유두 또는 용모 모양으로 돌출되어 있다. 주췌관형과 혼합형은 2/3에서 췌장 원위부에 위치하고, 8%에서 전체 췌장을 침범한다. 분지췌관형은 21-41%에서 2개 이상의 다발성 형태로 존재하고 다양한 크기로 전체 췌장에 산재해 분포한다[4,34]. 상피세포는 정상 모양부터 저이형성, 중간 이형성, 고이형성, 그리고 침습암종에 이르

기까지 다양하며, 대장의 선종성 용종처럼 이러한 소견이 한 병변에서 모두 관찰되기도 한다. 침습암종은 교질암종(colloid carcinoma)과 관선암종(tubular adenocarcinoma)으로 구분된다. 종양세포는 점액이 풍부한 투명한 세포에서부터 점액을 거의 분비하지 않고 호산성 세포질과 이형성을 보이는 세포까지 매우 다양하다. 확장된 췌관 주변으로 점액성 낭종에서 볼 수 있는 간질조직은 관찰되지 않는다.

IPMN은 조직소견과 면역화학 염색인 MUC 결과에 따라서 네 가지 형태인 gastric, intestinal, pancreatobiliary, oncocytic으로 구분할 수 있다(Fig. 3). Gastric 형태는 분지췌관형 IPMN에서 많이 관찰되고 조직학적으로도 침습성이 없고 저등급(선종)을 나타내며 예후와 생존율이 좋은 편이다[37,38]. Intestinal 형태는 비침습성 췌관내 유두상 점액암이나 침습성 콜로이드 암(colloid carcinoma)과 동반하며 주췌관을 주로 침범하고 gastric 형태보다는 예후가 좋지 않다[38]. Pancreatobiliary 형태는 고도의 조직소견(침습성 암)을 보이며, 관상암(tubular carcinoma)과 연관된 침습성이 특징적이며 네 가지 형태학 유형 중에서 예후가 가장 나쁘다[39]. Oncocytic 형태는 다른 IPMN보다 좀 더 얕은 연령에서 발생하고 조직학적으로는 미소침습암과 연관이 있고 상대적으로 예후도 좋지 않은 것으로 알려져 있다[39]. 국내의 한 연구에서 142명의 수술로 확진된 IPMN 환자를 대상으로 임상 및 병리적 특성을 분석하였다[40]. Gastric 형태가 54명(38%), intestinal 형태가 56명(39%), pancreatobiliary 형태가 30명(21%), oncocytic 형태가 2명(1%)으로 일본의 다기관 연구에 비해 pancreatobiliary 형태와 intestinal 형태의 비율이 높았다.

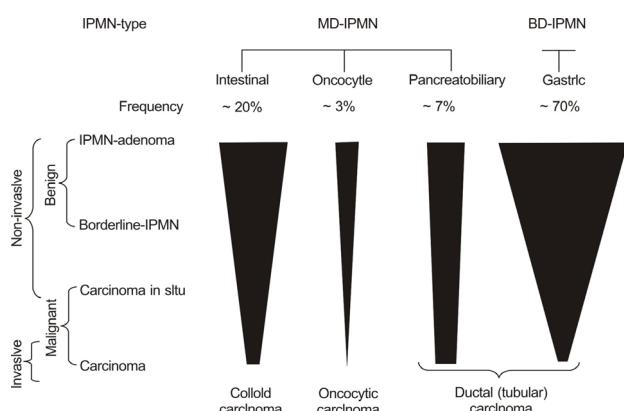


Figure 3. Types and biology of IPMN. Abbreviations: BD-IPMN, branch duct IPMN; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; MD-IPMN, main duct IPMN [57].

IPMN 치료와 예후

IPMN은 췌장암의 전구병변이기 때문에 종양을 완전 제거하여 췌장암으로 진행을 막는 것이 치료 원칙이다. 그러나

이 종양은 주로 고령에서 발견되고 췌장 두부에 위치하는 경우가 많기 때문에 수술의 위험도뿐만 아니라 췌장 전절제술 또는 아전절제술 후 발생할 수 있는 내분비 및 외분비 기능과 환자의 삶의 질을 고려해야 한다. 주췌관형은 악성화



Figure 4. The 2012 guidelines for managing patients presumed to have BD-IPMN and MCN.

동반이 높아 가능하면 수술적 절제와 림프절을 절제하는 것이 일반적이지만, 악성화 동반이 낮은 분지췌관형 IPMN에서는 악성 위험 인자들을 결정하여 병변 절제나 추적관찰 여부를 결정해야 한다.

분지췌관형 IPMN의 치료 대책을 위한 2006년 가이드라인에서는 낭종의 크기가 3 cm 이상, 임상 증상을 유발하는 종양, 주췌관의 직경이 6 mm 이상, 낭종내 벽결절 중 하나라도 포함하고 있으면 수술적 치료를 권고하였다. 이 특징들을 가지고 있지 않으면 주기적 관찰을 권고하였다. 이 가이드라인에 대한 후형적 연구에서 높은 음성예측도가 관찰되었지만 20%의 매우 낮은 양성예측도를 가지고 있다고 평가되었다. 최근 발표된 분지췌관형 IPMN의 영상의학적 악성 인자에 대한 메타분석에서 낭종내 벽결절의 존재가 낭종 크기(3 cm 이상), 주췌관의 확장(5-9 mm), 격막의 두께보다 악성화를 가장 높게 예측할 수 있는 인자로 평가되었다[41].

2006년 가이드라인의 문제점과 최근에 발표된 문헌들을 바탕으로 새로운 가이드라인이 2012년 발표되었다. 새로운 가이드라인에서는 복부 CT 또는 MRI 영상의학적 소견을 바탕으로 고위험 인자(high risk stigmata)와 걱정스러운 특징 (worrisome feature)로 분류하였다(Fig. 4). 수술적 절제가 필요한 악성화의 고위험 인자로 주췌관 직경 10 mm 이상(주췌관형이나 혼합형)과 조영 증강되는 고형 병변을 제시하였다. 걱정스러운 특징으로는 낭종의 크기가 3 cm 이상, 낭종벽이 두꺼워지거나 조영증강되는 경우, 조영증강되지 않는 벽재성 결절, 주췌관 직경 5-9 mm, 주췌관 직경의 갑작스러운 변화 및 원위부 췌장 위축, 림프절종대를 들었다. 최근 연구에서 부췌관형 IPMN에서 3 cm 이상의 낭종 크기보다는 낭종내 벽결절이 악성과의 연관성이 높다고 보고되면서 2012 가이드라인에서는 낭종의 크기는 낭종내 벽결절에 비하여 수술적 치료의 약한 지표로 판단하였다. 이 가이드라인에서는 걱정스러운 특징이 없이 단지 3 cm 이상의 병변은 내시경초음파를 시행하여 벽결절이나 낭종벽의 두께 증가가 없으면 특히 고령에서는 수술적 치료보다는 관찰을 권고하였다. 또한 다른 걱정스러운 특징을 보이는 분지췌관형 IPMN에서도 내시경초음파를 시행하여 종양성 벽재성 결절, 주췌관 침범, 세포질 검사에서 악성의심 소견이 관찰되면 수술적 치료를 권고하고 있다. 아직 논란이 있지만 65세 이하의 젊은 연령의 수술에 적합한 건강한 환자에서는 일생 동안 악성화될 수 있는 누적 효과를 고려하면 2 cm 이상에서 수술적 치료

가 필요할 수도 있다는 주장도 있다[5,42]. 결국 분지췌관형 IPMN 환자에서 수술적 치료를 결정하기 위해서는 환자의 연령, 기저 질환, 수술위험도, 낭종의 위치 등을 고려해야 한다.

21-41%의 IPMN에서는 동시 다발적인 발생이 가능하기 때문에 수술적 치료 방침 결정이 쉽지 않다. 수술적으로 절제된 췌장조직을 대상으로 한 연구에서 다발성 분지췌관형 IPMN이 단발성 보다는 악성화 위험도가 낮다고 보고하였다 [43,44]. 수술 부위의 결정은 낭종 전체보다는 각각의 낭종의 악성위험도를 보고서 결정해야 한다. 가능하면 악성의 고위험도를 가진 부위에서 수술적 절제를 하고 남은 췌장은 추적검사가 이루어져야 하고[4,34], 췌장전절제술이 필요한 경우는 매우 드물다.

비침습형 IPMN (저등급, 중등급, 고등급)의 경우는 예후가 비교적 좋아 수술 후 5년 생존율이 90-95%이다[19,45]. 반면 침습암으로 진행한 경우는 림프선 전이는 낮으나(22%), 완전절제를 하면 5년 생존율이 42-62%로 췌장암에 비해서는 좋은 편이다[19,46]. IPMN 수술 후 재발률은 비침윤성에서 0-12.9% [47-49], 침윤성에서 12.1-100%로 다양하게 보고되고 있다[47,48,50,51]. 이는 보고자마다 포함된 환자수가 다르고 추적기간이 다르기 때문일 것으로 생각된다. 최근 366명을 대상으로 한 전향적 국내 연구에서 수술 후 재발률은 비침윤성에서 5.4%, 전체환자에서 10.7%였다고 보고하였다[52]. 큰 규모의 단일 병원에서 췌장낭종 수술 후 사망률은 1% 미만이었고, 합병증 발생률은 40%에서 발생하였다[53].

추적관찰

대부분의 분지췌관형 IPMN은 악성위험도가 낮지만 악성으로 진행할 수 있어 추적 관찰이 필요로 할 수 있다. 추적 관찰에는 내시경초음파, 복부 CT, MRI가 이용되고 있다. 그러나 지속적인 추적 관찰은 환자의 불안감과 높은 경제적 비용을 초래할 수 있다. 복부 MRI와 MRCP가 복부 CT에 비하여 낭종의 췌관과의 교통 판정과 결절의 해상도가 우수하고 방사선 피폭의 위험이 없다는 장점이 있어 추적관찰에 선호되지만 비용의 문제가 따를 수 있다. 내시경초음파도 방사선피폭이 없고 고해상도이지만 시술자에 따라 소견이 다를 수 있다는 단점이 있다.

분지췌관형 IPMN으로 추정되는 환자들을 대상으로 한 추적 연구들의 누적통계 분석에서 수술적 치료가 필요한 경

우는 10% 미만이고, 악성 소견이 5% 미만에서 발견될 수 있다[24,54]. 또한 벽결절이 없는 3 cm 미만의 췌장 낭성종양에서 악성화율은 3%라고 보고되었다[13]. 남부 캘리포니아에 거주하는 췌장 낭종성 종양 환자 1,735명을 평균 23.4개월 추적한 최근 연구에서는 년 0.4%에서 악성 낭종이 발생하였다고 보고하였다[25]. 이는 기존의 환자들을 대상으로 한 보고보다 낮은 확률이다. 더 많은 자연경과에 대한 좋은 연구가 필요하지만 이 결과들은 증상이 없고 낭종내 벽결절이 없으면 악성화율이 낮으므로 추적 관찰할 수 있다는 근거를 제시하고 있다.

2012년 새로운 가이드라인에서는 악성을 시사하는 고위험 인자 없이 단지 걱정스러운 특징들을 가지면 MRI와 내시경초음파를 번갈아 가면서 3-6개월마다 추적 검사할 것을 권고하고 있다(Fig. 4). 또한 낭종의 크기가 1-2 cm이면 해마다 추적검사를 하고 변화가 없으면 검사 간격을 늘리고, 1 cm 미만이면 2-3년마다 추적검사 할 것을 권고하고 있다. 추적 검사 중 고위험 인자가 발견되면 수술적 절제가 필요하다. 3-9개월 짧은 간격의 추적 검사가 필요한 경우는 수술적 치료에 부적합하거나 수술을 거부하는 고위험 인자를 가진 환자, 췌장선암의 가족력을 가진 환자, 병변의 크기가 빠르게 증가하는 환자 등이다[21,55]. 비침윤성 분지췌관형 IPMN으로 수술적 절제를 받은 환자의 예후는 매우 좋지만, 남아있는 췌장에 속발성 낭종이나 췌장 선암 발생위험성이 있어 지속적인 추적검사가 필요하다[48]. 분지췌관형 IPMN 환자를 언제까지 추적 관찰을 할 것인가에 대답은 아직 논란이 많은 상태이다. 수술적 절제에 적합하지 않은 환자에서 추적 검사는 의미가 없을 수 있고, 85세 고령이 추적 검사의 한계점이 될 수도 있지만 환자의 전반적인 의학적 상태가 중요한 판단 요인이 될 것으로 생각된다.

결 론

췌장 IPMN은 전암 병변에서 악성종양까지 다양한 임상 양상으로 나타나고, 동시 다발적인 발생이 많다. 과거에는 복통이나 급성 췌장염 때문에 발견되었지만 최근에는 영상 의학적 발전과 검진의 증가로 우연하게 증상이 없이 발견되는 경우가 증가하고 있다. 주췌관형 IPMN은 악성 동반 가능성이 높아 외과적 절제가 필요하다. 악성도가 낮은 분지췌관형 IPMN은 수술 전 다른 낭종성 종양과의 감별진단과 악성

화의 예측에 아직도 많은 어려움이 있다. 그러나 분지췌관형 IPMN에서 악성을 예측할 수 있는 영상의학적 인자로 낭종내 벽결절, 주췌관의 확장, 3 cm 이상의 낭종 크기, 낭종벽이 두꺼워지거나 조영증강되는 경우, 세포질 검사에서 비전형적 세포가 제시되고 있다. 이들 인자들에 대한 최근 연구들을 바탕으로 최근 개정된 2012 가이드라인에서는 수술적 절제가 필요한 고위험 인자(high risk stigmata)와 내시경초음파가 필요한 걱정스러운 특징(worrisome feature)로 분류하였고, 낭종의 크기보다는 낭종내 벽결절을 수술적 치료의 강한 지표로 제시하였다. 종양성 결절이나 췌관확장이 동반되지 않는 3 cm 미만의 분지췌관형은 악성화로 진행이 낮으므로 추적관찰도 가능할 수 있다. 악성이 아닌 IPMN은 예후가 비교적 좋아 수술 후 생존율이 높고, 침습암인 경우에도 완전절제를 하면 5년 생존율이 42-62%로 췌장암에 비해서는 좋은 편이다. 수술적 적응증이 되지 못한 병변과 정상 췌장 부위도 주기적으로 추적검사를 하여 병변의 악성화와 다른 췌장 부위에서 선암 발병 여부를 확인해야 한다.

중심 단어: 췌관내유두상점액종양; 췌장암; 추적관리

REFERENCES

1. Jang JY, Hwang DW, Kim MA, et al. Analysis of prognostic factors and a proposed new classification for invasive papillary mucinous neoplasms. Ann Surg Oncol 2011;18: 644-650.
2. Murakami Y, Uemura K, Hayashidani Y, Sudo T, Sueda T. Predictive factors of malignant or invasive intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. J Gastrointest Surg 2007;11:338-344.
3. Hwang DW, Jang JY, Lee SE, Lim CS, Lee KU, Kim SW. Clinicopathologic analysis of surgically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas in SNUH: a 15-year experience at a single academic institution. Langenbecks Arch Surg 2012;397:93-102.
4. Schmidt CM, White PB, Waters JA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. Ann Surg 2007;246:644-651.
5. Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? Ann Surg Oncol 2008;15:199-205.
6. Akita H, Takeda Y, Hoshino H, et al. Mural nodule in branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a marker of malignant transformation and indica-

- tion for surgery. *Am J Surg* 2011;202:214-219.
- 7. Bastid C, Bernard JP, Sarles H, Payan MJ, Sahel J. Mucinous ductal ectasia of the pancreas: a premalignant disease and a cause of obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1991;6:15-22.
 - 8. Fernández-del Castillo C, Adsay NV. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Gastroenterology* 2010;139:708-713.
 - 9. Lee KS, Sekhar A, Rofsky NM, Pedrosa I. Prevalence of incidental pancreatic cysts in the adult population on MR imaging. *Am J Gastroenterol* 2010;105:2079-2084.
 - 10. De Jong K, Nio CY, Hermans JJ, et al. High prevalence of pancreatic cysts detected by screening magnetic resonance imaging examinations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:806-811.
 - 11. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:802-807.
 - 12. Kosmahl M, Pauser U, Peters K, et al. Cystic neoplasms of the pancreas and tumor-like lesions with cystic features: a review of 418 cases and a classification proposal. *Virchows Arch* 2004;445:168-178.
 - 13. Allen PJ, D'Angelica M, Gonan M, et al. A selective approach to the resection of cystic lesions of the pancreas: results from 539 consecutive patients. *Ann Surg* 2006;244:572-582.
 - 14. Yoon WJ, Yoon YB, Lee KH, et al. The cystic neoplasms of the pancreas in Korea. *Korean J Med* 2006;70:261-267.
 - 15. Ingkakul T, Warshaw AL, Fernández-Del Castillo C. Epidemiology of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: sex differences between 3 geographic regions. *Pancreas* 2011;40:779-780.
 - 16. Capurso G, Boccia S, Salvia R, et al. Risk factors for intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: a multicentre case-control study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1003-1009.
 - 17. Jang JW, Kim MH, Jeong SU, et al. Clinical characteristics of intraductal papillary mucinous neoplasm manifesting as acute pancreatitis or acute recurrent pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:731-738.
 - 18. Crippa S, Fernández-Del Castillo C, Salvia R, et al. Mucin-producing neoplasms of the pancreas: an analysis of distinguishing clinical and epidemiologic characteristics. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:213-219.
 - 19. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788-797.
 - 20. Abdeljawad K, Vemulpalli KC, Schmidt CM, et al. Prevalence of malignancy in patients with pure main duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2013 Oct 2 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gie.2013.08.024>.
 - 21. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:183-197.
 - 22. Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol* 2005;40:744-751.
 - 23. Carbognin G, Zamboni G, Pinali L, et al. Branch duct IPMTs: value of cross-sectional imaging in the assessment of biological behavior and follow-up. *Abdom Imaging* 2006;31:320-325.
 - 24. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303-1315.
 - 25. Wu BU, Sampath K, Berberian CE, et al. Prediction of malignancy in cystic neoplasms of the pancreas: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2014;109:121-129.
 - 26. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011;40:571-580.
 - 27. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002;2:484-490.
 - 28. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut* 2008;57:1561-1565.
 - 29. Tanno S, Nakano Y, Koizumi K, et al. Pancreatic ductal adenocarcinomas in long-term follow-up patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Pancreas* 2010;39:36-40.
 - 30. Ingkakul T, Sadakari Y, Ienaga J, Satoh N, Takahata S, Tanaka M. Predictors of the presence of concomitant invasive ductal carcinoma in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Ann Surg* 2010;251:70-75.
 - 31. Yoon WJ, Ryu JK, Lee JK, et al. Extrapancreatic malignancies in patients with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: prevalence, associated factors, and comparison with patients with other pancreatic cystic neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3193-3198.
 - 32. Ohno E, Hirooka Y, Itoh A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: differentiation of malignant and benign tumors by endoscopic ultrasound findings of mural nodules. *Ann Surg* 2009;249:628-634.
 - 33. Hirono S, Tani M, Kawai M, et al. The carcinoembryonic antigen level in pancreatic juice and mural nodule size are

- predictors of malignancy for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Ann Surg* 2012;255:517-522.
- 34. Rodriguez JR, Salvia R, Crippa S, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms: observations in 145 patients who underwent resection. *Gastroenterology* 2007;133:72-79.
 - 35. Pais SA, Attasaranya S, Leblanc JK, Sherman S, Schmidt CM, DeWitt J. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasms: correlation with surgical histopathology. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:489-495.
 - 36. Correa-Gallego C, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Fluid CEA in IPMNs: a useful test or the flip of a coin? *Am J Gastroenterol* 2009;104:796-797.
 - 37. Ban S, Naitoh Y, Mino-Kenudson M, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas: its histopathologic difference between 2 major types. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1561-1569.
 - 38. Nakamura A, Horinouchi M, Goto M, et al. New classification of pancreatic intraductal papillary-mucinous tumour by mucin expression: its relationship with potential for malignancy. *J Pathol* 2002;197:201-210.
 - 39. Adsay NV, Merati K, Basturk O, et al. Pathologically and biologically distinct types of epithelium in intraductal papillary mucinous neoplasms: delineation of an "intestinal" pathway of carcinogenesis in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2004;28:839-848.
 - 40. Kim J, Jang KT, Mo Park S, et al. Prognostic relevance of pathologic subtypes and minimal invasion in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Tumour Biol* 2011;32:535-542.
 - 41. Kim KW, Park SH, Pyo J, et al. Imaging features to distinguish malignant and benign branch-duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a meta-analysis. *Ann Surg* 2014;259:72-81.
 - 42. Weinberg BM, Spiegel BM, Tomlinson JS, Farrell JJ. Asymptomatic pancreatic cystic neoplasms: maximizing survival and quality of life using Markov-based clinical nomograms. *Gastroenterology* 2010;138:531-540.
 - 43. Tajima Y, Kuroki T, Tsuneoka N, et al. Multifocal branch-duct pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg* 2008;196:e50-52.
 - 44. Salvia R, Partelli S, Crippa S, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas with multifocal involvement of branch ducts. *Am J Surg* 2009;198:709-714.
 - 45. Crippa S, Partelli S, Falconi M. Extent of surgical resections for intraductal papillary mucinous neoplasms. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:347-351.
 - 46. Poulsides GA, Reddy S, Cameron JL, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg* 2010;251:470-476.
 - 47. Passot G, Lebeau R, Hervieu V, Ponchon T, Pilleul F, Adham M. Recurrences after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: a single-center study of recurrence predictive factors. *Pancreas* 2012;41:137-141.
 - 48. Miller JR, Meyer JE, Waters JA, et al. Outcome of the pancreatic remnant following segmental pancreatectomy for non-invasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *HPB (Oxford)* 2011;13:759-766.
 - 49. White R, D'Angelica M, Katai N, et al. Fate of the remnant pancreas after resection of noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasm. *J Am Coll Surg* 2007;204:987-993.
 - 50. Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gastroenterology* 2002;123:1500-1507.
 - 51. Kim SC, Park KT, Lee YJ, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: clinical characteristics and treatment outcomes of 118 consecutive patients from a single center. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008;15:183-188.
 - 52. Kang MJ, Jang JY, Lee KB, Chang YR, Kwon W, Kim SW. Long-term prospective cohort study of patients undergoing pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: implications for postoperative Surveillance. *Ann Surg* 2013 Dec 27 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000000470>.
 - 53. Gaujoux S, Brennan MF, Gonan M, et al. Cystic lesions of the pancreas: changes in the presentation and management of 1,424 patients at a single institution over a 15-year time period. *J Am Coll Surg* 2011;212:590-600.
 - 54. Al-Haddad M, Schmidt MC, Sandrasegaran K, Dewitt J. Diagnosis and treatment of cystic pancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:635-648.
 - 55. Kang MJ, Jang JY, Kim SJ, et al. Cyst growth rate predicts malignancy in patients with branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:87-93.
 - 56. Sahani DV, Lin DJ, Venkatesan AM, et al. Multidisciplinary approach to diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:259-269.
 - 57. Grützmann R, Niederethmann M, Pilarsky C, Klöppel G, Saeger HD. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: biology, diagnosis, and treatment. *Oncologist* 2010;15:1294-1309.