

췌장 낭성 종양에서의 내시경초음파 유도하 소작술 적응증 및 효과

중앙대학교 의과대학 내과학교실

오 형 철

Indication and Efficacy of Endoscopic Ultrasonography-Guided Ablation for Pancreatic Cystic Tumors

Hyoung-Chul Oh

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul, Korea

Pancreatic cystic lesions are being recognized with increasing frequency because of the widespread use of cross-sectional imaging. Although most pancreatic cysts are incidentally detected, pancreatic cysts represent a wide spectrum of histopathology, and neoplastic cysts are more prevalent than previously estimated. Some histologic types have malignant potential. Considering the incidence of perioperative morbidity in patients undergoing surgical resection, deciding whether to operate on or observe an indeterminate pancreatic cyst is challenging. This clinical dilemma has created the need to develop a minimally invasive approach for treating pancreatic cysts. EUS-guided pancreatic cyst ablation has been investigated in several clinical trials and has the potential to become an alternative to surgical resection. (Korean J Med 2014;87:279-283)

Keywords: Pancreatic cyst; Endoscopic ultrasonography; Ablation

서 론

최근 영상 검사가 널리 이용되면서 췌장의 낭성 병변이 흔히 관찰된다. 과거에는 췌장 낭성 병변의 대부분이 췌장염의 합병증으로 생긴 가성 낭종(pancreatic pseudocyst)일 것으로 예측하였으나 고해상도의 영상 검사가 시행되면서 가성 낭종이 아닌 비염증성 낭성 병변의 비율이 60% 정도까지도 차지하는 것으로 보고되고 있다[1]. 이러한 췌장 낭성 병변은 점점 젊은 나이에 발견되고 증상이 없는 경우가 대부분이나 악성으로 변화할 수 있는 점액성 낭성 종양(mucinous cystic

neoplasm, MCN)이나 췌관 내 유두상 점액성 종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)의 가능성이 있으므로 정확한 진단과 향후 치료에 대한 방침을 설정하는 데 어려움이 있다.

췌장의 낭성 종양 중에서 증상을 유발하는 경우, 악성 변화의 가능성이 높은 MCN, main duct type의 IPMN, 악성 변화를 시사하는 소견(직경이 3 cm 이상이고 낭벽 비후/결절)이 있는 branch duct IPMN의 경우에 수술적 절제술이 권고되고 있다. 췌장 수술 방법에 있어 많은 발전으로 수술 성적이 많이 향상되었으나 아직도 수술에 따른 위험도는 상당히

Correspondence to Hyoung-Chul Oh, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, 102 Heukseok-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-755, Korea
Tel: +82-2-6299-3149, Fax: +82-2-6299-3119, E-mail: ohcgi@cau.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.

높다. 최근 비교적 안전하여 많이 시행되고 있는 복강경 원위부 췌장절제술의 경우에도 수술에 따른 모든 합병증이 37.6%에서 발생하였고 췌장 관련 합병증이 19.8%에서 발생하였다[2]. 그러므로 증상이 없고 악성 변화의 소견이 명확하지 않은 경우, 수술의 고위험군의 경우(심혈관 질환을 동반한 고령의 환자), 췌장 낭성 종양이 췌장 두부에 있는 경우에 수술을 결정하는 것은 환자와 의사 모두에게 상당한 부담이 된다.

최근 최소 침습적인 시술이 여러 분야에서 도입되고 있는데, 췌담도 질환 분야에서는 내시경초음파 유도하 가는 바늘 흡인술(endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)이 그 대표적인 예이다. 내시경초음파로 췌장 및 복강내 병변에 접근하여 실시간으로 관찰하면서 시술을 진행하므로 매우 안전하고 정확한 방법이다. EUS-FNA에 따른 주요 합병증으로 낭종 내 감염, 출혈, 췌장염, 십이지장 천공 등이 1-2%에서 발생한다[3]. 한편, 간, 신장, 비장, 갑상선, 부갑상선의 낭성종양에 대해 에탄올을 이용하여 성공적으로 낭성 종양의 상피세포층을 화학적으로 소작(chemical ablation)하는 국소치료법이 널리 이용되고 있으며 치료와 관련된 합병증의 빈도는 매우 낮아 비교적 안전하였다.

앞서 언급한 수술적 치료의 높은 위험도를 고려하고 EUS-FNA의 축적된 경험을 바탕으로 췌장암, 췌장 내분비종양, 췌장 낭성 종양에 대해 내시경초음파 유도하 국소 치료가 도입되어 시도되고 있다.

내시경초음파 유도하 소작술의 시술과정

내시경초음파로 낭성 종양을 관찰하여 위치, 크기, 격벽 유무에 따른 소방(locule)의 갯수, 낭벽 결절(mural nodule)의 유무를 평가한다. 내시경초음파(Curvilinear-array echoendoscope) 유도하에서 22-gauge 가는 바늘로 낭성종양을 천자하여 낭액을 흡인한다. 가는 바늘을 낭성 종양 내에 그대로 유지시킨 상태에서 99% 에탄올을 최초 낭액을 흡인한 용량만큼 낭

성 종양 내로 주입한 후 3-5분 동안 저류시키거나 흡인과 주입을 반복하는 세척술을 시행한다. 에탄올 세척술 후에 주입한 에탄올을 다시 흡인하여 제거한다[4]. 최근 한 연구에서는 화학적 소작 효과를 증가시키기 위해 에탄올 세척술 후에 추가적으로 이차 약제(파클리탁셀)를 낭성 종양 내에 최종적으로 흡인한 에탄올 용량만큼 주입하고 최종적으로 가는 바늘을 회수한다[5]. 시술 전 과정 중에 가는 바늘을 낭종 내에 잘 유지하여 췌장 실질에 손상을 유발하거나 소작 약물이 낭종 밖으로 유출되지 않도록 해야 한다.

소작 약물

에탄올은 가격이 저렴하고 점도가 낮아 가는 바늘을 통해 쉽게 주입할 수 있다. 낭종에 에탄올을 주입하였더니 세포막 분해, 단백 변성과 혈관 폐색이 10분 내에 발생하고[6] 조직 소작이 가능한 에탄올의 최소 농도는 40%였다[7].

파클리탁셀은 널리 사용되고 있는 항암제로 소수성이고 점도가 높아 낭종 내의 상피층에 지속적인 효과를 발휘할 수 있을 것으로 예상된다[8].

치료 성적

현재까지 췌장 낭성 종양의 소작술과 관련하여 3개의 임상 시험[4,9,10], 3개의 예비 연구[5,11,12], 1개의 장기 추적 결과 연구[13]가 보고되었다(Table 1). 25명의 췌장 낭성종양 환자를 대상으로 내시경초음파 유도하 에탄올 세척술을 시행한 최초 연구에서 시술은 기술적인 문제없이 모든 환자에게서 성공적으로 시행되었고 이에 따른 합병증은 발생하지 않았다. 그러나 약 35%의 환자에게서만 6개월 이상 추적관찰하였을 때 낭성 종양이 완전 소실되었다. 시술 후 치료 반응이 없었던 환자에게서 수술적 절제를 시행하여 얻은 조직을 관찰하였을 때 낭성 종양의 상피세포층이 일부 환자에서 효과적으로 소작되었음을 확인하였다[4].

치료 성적을 향상시키기 위해 에탄올 세척술 후에 추가로 항암제인 파클리탁셀을 주입하는 연구에서 14명의 환자 중

Table 1. Summary of previous reports of EUS-guided cyst ablations

Authors	Patients, n	Ablative agent	Follow-up period	Complete resolution
Gan et al. [4]	25	5%-80% ethanol	6-12 mon	35% (8/23)
DeWitt et al. [9]	42	80% ethanol	3-4 mon after 2nd lavage	33% (12/36)
Oh et al. [10]	47	99% ethanol with paclitaxel	Median 20 mon (12-44)	62% (29/27)

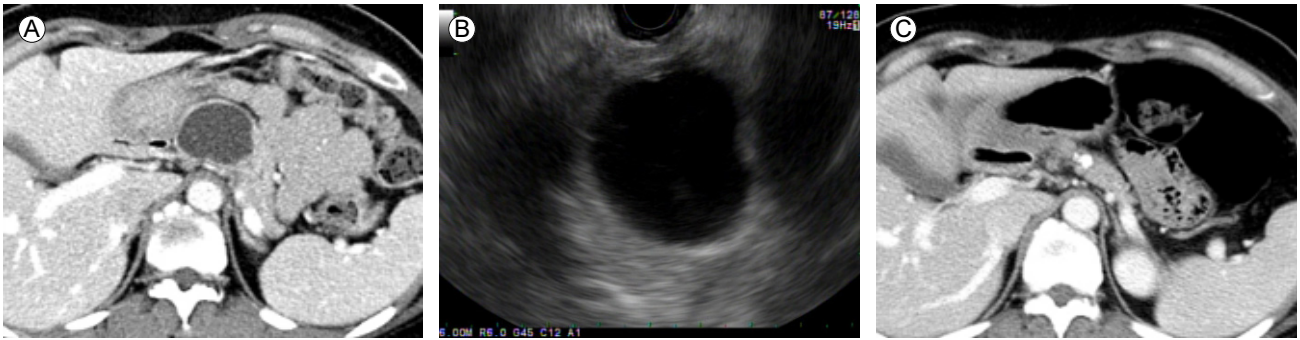


Figure 1. (A) and (B) A 3-cm sized unilocular cyst in the body of the pancreas. (C) Complete resolution with calcification was achieved at 30 months after cyst ablation (Reprinted with permission from *Gastrointestinal Endoscopy*, 77(4), 526-533, [2013]).

11명에서 완전 소실이 관찰되어 이차적으로 주입하는 소작 약물이 치료 효과를 향상시킬 수 있음이 제시되었다[5].

에탄올과 생리식염수로 무작위 배정을 시행하여 1차로 세척술을 시행한 결과 에탄올 세척술을 시행받은 군에서 생리식염수군에 비해 낭성 종양의 표면적 감소가 의미 있는 차이를 보였다. 그러나 3개월 후 모든 환자에서 2차로 에탄올 세척술을 시행한 결과 에탄올 세척술을 2회 시행받은 군에서 낭성 종양의 직경 및 표면적 감소에 있어 유의한 차이를 보이지는 못하였다[9].

이러한 국소 치료 후 단기간의 추적관찰하였을 때 췌장 낭성 종양이 완전 소실되었다면 이 치료 효과가 과연 얼마 동안 지속되고 전암성 병변이 악성으로 진행되는 것을 예방할 수 있는지가 주요한 관심사이다. 47명의 환자를 대상으로 에탄올 세척술 후 파클리탁셀을 추가로 주입하는 국소 치료 후 22개월간 추적관찰한 연구에서 47명 중 29명에서 췌장 낭성 종양의 완전 소실이 관찰되었다(Fig. 1). 치료 후 낭성 종양이 지속적으로 관찰된 환자 중 4명에서 수술적 절제가 시행되었고 조직 소견에서 상피층이 0-100% 소실된 것을 확인할 수 있었다. 완전 소실과 연관된 인자로 치료 전 낭성 종양의 용적이 14 mL (직경 35 mm) 미만인 경우로 분석되었다[10]. 또 다른 추적관찰 연구에서 1회 또는 2회의 에탄올 세척술 후 완전 소실을 보인 9명의 환자를 26개월간 추적관찰하였을 때 낭성 종양이 다시 커지는 않아 국소 치료의 효과가 지속됨을 확인할 수 있었다[13]. 그러나 영상 검사에서 완전 소실되었더라도 반드시 조직학적 소실을 의미하는 것은 아니므로 주기적인 추적관찰이 필요하다.

내시경초음파 유도하 소작술에 따른 합병증

현재까지 발표된 대표적인 3개의 연구(시술을 받은 환자 수 총 152명)를 분석해 보면[4,9,10], 복통($n = 8$), 췌장염($n = 3$), 낭성 종양 내 출혈($n = 1$), 낭성 종양 주위로 유출($n = 1$), 비정맥 폐색($n = 1$) 등이 8% (12/152)에서 발생하였다. 모든 합병증은 경증이었으며 자연 호전되었다. 췌장 낭성 종양에 대한 국소 치료를 시작한 초기에는 주입하는 소작 약물에 의한 췌장염의 발생이 우려되었으나 가는 바늘을 낭성 종양 내에 정확히 유치시킨 상태에서 시술을 진행하여 소작 약물이 췌장 실질 내로 주입되지 않는다면 췌장염은 예방할 수 있을 것으로 생각된다. 오히려 많은 용량의 소작 약물을 낭성 종양에 주입하거나 과도하게 세척술을 시행할 경우 낭성 종양 주위로 약물이 누출되어 종양 주위에 염증 반응과 섬유화를 유발하고 이로 인해 이차적으로 주변 혈관의 폐색 또는 혈전증이 발생할 수 있다[14].

내시경초음파를 이용한 치료법의 제한점

치료 성적에 영향을 줄 수 있는 인자로 낭성 종양 내에 격벽의 존재 여부, 낭성 종양 벽의 두께, 낭액의 점도가 높은 점액성 종양에서 치료 성적이 떨어질 것으로 예상되나 현재까지의 연구가 모두 소수의 환자를 대상으로 하여 시행되어 치료 성적과 관련된 인자를 분석하기에는 제한점이 있다. 한 보고에서 격벽이 존재하는 종양의 경우 가는 바늘로 천자 시 바늘이 관통이 되지 않아 소작 약물이 주입되지 않는 소방(missed locule)이 치료 실패의 원인으로 분석되었다[11]. 시술 전 내시경초음파로 내부 구조를 정확히 파악하여 격벽이 많은 경우에는 치료를 시행하지 않는 것이 바람직하겠다.

췌장 낭성 종양에 대한 국소 치료의 궁극적인 치료 대상

은 악성 변화의 가능성이 높은 MCN일 것이다. 일부 MCN의 경우 낭종 내에 점도가 높은 점액 때문에 19-gauge 바늘로도 아예 흡인이 되지 않는 경우도 있듯이 국소 치료 시에 낭종 내의 점액을 충분히 흡인하여야 낭벽의 상피층이 소작 약물에 노출되어 치료 효과를 기대할 수 있겠다.

현재까지 국소 치료 후 3년까지의 추적관찰 결과만 보고 되어 CT 또는 EUS에서 낭성 종양이 소실되었더라도 서서히 자라는 낭성 종양의 특성을 고려할 때 5-10년의 장기 추적 결과를 보아야 국소 치료의 효과가 정말 지속적이며 악성 변화를 억제하는 효과가 있는지를 판단할 수 있을 것이다.

시술에 따른 합병증으로 췌장 낭성 종양에 인접한 정맥에 혈전이 생기거나 주변 조직과의 유착이 발생하며 국소치료에 실패하여 이차적으로 수술을 하는 경우에는 이러한 합병증으로 인해 어려움이 발생할 수 있다. 낭성 종양 주위로 소작 약물의 유출을 최소화하기 위해 주입하는 약물의 용량을 정확하게 투여하고 무리하게 세척술을 시행하지 않는 것이 바람직하겠다.

내시경초음파 유도하 소작술의 적응증

내시경초음파 유도하 췌장 낭성 종양의 국소 치료는 시험적인 단계로 일부의 기관에서만 시행되고 있고 대규모의 환자를 대상으로 한 연구 결과는 없는 실정이므로 내시경초음파 유도하 국소 치료의 대상을 선정할 때에는 최소의 위험으로 최대의 치료 성적을 기대할 수 있는 대상으로 엄격하게 제한하여야 하겠다. 현재까지는 진단적 흡인술을 시행하고 동시에 소작술을 시행한 경우가 많았는데, 소작 치료 전에 정확한 진단을 내리고 선별적으로 치료 대상을 선정하여야 하겠다. 췌장 낭성 종양의 모양을 바탕으로 한 이상적인 치료 대상은 1) 악성 소견이 없는 양성 종양으로, 2) 크기가 2-4 cm이고 3) 단방성(unilocular) 또는 소방성(oligolocular; 격벽에 의해 나뉘어진 방이 2-3개) 낭성 종양이고, 4) 주 췌관과 연결이 없는 경우이다.

MCN은 악성 변화의 가능성이 있고 흔히 단방성이며 내시경초음파 유도하 소작술의 이상적인 치료 대상이다. Branch-duct IPMN도 단방성이면 고령 환자에서 췌장 두부에서 흔히 관찰되므로 국소 치료를 고려해 볼 수 있다.

특정 임상 상황에서 내시경초음파 유도하 소작술의 적응증을 고려해 보면, 1) 2-4 cm 크기의 양성 branch-duct IPMN 또는 MCN으로 췌장 두부와 체부에 있는 경우, 2) 2-4 cm 크

기의 양성 branch-duct IPMN 또는 MCN으로 수술의 위험도가 높은 환자에서 췌장 미부에 위치하는 경우, 3) 2-4 cm 크기의 branch-duct IPMN 또는 MCN으로 수술의 위험도가 높은 환자에서 크기가 증가하거나 결절이 관찰되는 경우에서 이 치료법을 고려해 볼 수 있겠다[15].

결론

내시경 초음파 유도하 낭성 종양 소작술은 최소 침습적인 치료법으로 비교적 안전하고 그 치료 효과도 좋아 향후 위험도가 높은 수술적 치료를 대체할 수 있는 치료법으로 기대된다. 그러나 아직까지는 대규모의 환자를 대상으로 장기간의 치료 효과에 대한 연구 결과가 없는 상태이므로 치료 효과가 좋을 것으로 기대되는 단방성 또는 소방성 낭성 종양이면서 종양이 췌장 두부에 위치하거나 동반 질환이 있어 수술적 절제에 대한 부담이 큰 경우, 환자가 수술에 대한 거부감이 큰 경우 등의 특정 환자군에서 제한적으로 고려해야 하겠다. 최소 침습적인 방법으로 낭성 종양이 완전 소실될 수 있다면 수술의 위험도가 높은 췌장 절제술을 피할 수 있으므로 수술 전 일차 치료로서 내시경초음파 중재술을 고려하는 것이 바람직하겠다.

중심 단어: 췌장 낭종; 내시경초음파; 소작술

REFERENCES

1. Basturk O, Coban I, Adsay NV. Pancreatic cysts: pathologic classification, differential diagnosis, and clinical implications. Arch Pathol Lab Med 2009;133:423-438.
2. Borja-Cacho D, Al-Refaie WB, Vickers SM, Tuttle TM, Jensen EH. Laparoscopic distal pancreatectomy. J Am Coll Surg 2009;209:758-765.
3. Erickson RA. EUS-guided FNA. Gastrointest Endosc 2004; 60:267-279.
4. Gan SI, Thompson CC, Lauwers GY, Bounds BC, Brugge WR. Ethanol lavage of pancreatic cystic lesions: initial pilot study. Gastrointest Endosc 2005;61:746-752.
5. Oh HC, Seo DW, Lee TY, et al. New treatment for cystic tumors of the pancreas: EUS-guided ethanol lavage with paclitaxel injection. Gastrointest Endosc 2008;67:636-642.
6. Bean WJ. Renal cysts: treatment with alcohol. Radiology 1981;138:329-331.
7. Okano A, Hajiro K, Takakuwa H, Nishio A. Alcohol sclero-

- therapy of hepatic cysts: its effect in relation to ethanol concentration. *Hepatol Res* 2000;17:179-184.
8. Sand JA, Hyoty MK, Mattila J, Dagorn JC, Nordback IH. Clinical assessment compared with cyst fluid analysis in the differential diagnosis of cystic lesions in the pancreas. *Surgery* 1996;119:275-280.
 9. DeWitt J, McGreevy K, Schmidt CM, Brugge WR. EUS-guided ethanol versus saline solution lavage for pancreatic cysts: a randomized, double-blind study. *Gastrointest Endosc* 2009;70:710-723.
 10. Oh HC, Seo DW, Song TJ, et al. Endoscopic ultrasonography-guided ethanol lavage with paclitaxel injection treats patients with pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2011;140:172-179.
 11. Oh HC, Seo DW, Kim SC, et al. Septated cystic tumors of the pancreas: is it possible to treat them by endoscopic ultrasonography-guided intervention? *Scand J Gastroenterol* 2009;44:242-247.
 12. DiMaio CJ, DeWitt JM, Brugge WR. Ablation of pancreatic cystic lesions: the use of multiple endoscopic ultrasound-guided ethanol lavage sessions. *Pancreas* 2011;40:664-668.
 13. DeWitt J, DiMaio CJ, Brugge WR. Long-term follow-up of pancreatic cysts that resolve radiologically after EUS-guided ethanol ablation. *Gastrointest Endosc* 2010;72:862-866.
 14. Oh HC, Seo DW, Kim SC. Portal vein thrombosis after EUS-guided pancreatic cyst ablation. *Dig Dis Sci* 2012;57:1965-1967.
 15. Oh HC, Brugge WR. EUS-guided pancreatic cyst ablation: a critical review (with video). *Gastrointest Endosc* 2013;77:526-533.