

췌장 낭성 종양의 내시경적 감별

한양대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과

유 교 상

Endoscopic Diagnosis of Pancreatic Cystic Tumors

Kyo-Sang Yoo

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic cystic neoplasms are frequently recognized on routine screening cross-sectional imaging studies, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), which can be used in their diagnosis and management when characteristic features are present. However, not all such neoplasms can be evaluated completely with CT or MRI and the diagnosis and risk of malignancy are often unclear. Despite recent advances in these diagnostic modalities, the preoperative diagnosis of pancreatic cystic tumors remains difficult. Endoscopic ultrasonography (EUS) has been used increasingly for the diagnosis of pancreatic cystic tumors, as it provide high-resolution images of pancreatic cystic tumors and EUS-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) can enable the analysis of cystic fluid for cytology and tumor markers. EUS-FNA provides useful information for the differential diagnosis of mucinous cystic lesions, although it has limited diagnostic accuracy. Other techniques and markers are needed to improve the diagnostic accuracy of mucinous cystic lesions. (Korean J Med 2014;87:251-260)

Keywords: Pancreatic cyst; Pancreatic neoplasms; Endoscopy; Endosonography

서 론

최근 건강 검진이나 췌장 외 다른 질환의 진단을 위하여 복부 초음파(abdominal ultrasound, US), 복부 전산화 단층 촬영(computed tomography, CT), 자기공명 영상진단(magnetic resonance imaging, MRI) 등의 영상진단 검사들이 많이 시행되면서 췌장의 악성 병변이 빈번하게 발견된다. 보고에 따라 차이가 있지만 CT를 시행받는 환자의 약 1.2-2.6%에서[1,2] MRI의 경우에는 이보다 많은 약 13-20%에서 췌장의 낭성

병변이 우연히 발견되는 것으로 알려져 있다[3,4]. 이렇게 영상진단에서 낭성 병변의 형태를 보이는 병변들은 병리 소견으로는 양성 병변으로부터 전암 병변(premalignant lesion)과 악성 병변에 이르기까지 다양한 질환을 포함하고 있으므로 임상적으로 중요하다.

그러나 CT, MRI와 같은 영상진단 검사의 발전에도 불구하고 양성 병변으로부터 전암, 낭성 병변까지 다양한 병리 소견을 가지는 췌장의 낭성 병변을 수술 전에 정확히 감별하는 것은 아직도 어려운 실정이다. 따라서 임상적으로는 췌

Correspondence to Kyo-Sang Yoo, M.D., Ph.D.

Division of Gastroenterology, Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine, 153 Gyeongchun-ro, Guri 471-701, Korea

Tel: +82-31-560-2178, Fax: +82-31-555-2998, E-mail: kyoo@hanyang.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.

장의 낭성 병변이 악성화할 가능성이 있는 종양 병변인지 아닌지 그리고 악성화 가능성이 있다면 아직 전암 단계의 병변인지 혹은 이미 악성 병변을 동반하고 있는지 감별하는 것이 중요하다.

이 글에서는 다양한 소견을 보이는 췌장의 낭성 병변들 중에서 낭성 종양을 중심으로 이들을 감별하기 위한 내시경 진단에 대하여 알아보고자 한다. 췌장의 낭성 종양의 진단에 이용할 수 있는 내시경 진단 방법은 내시경초음파(endoscopic ultrasonography, EUS)와 내시경 역행 담췌관 조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)이 있다.

췌장 낭성 종양의 형태학적 특징

췌장 낭성 종양의 형태학적 분류를 위해서는 형태를 기술하는 몇 가지 용어에 대한 이해가 필요하다. 우선 병변을 구성하는 개개의 낭의 크기에 따라 낭의 크기가 2 cm 이상인 대낭성(macrocystic)과 2 cm 미만인 소낭성(microcystic)으로 구분한다. 낭성 병변 내부의 격벽에 의해 나뉜 방(구획)에 따라 방이 한 개인 단방성(unilocular)과 여러 개인 다방성(multilocular)으로 나눌 수도 있다. 또한 전체 병변을 구성하는 낭의 수에 따라 구분하기도 하는데 6개를 초과한 경우(multicystic)와 6개 이하인 경우(oligocystic)로 구분하기도 한다[5]. 이렇게 다양하게 구분하는 이유는 췌장 낭성 종양의 전형적인 형태가 이러한 구분에 따른 형태학적 특징을 보이기 때문이다.

이러한 형태학적 특징들을 고려하여 췌장 낭성 종양을 형태학적으로 크게 분류하면 ① 단방성(unilocular), ② 소낭성(microcystic), ③ 대낭성(macrocystic), ④ 고형성분을 동반한 낭성 병변(cyst with a solid component)의 네 가지 형태로 나눌 수 있다[6]. 단방성 낭성 병변은 내부에 격벽, 고형 병변, 또는 중심부나 낭벽의 석회화 소견이 없는 낭성 병변으로 가성낭이 대표적으로 이러한 특징을 보인다. 그러나 드물게는 췌관 내 유두상 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)이나 단방성의 장액성 낭선종(serous cystadenoma, SCA) 등도 이러한 소견을 보일 수 있다. 소낭성 낭성 병변은 수 mm에서 2 cm 이하의 작은 낭들이 모여 있고 미세하고 울퉁불퉁한 표면이 관찰되는데 전형적으로는 장액성 낭성 종양(serous cystic neoplasm, SCN)이 이러한 소견을 보인다. 대낭성 낭성 병변은 2 cm 이상의 큰 낭으로 이루어

져있고 다방성이라고 하더라도 구획의 수가 비교적 적다. 이 범주에는 특징적으로 점액성 낭성 종양(mucinous cystic neoplasm, MCN)과 IPMN이 포함된다. 고형성분을 동반한 낭성 병변은 단방성이거나 혹은 다방성일 수 있는데 MCN, IPMN 등과 낭성 변화를 동반한 고형 종양이 모두 이러한 특징을 보일 수 있다[6].

낭성 종양과 췌관과의 연결 여부도 감별진단에 도움을 줄 수 있다. SCN과 MCN은 주 췌관과 연결되어 있지 않지만 반면에 IPMN과 가성낭은 병변이 주 췌관과 연결되어 있다.

환자의 연령, 성별, 동반 질환, 췌장염의 병력, 증상, 병변의 크기, 위치, 석회화의 유무, 낭성 병변의 내용물, 주췌관과의 연결 여부, 낭성 병변의 벽, 격벽과 결절, 악성 병변의 징후 등의 소견도 병변의 감별진단에 중요하다.

MCN과 IPMN은 모두 점액을 가지고 있어서 두 병변을 함께 점액성 낭성 병변(mucinous cystic lesion)이라고도 하는데 악성화의 가능성이 있는 전암 병변이므로 따라서 치료에 있어서도 원칙적으로 수술적 절제를 고려해야 하기 때문에 이들 점액성 병변을 감별진단하는 것이 매우 중요하다.

장액성 낭성 종양

장액성 낭성 종양(serous cystic neoplasm, SCN)은 형태학적 특징 때문에 소낭성 낭선종(microcystic cystadenoma)으로 불리기도 한다. 주로 60대 여성에서 많으며, 병변의 위치는 보고에 따라 차이가 있어서 췌장의 체부 및 미부에 흔하다고 하기도 하고 두부나 경부에 많다는 보고도 있다. 종괴는 얇은 섬유성 피막으로 덮인 경계가 뚜렷한 단발성 병변으로 전형적으로는 비교적 경계가 좋으며 격벽을 가지는 작은 낭종들이 모여 있는 형태를 보인다. 병변의 전체 크기는 1 cm 미만에서부터 10 cm 이상까지 다양하다.

형태학적으로는 세 가지 형태로 분류된다. 다낭형(polycystic)은 70%를 차지하는 가장 흔한 형태로 일반적으로 여러 개(6개 이상)의 작은(2 cm 이하) 낭포들이 울퉁불퉁한 모양으로 모여 있는 특징을 나타낸다. 벌집모양형(honeycomb)은 약 20%에서 관찰되며 무수히 많은 약 1-5 mm 크기의 아주 작은 물집들이 포도송이처럼 다다다닥 붙어 있어서 이것이 벌집이나 스펀지 형태의 큰 덩어리를 이루는 것이 특징이다[7,8]. 낭포가 2 mm 이하로 매우 작을 때에는 영상소견에서 종괴 형태로 보이는 경우도 많아 주의를 요한다(Fig. 1). 약 10% 정도에서는 하나 혹은 6개 이하의 보다 큰 낭포(1-2 cm)



Figure 1. Serous cystic neoplasm.



Figure 3. Mucinous cystic neoplasm.



Figure 2. Mucinous cystic neoplasm.

가 모여 있는 형태(oilcystic)를 보이기도 하는데 이런 경우에는 CT나 MRI 소견으로는 MCN과 비슷하게 보이기 때문에 감별이 매우 어렵다.

병변 중심부의 섬유 반흔(central fibrous scar)은 때로는 특징적인 방사형의 석회화 소견을 동반하는데 SCN을 진단할 수 있는 매우 특징적인 소견으로 약 30%에서 관찰된다[7].

점액성 낭성 종양

점액성 낭성 종양(mucinous cystic neoplasm, MCN)은 췌장 낭성 종양의 약 45-50%를 차지하며 때로는 대낭성 종양(macrocystic tumor)으로 불리기도 한다. 대부분 50-60대의 여성에서 발생하고 종양의 위치는 약 75%에서 체부 혹은 미부에 발생하지만 25%는 두부에 발생한다[7]. MCN은 전암 병변으로 낭선종과 낭선암종으로 나눌 수 있는데 전이가 일어나지 않은 상태에서는 임상적으로 구분이 어렵다[9].

MCN은 대개 한 개의 큰 낭을 형성하는데 모양은 둥글거나 달걀 모양이고 크기가 대부분 커서 4-5 cm 정도이고 어떤 경우는 10 cm 이상인 경우도 있다. 피막이 두꺼워서 대개 1-2 mm 정도이고 부분적으로 두꺼운 곳도 있고 얇은 곳도 있으며 석회화도 군데군데 점상 또는 선상으로 보일 수 있다. 특히 낭포 중간을 가로지르는 여러 개의 두껍거나 얇은 격벽이 보이는 게 특징이며(Figs. 2 and 3), 이 격벽이 얇고 매끈하면 양성 종양일 가능성이 많고 두껍고 불규칙하거나 중간 중간에 고형성분이 붙어 있으면 악성일 가능성이 많다. 또 큰 낭포 속에 여러 개의 작은 낭포가 보이는 경우도 흔하다. 종양의 압박으로 인한 주 췌관의 확장이 관찰될 수 있으나 일반적으로는 췌관과는 연결되어 있지 않다. 약 25%에서는 가장자리에 달걀껍질과 같이 석회화된 테두리를 동반할 수 있는데 이는 악성 병변의 가능성을 강력히 시사한



Figure 4. Intraductal papillary mucinous neoplasm.

다[10,11].

악성 병변을 의심할 수 있는 소견으로는 병변의 크기가 클 때, 낭벽이 두꺼워져 있거나 불규칙할 때, 낭성 병변 내부에 고형 종괴가 의심될 때, 병변 주변에 종괴가 있을 때, 주 췌관이 막혔거나 위치가 심하게 변화되었을 때 등이다[12].

췌관 내 유두상 점액 종양

췌관 내 유두상 점액 종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)은 췌관 내에서 점액을 분비하는 상피세포가 유두 모양으로 증식하는 종양으로 점액을 분비하여 주 췌관이나 분지췌관을 막아 췌관을 점차 확장시킴으로써 낭성 병변의 소견을 보인다[11]. 남자에서 많고 50-60대에 많이 발생한다. 병변은 췌장 두부 특히 구상돌기에 많이 발생하고 종양이 발생한 위치와 병변의 범위에 따라 주 췌관형, 분지췌관형 그리고 혼합형으로 분류한다[7]. 주 췌관형은 미만성 혹은 분절성으로 주 췌관이 길게 늘어나고 늘어난 췌관 내에 점액이 충전된 소견을 보인다. 분지췌관형은 주 췌관의 가지인 분지췌관이 동그랗게, 계란형으로 또는 길쭉하게 늘어나 낭성 병변을 이루는 특징적인 모양을 보이며(Figs. 4 and 5) 주로 췌장 두부의 구상돌기에 많지만 다른 부위에서도 생길 수 있다. 이 늘어난 낭포들은 한 군데 포도송이처럼 모여 있는 경우도 있고 여러 군데 흩어져 있는 경우도 있다.

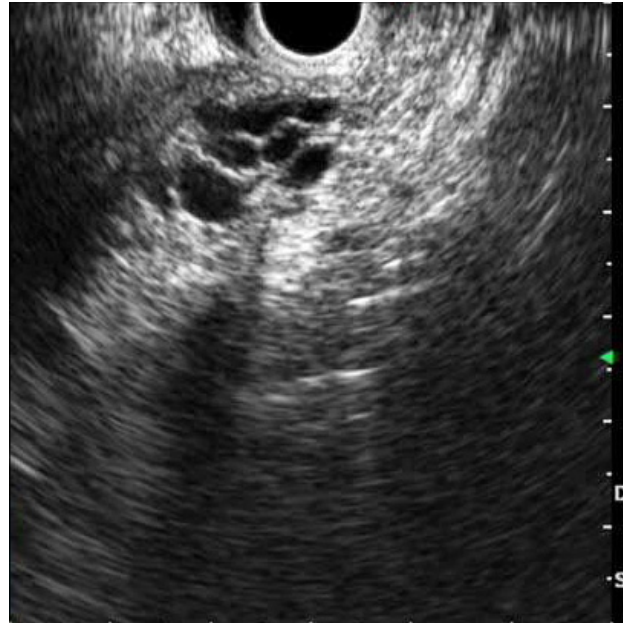


Figure 5. Intraductal papillary mucinous neoplasm.

췌관 내에서 발생한 종양이기 때문에 낭성 병변과 주 췌관은 거의 연결이 되어있다. MCN과 비슷한 소견을 보이지만 주 췌관과 연결되어 있다는 점이 다르다[7]. IPMN은 전암 병변으로 병리소견은 양성에서 악성까지 다양한 소견을 보인다[13,14].

종양의 위치는 예후에 매우 중요한 영향을 미친다. 주췌관형은 약 70%에서 악성 변화를 가져올 수 있는 반면 분지췌관형은 약 15-20%에서 국소적으로 악성 변화를 동반할 수 있다. 악성 병변의 가능성이 높은 소견은 주췌관형, 주췌관 직경이 10 mm 이상, 낭성 종양의 크기가 30 mm 이상이거나 벽 결절이 존재하는 경우 등이다[10,13].

고형가유두상종양

고형가유두상종양(solid pseudopapillary tumor, SPT)은 고형 유두상 상피종양(solid papillary epithelial neoplasms, SPEN)이라고도 하는데 20대 전후의 젊은 여성에서 많이 발생한다. 원래는 고형 종괴이지만 증상이 없이 크기가 커지는 경우 출혈, 괴사 등으로 인하여 이차적으로 낭성 변화가 초래되어 낭성 병변처럼 보이게 된다[15]. 종괴의 평균 크기는 약 10 cm 정도이며 췌장 미부에 가장 많고 두부에서 발생하기도 한다. 고형 종괴의 낭성 변화이므로 거의 모두 피막이 있고 두꺼우며, 부위에 따라 부분적으로는 낭성이고 다른 부분은

고형인 복합적이고 불규칙한 종괴의 형태를 보인다. 낭성 부분은 액체로 차있고 낭벽에 부분적으로 석회화가 동반되기도 한다[15].

내시경초음파

임상 소견과 함께 CT, MRI 등의 영상진단에서 각 췌장 낭성 종양의 특징적인 소견이 관찰되는 경우에는 CT, MRI 등만으로도 췌장 낭성 종양의 감별진단이 가능하다. 그러나 모든 췌장 낭성 종양 병변들을 CT나 MRI로 완전히 평가할 수 있는 것은 아니어서 이들 검사만으로 병변의 감별진단과 악성 위험도 등을 정확하게 평가하기 어려운 경우가 많다[16,17]. 최근 연구에서도 췌장 낭성 종양에서 고해상도 CT나 MRI를 이용하여 전암 병변인 점액성 병변과 비점액성 병변을 감별 진단하는 데 어려움이 있다고 보고하였다[18,19].

EUS는 고해상도의 영상을 제공하여 CT, MRI에서 쉽게 확인하기 어려운 췌장 낭성 종양의 형태학적인 특징을 보다 잘 평가할 수 있는 장점이 있다[20]. 낭성 종양이 대낭성(macrocystic)인지 혹은 소낭성(microcystic)인지, 그리고 단방성(unilocular)인지 혹은 다방성(multilocular)인지 등의 형태학적 특징을 보다 정확하게 파악할 수 있을 뿐 아니라 병변 내부 격벽의 유무, 벽 결절이나 고형 병변 유무, 그리고 췌관과의 연결 여부 등도 매우 세밀하게 확인할 수 있다[21].

따라서 EUS를 시행하여 앞에 언급한 각 종양의 형태학적 특징들을 확인하면 각 병변을 감별진단 하는데 매우 유용하다. 그러나 주 췌관이 정상이면서 1 cm 미만의 작은 낭성 병변이나 SCN의 특징적인 소견을 보이는 경우에는 CT, MRI 외에 추가로 EUS를 시행하는 것이 낭성 종양의 진단 및 치료에 큰 도움이 되지 않는다[16,22,23].

소낭성 SCN의 EUS 소견은 전형적으로는 5 mm 미만의 작은 여러 개의 낭성 병변들과 그 사이에 얇은 격벽이 존재하는 윤곽이 명확한 병변으로 관찰된다[24]. MCN은 낭벽과 다양한 두께의 격벽과 함께 약 15%에서는 주변부에 석회화가 관찰된다[25]. 분지췌관형 IPMN에서는 일반적으로 낭성 병변과 주 췌관과의 연결을 확인할 수 있다. 그러나 주췌관과의 연결 소견이 없는 경우에는 분지췌관형 IPMN과 MCN을 감별하기 어렵다. 낭성 병변과 주 췌관과의 연결 여부를 진단하는데 있어서 EUS는 MRI와 동등한 정도의 민감도와 특이도를 보인다[26].

분지췌관형 IPMN에서 벽결절은 고도 이형성 혹은 침윤형 악성 병변의 위험성이 높다. 그러나 벽결절 존재 자체는 악성도 예측에서 특이도가 매우 낮고 결절의 크기에 따라서 악성도가 다를 수 있다[27]. 저도 혹은 중등도 이형성 IPMN의 병리소견에서는 3%에서 벽결절이 관찰되었으나 고도 이형성과 악성 병변은 60%에서 결절이 관찰되었다[28]. 낭성 종양 내 벽결절은 점액방울(mucin globule)과 혼동될 수 있어 감별이 필요하다[29].

CT, MRI에서 여러 개의 낭성 병변이 발견되는 경우에는 다발성 분지췌관형 IPMN을 의심할 수 있다. 고해상도의 영상을 제공하는 EUS는 췌장 전체에 걸쳐 보다 작은 낭성 병변을 확인하는 데 매우 유용하다. 고해상도 CT, MRI, 선형 EUS와 방사형 EUS를 비교한 여러 전향 연구에서 추가의 작은 낭성 병변을 확인하는 데 있어서 EUS는 CT보다 우월하며 MRI와는 동등한 결과를 보였다[28,30-33].

EUS 형태 소견만을 이용하여 전암 혹은 악성 병변을 진단하는데 있어서 그 정확도는 초기 연구들에서는 과대평가된 것으로 생각된다[34-39]. 췌장 낭성 병변의 여러 EUS 소견이 악성 위험도와 연관이 있는 것으로 알려져 있지만[34,35] 이후 연구에서는 EUS 형태 소견만으로 양성 및 악성 병변을 감별진단하는 데 있어서는 한계가 있음이 알려졌다[38]. 미국의 대규모 다기관 전향 연구에서는 EUS 형태 소견에만 근거한 점액성 낭성 병변을 진단 정확도는 51%에 불과하였다[39]. 이러한 제한점을 고려하면 소낭성 SCN을 제외하고는 EUS 형태 소견만으로 췌장 낭성 종양을 감별하거나 악성 위험도를 평가하는 것은 적절하지 않다[20].

내시경초음파 유도하 세침흡인 검사

선형 내시경초음파(linear array echoendoscope, linear EUS)는 초음파의 주사 방향이 내시경의 종축 방향이어서 겸자공을 통해 삽입한 천자용 세침의 움직임을 초음파 영상에서 관찰할 수 있으므로 내시경초음파 유도하 세침흡인 검사(EUS-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)가 가능하다. 그러므로 췌장 낭성 종양에서 EUS 영상소견의 제한점을 극복하기 위하여 EUS-FNA를 시행하여 낭성 병변 내 낭액을 채취하고 세포 검사와 낭액을 분석하면 감별진단에 이용할 수 있다[17,20].

세포 검사

EUS-FNA로 채취한 낭액 세포 검사의 진단 특이도는 90% 이상이지만[38-40], 민감도는 일반적으로 50% 미만으로 제한이 있다[38-41]. 최근 메타분석에서도 췌장의 점액성 병변을 진단하는 데 있어 EUS-FNA 세포 검사의 민감도는 63%, 특이도는 88%였다[42]. 대부분의 종양이 탈락된 상피세포를 함유하고 있기 때문에 EUS-FNA에서 음성이라고 하여도 전암 혹은 악성 병변의 가능성을 배제할 수는 없다. EUS-FNA 세포검사의 민감도가 이렇게 차이를 보이는 것은 현장 세포 검사(on-site cytology)의 판독과 세포병리의 활용 여부, 검체 획득 과정의 오류, 낭성 병변 내에 산재되어 있는 악성 상피의 분포, 검체 내 소화관 오염물질의 존재 등에 기인한 것으로 생각된다[20]. 최근 IPMN과 MCN의 치료 가이드라인에서는 세포 검사 검체를 악성화 위험성이 있는 고도 상피 이형성으로 분류할 것을 제안하고 있다. 이것은 양적, 수적으로 악성으로 판정하기는 어려운 정도의 이형성을 동반한 상피세포를 지칭하는데, 악성 병변을 예측하는 데 있어서는 세포검사서 악성 소견을 보이는 경우보다 오히려 더 민감한 예측인자일 수 있다. 특히 이러한 소견은 걱정스러운 소견(worrisome features)을 동반하지 않는 작은 분지췌관형 IPMN에서 중요하다[43].

소낭성 SCA는 특징적인 EUS 소견을 보이므로 일반적으로는 EUS-FNA가 필요하지 않다. SCA는 낭내 구획 크기가 작고 낭 사이의 혈관성 격벽으로 인하여 EUS-FNA의 진단율이 낮다. SCA의 낭액은 맑고 비점액성이며 무색이다. 낭액의 세포 함유율은 일반적으로 매우 낮지만 세포가 관찰되는 경우에는 글라이코겐 염색에는 양성이지만 점액 염색에는 음성인 입방형 상피세포를 함유한다[44]. 대낭성 SCA의 경우에는 형태가 MCN과 구분하기 어려우므로 EUS-FNA가 필요하다.

IPMN과 MCN의 흡인액은 전형적으로는 점성이 있고 세포 검사에서는 원주형 상피세포와 세포외점액을 관찰할 수 있다[45,46]. 그러나 경우에 따라서는 낭액의 점도가 낮거나 세포가 전혀 없는 경우도 있다[47]. 원주형 점액세포는 유두상 구조로 배열되기도 한다. IPMN에서 침윤성 악성종양에 대한 EUS-FNA의 민감도는 44% 정도로 낮다[45,48]. 한편 내시경초음파 유도하 술 세포 검사가 점액성 낭성 병변에서 EUS-FNA만 시행하는 것보다 세포 검출률을 높일 수 있다고

보고되었으나 흔히 이용되지는 않는다[49-51].

종양표지자

췌장 낭성 종양의 진단율을 향상시키기 위하여 carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen (CA)19-9, CA72-4와 CA125 등 다양한 종양표지자가 평가되었다. 이 중 CEA가 가장 많이 이용되는데 점액성 병변에서는 높고 비점액성 병변과 양성낭에서는 낮다. 췌장 낭성 병변에서 낭액의 종양표지자의 역할에 대한 대규모 다기관 연구에서는 CEA를 192 ng/mL을 기준으로 하였을 때 점액성 병변과 비점액성 병변을 감별하는데 가장 적절한 정확도(민감도 73%, 특이도 84%, 진단정확도 79%)를 보였다[39]. 그러나 이것은 약 1/5의 병변은 이 기준을 적용하여도 감별이 용이하지 않다는 것을 시사한다. 한편 점액성 병변의 진단을 위하여 CEA와 세포 검사, 형태를 조합하여도 CEA 단독으로 평가하는 것보다 진단율을 높일 수는 없었다[39]. CEA 측정치는 악성 병변의 위험도와 연관되지는 않는다.

이외에 CA125, CA15-3, CA19-9, CA72-4 등의 다른 여러 종양표지자들도 연구되었으나 그 역할에 대해서는 아직 규명되지 않았다[52].

점도

흡인된 낭액의 점도는 낭액이 함유하고 있는 점액, 당단백, DNA 함유량의 간접적인 측정치가 되고, 점액성 병변과 비점액성 병변을 감별진단하는 데 도움을 준다. 이전 연구에서 낭액의 점도가 점액성 병변에서 유의하게 높았고 모든 점액성 병변은 점도가 1.6 이상이였다[53].

String sign은 엄지와 검지로 낭액을 집었다 떼었을 때 끊어지지 않고 엄지와 검지 사이에 액체가 끈적하게 이어지는 현상을 일컫는데, 임상에서는 점도 측정을 대신하는 지표로 이용되기도 한다. 액체가 끊어지지 않고 이어지는 길이를 3.5 mm를 기준으로 하면 양성 병변과 전암 혹은 악성 병변을 감별할 수 있는 것으로 알려져 있다[54]. 흡인액에 혈액이 함유되어 있으면 점도에 영향을 줄 수 있으므로 이를 고려하여 판단해야 한다.

아밀라제

낭액의 아밀라제는 일반적으로 가성낭과 IPMN에서는 높고 MCN에서는 낮다. IPMN은 췌관과 연결되어 있기 때문에

일반적으로 낭내에 아밀라제가 상승된다. 12개의 연구를 대상으로 한 분석 연구에서는 아밀라제가 250 U/L 미만이면 SCA와 MCN을 진단할 수 있고 가성낭은 배제할 수 있었다(민감도 44%, 특이도 98%) [45]. 한편 CEA가 5 ng/mL 미만인 경우에는 SCA와 가성낭을 시사하였고(민감도 50%, 특이도 95%), CEA가 800 ng/mL 이상인 경우에는 MCN을 강력히 시사하였다(민감도 48%, 특이도 98%) [45].

유전학적 검사

낭액 내 DNA 농도의 증가(> 40 ng/mL), 고도 K-ras 변이 또는 대립유전자 소실, 특정 변이 획득 서열 등은 악성 병변을 시사한다[52]. PANDA 연구에서는 낭액의 K-ras 변이 단독으로는 점액성 병변을 진단하는 데 45%의 민감도와 96%의 특이도를 보였다. 고도 K-ras 변이와 대립유전자 소실 소견으로 악성 병변을 진단하는 데 있어서는 96%의 특이도를 보였다. 세포 검사에서 음성을 보였던 악성 낭성 병변은 DNA 분석을 통하여 모두 악성으로 진단되었다[52].

CEA와 DNA 분석의 정확도를 비교한 최근 연구에서는

CEA와 DNA 분석과의 일치율이 낮았다[55]. 점액성 병변의 진단에 있어서 CEA 단독 검사가 82%의 가장 높은 민감도를 보였고 K-ras 변이 11%, 대립유전자 불균형 70%였으며 세포 검사 모두에서 특이도는 100%를 보였다. 이 연구에서 CEA와 DNA 분석은 상호보완적이며 같이 시행하면 모든 점액성 병변을 진단할 수 있다고 하였다[55].

낭액의 DNA 검사는 현재 시판되고 있는 분석방법을 이용하여 분석이 가능하지만 적절한 적응증이 아직 정립되어 있지 않고 K-ras 등의 유전자 변이 혹은 이들 DNA 검사와 CEA를 함께 이용하여도 점액성 낭성 종양과 비점액성 낭성 종양, 혹은 양성 병변과 악성 병변을 정확히 감별하는 데에는 한계가 있다[52,55-57]. 유전 표지자 검사는 세포 검사와 CEA 검사 결과가 전암 혹은 악성 위험성을 판단하기 어려운 경우에 시행하는 것이 도움이 된다[20].

췌장 낭성 종양의 임상소견, EUS 소견과 EUS-FNA에 의한 검체 소견을 종합하여 표 1에 정리하였다[5,20]. 임상소견, EUS 소견과 함께 EUS-FNA 소견을 종합하면 임상에서 치료계획을 결정하는 데 유용한 정보를 제공한다[58].

Table 1. Features of cystic tumors of the pancreas [5,20]

	Serous cystadenoma	Mucinous cystic neoplasm	Intraductal papillary mucinous neoplasm	Solid pseudopapillary neoplasm
Sex distribution	Female > male	Female, mostly	Male > female	Female, mostly
Prevalent age	Middle aged	Middle aged	Elderly	Young
History of pancreatitis	No	No	Not uncommon	No
Location	Evenly	Body/tail	Head	Evenly
Morphology/imaging characteristics	Microcystic/honeycomb appearance typical Oligocystic appearance less common	Unilocular cyst. Septations and wall calcifications may be present Solid component, if present may suggest malignancy	Dilated main pancreatic duct or pancreatic duct-branches; solid component, if present may suggest malignancy	Solid and cystic mass
Communication with duct	No	No	Yes	No
Malignant potential	Rare	Moderate to high	Low to high	Low
Cyst fluid characteristics and cytology				
Fluid color	Colorless with blood contaminant	Colorless	Colorless	Colorless
Viscosity	Usually low	Usually high	Usually high	Usually low
Cytology	Usually acellular Small glycogen staining cuboidal cells maybe seen in the background	May be acellular with background mucin Mucinous epithelial cells may be seen	Acellular with background of mucin Occasionally mucinous epithelial cells with papillary projections and variable atypia maybe seen	Branching papillae with myxoid stroma that reacts to vimentin cell block
CEA	Undetectable to low	Moderate increase	Moderate increase	Not applicable
Amylase	Low	Variable	High	Not applicable

American College of Gastroenterology (ACG) 가이드라인에 서는 CT, MRI 등 영상진단 검사에서 진단이 어려운 췌장 낭 성 종양에 대해서는 EUS를 시행하도록 하였다. 그러나 EUS 형태 소견만으로는 정확한 감별진단이 어려우므로 감별이 어려운 낭성 병변에 대해서는 정확한 진단을 위해서 EUS-FNA를 시행하여 낭액을 분석할 것을 권고하였다[13]. 한 비 용-효과 분석 연구에서는 무증상의 췌장 낭성 종양이 있을 때 모든 환자에서 EUS-FNA를 시행한 후 점액성 병변이 진 단되는 경우 수술을 하는 것이 비용 대비 효과면에서 경과 관찰만을 하거나 적극적으로 수술하는 것보다 경제적이라고 하였다[59]. 그러므로 증상이 없는 낭성 병변은 CT, MRI에 서 SCN의 특징적인 소견이 있는지 관찰하고 이러한 소견이 없고 크기가 2 cm 이상이면 감별진단이 용이하지 않은 병 변에 대해서는 EUS 및 EUS-FNA를 시행할 것을 권고하고 있다[5,13,17].

내시경 역행 담췌관 조영술

ERCP는 췌장 낭성 종양 병변을 직접 확인하기보다는 낭 성 종양과 주 췌관과의 연결 여부를 확인하거나 병변으로 인하여 췌관에 변화가 있는 경우에 이를 평가하는 데 도움 을 줄 수 있다. 그러나 이러한 소견은 MRI나 EUS에서도 확 인할 수 있다. 한편 주유두 개구부를 통하여 흘러나오는 점 액을 확인하여 IPMN을 진단하는 데 도움을 줄 수도 있다. ERCP는 침습적인 검사이며 췌장 낭성 병변의 감별진단에 있어서는 그 역할이 제한적이어서 일률적으로 시행하지는 않는다[18].

결 론

다양한 췌장 낭성 종양을 감별하기 위하여 EUS와 이를 이용한 EUS-FNA는 CT, MRI 등의 영상진단으로 감별진단이 어려운 병변에 대하여 진단에 매우 유용한 정보를 제공한다. 그러나 췌장 낭성 종양의 감별진단에 대한 EUS의 특이도는 높지만 민감도가 낮다는 한계가 여전히 있으며 한편으로는 EUS 시술에 대한 시술자 의존도가 상대적으로 높다는 점도 문제이다. 임상에서는 기존의 영상진단 검사와 함께 EUS를 적절한 적응증으로 상호보완적으로 이용하면 췌장 낭성 종 양의 진단에 있어서 매우 유용하다. EUS-FNA의 한계와 더 불어 췌장 낭성 종양의 일부가 전암 병변일 수 있다는 점을

고려한다면 추후 감별진단의 정확도를 보다 높일 수 있는 진단 방법의 개발이 필요하다.

중심 단어: 췌장 낭성 종양; 내시경; 내시경 초음파

REFERENCES

1. Spinelli KS, Fromwiller TE, Daniel RA, et al. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate. *Ann Surg* 2004;239:651-657.
2. Laffan TA, Horton KM, Klein AP, et al. Prevalence of unsuspected pancreatic cysts on MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:802-807.
3. Zhang XM, Mitchell DG, Dohke M, Holland GA, Parker L. Pancreatic cysts: depiction on single-shot fast spin-echo MR images. *Radiology* 2002;223:547-553.
4. 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.
5. Oh HC, Kim MH, Hwang CY, et al. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 2008;103:229-239.
6. Sahani DV, Kadavigere R, Saokar A, Fernandez-del Castillo C, Brugge WR, Hahn PF. Cystic pancreatic lesions: a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics* 2005;25:1471-1484.
7. Gourgiotis S, Germanos S, Ridolfini MP. Presentation and management of pancreatic cystic neoplasms. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:599-608.
8. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited. Part I: serous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:e84-92.
9. Allen PJ, Brennan MF. The management of cystic lesions of the pancreas. *Adv Surg* 2007;41:211-228.
10. Khan A, Khosla F, Eisenberg RL. Cystic lesions of the pancreas. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:W668-677.
11. Werner JB, Bartosch-Härlid A, Andersson R. Cystic pancreatic lesions: current evidence for diagnosis and treatment. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:773-788.
12. Sakorafas GH, Smyrniotis V, Reid-Lombardo KM, Sarr MG. Primary pancreatic cystic neoplasms revisited: part II. mucinous cystic neoplasms. *Surg Oncol* 2011;20:e93-101.
13. Khalid A, Brugge W. ACG practice guidelines for the diagnosis and management of neoplastic pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2339-2349.
14. Verbees JE, Munson JL. Pancreatic cystic neoplasms. *Surg Clin North Am* 2010;90:411-425.
15. Garcea G, Ong SL, Rajesh A, et al. Cystic lesions of the pancreas: a diagnostic and management dilemma. *Pancreatol* 2008;8:236-251.

16. Farrell JJ, Fernández-del Castillo C. Pancreatic cystic neoplasms: management and unanswered questions. *Gastroenterology* 2013;144:1303-1315.
17. Atiq M, Suzuki R, Khan AS, et al. Clinical decision making in the management of pancreatic cystic neoplasms. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:353-360.
18. Chaudhari VV, Raman SS, Vuong NL, et al. Pancreatic cystic lesions: discrimination accuracy based on clinical data and high resolution CT features. *J Comput Assist Tomogr* 2007;31:860-867.
19. De Jong K, Nio CY, Mearadji B, et al. Disappointing inter-observer agreement among radiologists for a classifying diagnosis of pancreatic cysts using magnetic resonance imaging. *Pancreas* 2012;41:278-282.
20. Al-Haddad M, Schmidt MC, Sandrasegaran K, Dewitt J. Diagnosis and treatment of cystic pancreatic tumors. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:635-648.
21. Lennon AM, Wolfgang C. Cystic neoplasms of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2013;17:645-653.
22. Das A, Wells CD, Nguyen CC. Incidental cystic neoplasms of pancreas: what is the optimal interval of imaging surveillance? *Am J Gastroenterol* 2008;103:1657-1662.
23. Fernández-del Castillo C, Targarona J, Thayer SP, Rattner DW, Brugge WR, Warshaw AL. Incidental pancreatic cysts: clinicopathologic characteristics and comparison with symptomatic patients. *Arch Surg* 2003;138:427-434.
24. Belsley NA, Pitman MB, Lauwers GY, Brugge WR, Deshpande V. Serous cystadenoma of the pancreas: limitations and pitfalls of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2008;114:102-110.
25. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, et al. Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms? *Ann Surg* 2000;231:205-212.
26. Kim JH, Eun HW, Park HJ, Hong SS, Kim YJ. Diagnostic performance of MRI and EUS in the differentiation of benign from malignant pancreatic cyst and cyst communication with the main duct. *Eur J Radiol* 2012;81:2927-2935.
27. 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.
28. 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.
29. Kim TH. Clinical features and prognosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Korean J Med* 2014;86:152-161.
30. Canto MI, Hruban RH, Fishman EK, et al. Frequent detection of pancreatic lesions in asymptomatic high-risk individuals. *Gastroenterology* 2012;142:796-804.
31. Schmidt CM, White PB, Waters JA, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms: predictors of malignant and invasive pathology. *Ann Surg* 2007;246:644-651.
32. Waters JA, Schmidt CM, Pinchot JW, et al. CT vs MRCP: optimal classification of IPMN type and extent. *J Gastrointest Surg* 2008;12:101-109.
33. Adimoolam V, Sanchez MJ, Siddiqui UD, et al. Endoscopic ultrasound identifies synchronous pancreas cystic lesions not seen on initial cross-sectional imaging. *Pancreas* 2011;40:1070-1072.
34. Gress F, Gottlieb K, Cummings O, Sherman S, Lehman G. Endoscopic ultrasound characteristics of mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000;95:961-965.
35. Koito K, Namieno T, Nagakawa T, Shyonai T, Hirokawa N, Morita K. Solitary cystic tumor of the pancreas: EUS-pathologic correlation. *Gastrointest Endosc* 1997;45:268-276.
36. Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GG. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *Am J Gastroenterol* 2001;96:3295-3300.
37. Ahmad NA, Kochman ML, Brensinger C, et al. Inter-observer agreement among endosonographers for the diagnosis of neoplastic versus non-neoplastic pancreatic cystic lesions. *Gastrointest Endosc* 2003;58:59-64.
38. Frossard JL, Amouyal P, Amouyal G, et al. Performance of endosonography-guided fine needle aspiration and biopsy in the diagnosis of pancreatic cystic lesions. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1516-1524.
39. Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-1336.
40. Brandwein SL, Farrell JJ, Centeno BA, Brugge WR. Detection and tumor staging of malignancy in cystic, intraductal, and solid tumors of the pancreas by EUS. *Gastrointest Endosc* 2001;53:722-727.
41. Sedlack R, Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Utility of EUS in the evaluation of cystic pancreatic lesions. *Gastrointest Endosc* 2002;56:543-547.
42. Thosani N, Thosani S, Qiao W, Fleming JB, Bhutani MS, Guha S. Role of EUS-FNA-based cytology in the diagnosis of mucinous pancreatic cystic lesions: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2756-2766.
43. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN

- and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012;12:183-197.
44. Carlson SK, Johnson CD, Brandt KR, Batts KP, Salomao DR. Pancreatic cystic neoplasms: the role and sensitivity of needle aspiration and biopsy. *Abdom Imaging* 1998;23:387-393.
45. Van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-389.
46. Sperti C, Pasquali C, Pedrazzoli S, Guolo P, Liessi G. Expression of mucin-like carcinoma-associated antigen in the cyst fluid differentiates mucinous from nonmucinous pancreatic cysts. *Am J Gastroenterol* 1997;92:672-675.
47. Stelow EB, Stanley MW, Bardales RH, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: the findings and limitations of cytologic samples obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 2003;120:398-404.
48. Maire F, Couvelard A, Hammel P, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: the preoperative value of cytologic and histopathologic diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2003;58:701-706.
49. Al-Haddad M, Raimondo M, Woodward T, et al. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard FNA in evaluating cystic lesions of the pancreas: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007;65:894-898.
50. Bruno M, Bosco M, Carucci P, et al. Preliminary experience with a new cytology brush in EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1220-1224.
51. Al-Haddad M, Gill KR, Raimondo M, et al. Safety and efficacy of cytology brushings versus standard fine-needle aspiration in evaluating cystic pancreatic lesions: a controlled study. *Endoscopy* 2010;42:127-132.
52. Khalid A, Zahid M, Finkelstein SD, et al. Pancreatic cyst fluid DNA analysis in evaluating pancreatic cysts: a report of the PANDA study. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1095-1102.
53. Linder JD, Geenen JE, Catalano MF. Cyst fluid analysis obtained by EUS-guided FNA in the evaluation of discrete cystic neoplasms of the pancreas: a prospective single-center experience. *Gastrointest Endosc* 2006;64:697-702.
54. Leung KK, Ross WA, Evans D, et al. Pancreatic cystic neoplasm: the role of cyst morphology, cyst fluid analysis, and expectant management. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2818-2824.
55. Sawhney MS, Devarajan S, O'Farrel P, et al. Comparison of carcinoembryonic antigen and molecular analysis in pancreatic cyst fluid. *Gastrointest Endosc* 2009;69:1106-1110.
56. Shen J, Brugge WR, Dimaio CJ, Pitman MB. Molecular analysis of pancreatic cyst fluid: a comparative analysis with current practice of diagnosis. *Cancer* 2009;117:217-227.
57. Schoedel KE, Finkelstein SD, Ohori NP. K-Ras and microsatellite marker analysis of fine-needle aspirates from intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Diagn Cytopathol* 2006;34:605-608.
58. Hernandez LV, Mishra G, Forsmark C, et al. Role of endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine needle aspiration in the diagnosis and treatment of cystic lesions of the pancreas. *Pancreas* 2002;25:222-228.
59. Das A, Ngamruengphong S, Nagendra S, Chak A. Asymptomatic pancreatic cystic neoplasm: a cost-effectiveness analysis of different strategies of management. *Gastrointest Endosc* 2009;70:690-699.e6.