

ORIGINAL ARTICLE

췌장 전이성 종양의 임상적 특징

부선진, 김명환, 김유석, 류충현, 김홍준, 박도현, 이상수, 서동완, 이성구, 김송철¹, 한덕종¹
울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과학교실, 외과학교실¹

Clinical Characteristics of Pancreatic Metastases

Sun-Jin Boo, Myung-Hwan Kim, Yu Seok Kim, Choong Heon Ryu, Hong Jun Kim, Do Hyun Park, Sang Soo Lee, Dong Wan Seo, Sung Koo Lee, Song Cheol Kim¹ and Duck Jong Han¹

Departments of Internal Medicine and Surgery¹, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: Histologically confirmed metastatic pancreatic cancers are infrequent. The aim of this study was to analyze clinical, therapeutic and prognostic features of pancreatic metastases.

Methods: We retrospectively evaluated stage of primary malignancies, interval between diagnosis of primary tumors and detection of pancreatic metastases, treatment for metastases to the pancreas, survival rate, and prognostic factors in 31 patients with pancreatic metastases.

Results: The mean age at the time of primary cancer diagnosis was 52.4±13.2 years. Primary cancers were renal cell carcinoma (n=16), non-small cell lung cancer (n=6), small cell lung cancer (n=3), colorectal carcinoma (n=2), osteosarcoma (n=1), gastric carcinoma (n=1), malignant melanoma (n=1), and thymic carcinoma (n=1). Pancreatic metastases were synchronous in six cases and metachronous in twenty five cases, with median interval time of 40.8 months (range 3-186) between the diagnosis of primary tumor and detection of pancreatic metastases. The median survival after the detection of the metastases was 16 months. In multivariate analysis, non-renal cell carcinoma as primary malignancy and positive symptom related to pancreatic metastases were associated with poor prognosis (hazard ratio [HR], 8.33; 95% CI, 2.1-33; p=0.003, and HR, 4.02; 95% CI, 1.27-12.7; p=0.018).

Conclusions: Metastatic tumors to the pancreas have to be kept in mind when a patient with pancreatic mass has a history of other malignancy, even if treated several years before. In the absence of widely metastatic disease, aggressive diagnostic and therapeutic approach may offer the chance of long-term survival in selected patients. (Korean J Gastroenterol 2011;57:358-364)

Key Words: Pancreatic metastasis; Carcinoma, renal cell; Survival

서론

췌장의 전이성 종양이 수술로 절제 가능한 상태이거나 조직의 확진이 필요한 상태에서 발견되는 경우는 매우 드물다. 수술로 치료 가능한 췌장의 전이성 종양은 전체 췌장 종양의 2-4% 정도에 불과하다.¹⁻³ 흔한 원발 종양으로는 신세포암, 폐암, 위암, 대장암, 유방암, 악성흑색종, 림프종 등이 있으며¹ 일반적으로 원발 악성 종양이 전신으로 진행된 상태에서 췌장

의 전이가 발견되는 경우는 예후가 매우 불량하므로 영상의학 검사로 췌장의 전이가 의심되더라도 조직검사나 수술과 같은 침습적 검사나 치료가 불필요한 경우가 많다.

최근 내시경 초음파 검사⁴ 등의 진단법이 발전하면서 췌장의 전이성 종양을 조기에 진단하여 수술로 절제하는 경우가 점차 증가하고 있다. 따라서 췌장의 전이성 종양이 의심되는 경우 진단 및 치료 전략을 적절히 세우고 예후를 예측하는 것이 중요하다.

Received March 25, 2010. Revised December 30, 2010. Accepted December 30, 2010.

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

교신저자: 김명환, 138-736, 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Correspondence to: Myung-Hwan Kim, Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea. Tel: +82-2-3010-3183, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: mhhkim@amc.seoul.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

하지만 국내에서 췌장의 전이성 종양에 대한 연구는 몇 차례의 증례 보고⁵⁻¹¹와 췌장 전이성 종양 환자 25명의 특성에 관한 연구¹²가 유일하다.

이에 저자 등은 첫째, 단일의료기관에서 조직으로 진단된 췌장 전이성 종양의 원발 종양 분포를 확인하고 원발 종양의 진단과 췌장 전이성 종양의 발견 시기 사이의 간격 및 췌장 전이성 종양의 확진 방법을 알아보고자 하였다. 둘째, 췌장의 전이가 확진된 후 치료 방법과 치료 후의 생존율, 생존율에 영향을 주는 인자를 분석함으로써 췌장 전이성 종양의 예후를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

서울아산병원에서 1989년 6월부터 2008년 12월까지 조직 검사를 통해 췌장으로 악성 종양의 원격 전이가 확인된 31명의 환자를 대상으로 하였으며 영상 소견으로만 확인된 경우는 제외하였다. 담관암, 췌대부 주위암처럼 췌장을 직접 침범하는 경우와 췌장을 침범하지 않고 췌장 주위의 림프절만 침범한 경우는 연구 대상에서 제외하였다.

2. 방법

대상 환자의 성별, 원발 종양의 진단시 나이, 원발 종양의 종류 및 병기, 치료 방법, 췌장 전이 발견 시 나이 및 증상, 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 시기 사이의 간격, 췌장 전이의 첫 진단 방법 및 확진 방법, 전이의 췌장 내 위치 및 췌장 외 전이 여부, 전이에 대한 치료, 췌장의 전이 발견 후 생존 기간을 의무 기록 및 국민건강보험 자료를 통해 후향적으로 분석하였다. 이 연구는 서울아산병원의 임상연구심의위원회를 통과하였다.

3. 통계 분석

통계 분석에는 SPSS ver. 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 이용하였다. 기술 통계로 연속 변수의 평균, 표준 편차 및 중앙값을 구하였고 비연속 변수의 빈도를 측정하였다. 원발 종양의 진단 당시 병기에 따라 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 시기 사이의 간격에 차이가 있는지 여부에 대한 분석에는 Kruskal-Wallis 법을 이용하였다. 신세포암군과 신세포암이 아닌 군 사이에서 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 사이 간격의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였으며 두 군 간 췌장 외 원격 전이 유무의 차이는 Pearson 카이 제곱으로 비교하였다. 췌장의 전이를 발견한 후 누적 생존율은 Kaplan-Meier curve법을 통해 구하였으며 생존율에 영향을 주는 예후 인자를 찾기 위한 단변량 분석에서 각 군 간

비교는 log rank test를 통해 이루어졌다. 단변량 분석에서 p값이 0.1 이하인 인자는 cox proportional hazards model을 통해 다변량 분석을 하였으며 이를 통해 상대위험도를 산출하였다. $p < 0.05$ 인 경우 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

1. 환자의 특성과 원발 종양의 진단 및 치료

조직으로 진단된 31명의 전이성 췌장 종양 환자들 중 남자는 27명, 여자는 4명이었으며 원발 종양 진단시 평균 연령은 52.4 ± 13.2 세였다. 원발 종양은 신세포암이 16예로 가장 많았고 비소세포폐암과 소세포폐암이 각각 6예, 3예였으며 대장암이 2예 그리고 골육종, 위암, 악성흑색종, 흉선암이 각각 1예였다. 원발 종양의 진단 당시 병기는 1기 2예, 2기 2예, 3기 4예 그리고 4기 13예였으며 첫 진단 시 병기를 모르는 경우가 10예였다. 원발 종양에 대한 치료는 25예에서 수술이었는데 수술만 시행한 경우가 8예였고 항암화학치료나 방사선치료, 면역치료 등과 함께 수술을 시행한 경우는 17예였다. 항암치료와 방사선치료를 시행한 경우는 2예, 고식적 항암화학치료만 시행한 경우는 4예였다(Table 1).

2. 전이성 종양의 진단 및 치료

췌장의 전이 발견시 평균 연령은 56.8 ± 14.1 세였다. 6명은 원발 종양 발견 시 동시성으로 췌장의 전이가 발견되었으며, 25명에서는 이시성으로 췌장의 전이가 발견되었다. 25명에서 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 시기 사이 간격은 중앙값 40.8개월(범위 3-186)이었다. 13명의 신세포암 환자들이 신세포암이 아니었던 12명의 환자들에 비해 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 사이의 간격이 유의하게 길었다(중앙값 117 vs. 18개월, $p=0.007$). 이 중 원발 종양의 병기가 확인되었던 15명에서 병기에 따른 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 사이의 간격을 분석하였을 때 병기에 따른 차이는 관찰되지 않았다($p=0.942$). 신세포암군에서 신세포암이 아닌 군에 비해 췌장 외 원격 전이가 더 많았지만 통계적으로 유의하지 않았다(56% vs. 34%, $p=0.20$).

총 31명 중 13명(42%)은 전이 발견시 증상이 있었으나 18명(58%)은 증상 없이 추적 관찰 중 영상의학검사에서 췌장 전이성 종양을 발견하였다. 전이 발견시의 증상으로는 황달이 5예, 복통 및 복부 불편감이 5예, 소화 불량 2예, 체중 감소가 1예였다.

전이의 첫 발견시 영상의학검사로써 복부전산화촬영(CT)이 27예로 대부분이었으며 복부초음파, 양전자방출단층촬영(positron emission tomography, PET)이 각각 2예였다.

Table 1. Clinical Findings of 31 Patients with Metastases to the Pancreas

Case No.	Sex/ Age	Dx	Primary treatment	Interval between primary Dx and detection of metastases (months)	Sx	Site of pancreatic metastases	Extra-pancreatic metastases	Treatment after metastases
1	M/59	RCC	Surgery+Immuno	60	No	Diffuse	Lung	Chemo+Immuno
2	M/60	RCC	Surgery	132	Jaundice	Head+Tail	Lung	Supportive
3	M/41	RCC	Surgery	132	No	Head	Lung	Immuno+RTx to lung
4	F/60	RCC	Surgery+Immuno	129	No	Body	No	Surgery
5	M/59	RCC	Surgery+Chemo	Synchronous	No	Diffuse	Lung, Adrenal	Surgery+Chemo
6	M/67	CRC	Surgery+Chemo+RTx	73	No	Tail	Lung	Surgery+SRS to lung
7	M/45	RCC	Surgery	127	No	Body	No	Surgery
8	M/37	NSCLC	Palliative Chemo	Synchronous	No	Tail	No	Palliative Chemo
9	M/50	RCC	Surgery+Chemo+Immuno	41	No	Head	Lung	Surgery+Chemo
10	M/39	RCC	Surgery+Chemo	38	Abdominal pain	Body+Tail	Lung	Supportive
11	M/38	AGC	Surgery+Chemo	40	No	Tail	No	Surgery+Chemo
12	M/28	Thymic cancer	Surgery+Chemo+RTx	26	No	Body+Tail	Brain	Supportive
13	M/67	NSCLC	Surgery+RTx	4	Abdominal pain	Diffuse	Lung	Supportive
14	M/44	CRC	Surgery+Chemo	39	No	Tail	No	Surgery+Chemo
15	M/70	NSCLC	Palliative Chemo	Synchronous	Indigestion	Body	No	Palliative Chemo
16	M/54	RCC	Surgery+RTx	117	Wt. loss	Head	No	Surgery
17	M/44	NSCLC	Surgery+RTx	12	No	Tail	Umbilicus	Surgery+Chemo
18	M/65	RCC	Surgery+Chemo+RTx	Synchronous	Abdominal pain	Tail	No	Supportive
19	M/64	RCC	Surgery	110	No	Diffuse	Lung	Palliative Chemo
20	M/70	RCC	Surgery	186	No	Tail	Liver	Palliative Chemo
21	F/44	RCC	Surgery	42	No	Body+Tail	No	Surgery+Chemo
22	F/51	RCC	Palliative Chemo	Synchronous	Abdominal discomfort	Body+Tail	Lung	Palliative Chemo
23	M/47	RCC	Surgery	151	No	Tail	No	Surgery+Chemo
24	M/44	SCLC	Chemo+RTx	15	Jaundice	Head	No	Palliative Chemo
25	M/48	NSCLC	Surgery+Chemo	12	No	Tail	No	Supportive
26	M/35	Melanoma	Surgery+Chemo	145	Jaundice	Head	No	Supportive
27	M/57	RCC	Surgery+Immuno	3	Indigestion	Tail	No	Surgery+RTx
28	M/75	SCLC	Palliative Chemo	Synchronous	Jaundice	Head	No	Palliative Chemo
29	M/61	SCLC	Chemo+RTx	10	No	Head	Liver	Palliative Chemo
30	M/27	Osteo-sarcoma	Surgery+Chemo+RTx	20	Abdominal pain	Body	No	Surgery
31	M/73	NSCLC	Surgery	5	Jaundice	Head	No	Supportive

No., number; Dx, diagnosis; Sx, symptom; Chemo, chemotherapy; Immuno, immunotherapy; RTx, radiotherapy; RCC, renal cell carcinoma; CRC, colorectal cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; SCLC, small cell lung cancer.

내시경초음파검사(endoscopic ultrasonography, EUS)를 시행한 경우는 10예였다. 이 중 2006년 이후에 시행했던 9예의 EUS에서는 EUS 유도하 조직 검사를 하였는데 9예 모두에서 EUS 유도하 세침흡인술을 통해 조직을 얻었으며 이 중 2예에서는 EUS 유도하 Trucut 생검을 함께 시행하였다. EUS 유도하 조직을 확인한 9예 중 8예에서 전이성 췌장 종양이 진단되었다. 이 외에 전이성 췌장 종양의 확진은 복부초음파 유도하 생검을 통해 12예, 수술을 통해 9예, CT 유도하 생검과 내시경 역행성 담췌관조영술(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)을 이용한 생검을 통해 각각 1예에서 이루어졌다.

췌장내 전이의 위치는 두부 8예, 체부 4예, 미부 10예, 두부와 미부 1예, 체부와 미부 4예였으며 두부, 체부, 미부 모두에 전이된 경우는 4예였다. 췌장의 전이 발견시 함께 진단된 타장기의 전이는 14예였으며 폐로의 전이가 10예로 가장 많았고 간, 부신, 뇌로의 전이가 각각 2예, 1예, 1예였다.

전이 발견 후 치료는 수술을 포함한 치료 13예, 고식적 항암화학치료 8예, 면역치료와 항암화학치료 1예, 면역치료 1예, 그리고 보존적 치료 8예였다(Table 1).

3. 췌장 전이 발견 후 생존 및 예후 분석

췌장 전이 발견 후 생존 기간의 중앙값은 16개월이었다.

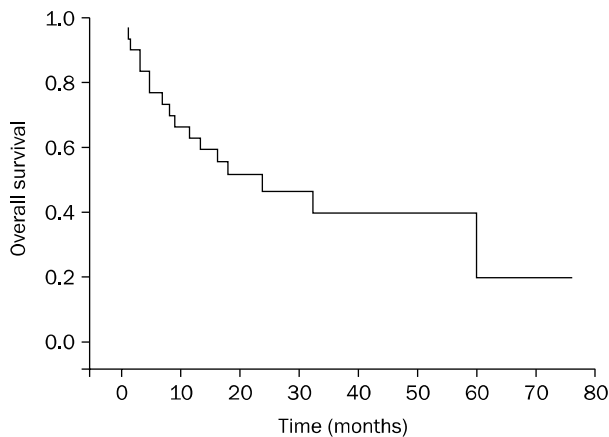


Fig. 1. Kaplan-Meier survival curve after detection of pancreatic metastases. The median survival for patients with pancreatic metastases was 16 months.

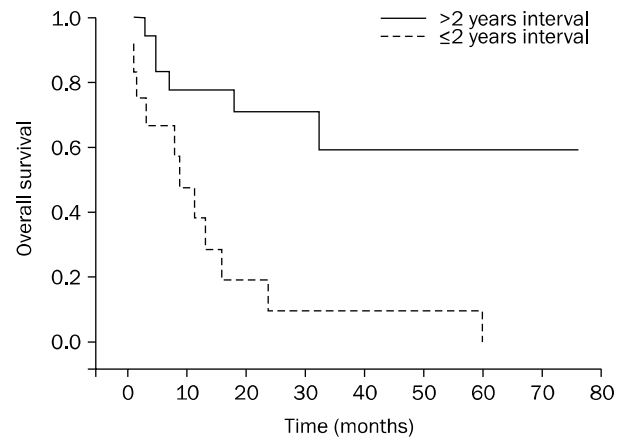


Fig. 3. Survival comparison between ≤ 2 years interval and > 2 years interval between diagnosis of primary tumors and detection of pancreatic metastases. The interval of more than 2 years was associated with prolonged survival (mean 51 vs. 14 months, $p=0.001$).

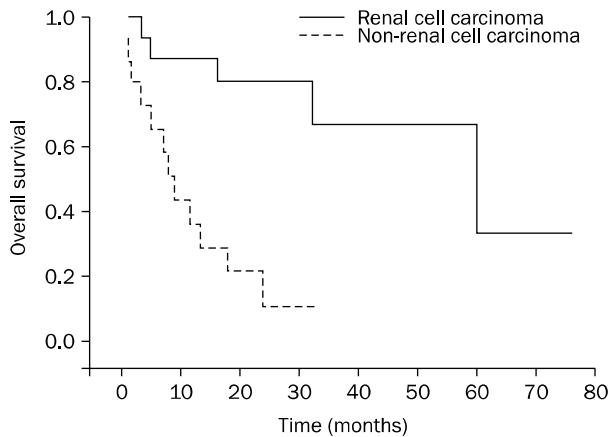


Fig. 2. Survival comparison between patients with pancreatic renal cell carcinoma metastases and patients with pancreatic non-renal cell carcinoma metastases. Renal cell carcinoma as primary cancer was associated with prolonged survival (mean 52 vs. 12 months, $p=0.001$).

1년, 2년, 3년, 4년 및 5년 이상의 누적 생존율은 각각 63%, 47%, 40%, 40%, 20%이어서 초기 1년 동안의 사망률이 가장 높았다(Fig. 1). 생존율에 영향을 주는 예후 인자를 찾기 위한 단변량 분석에서는 원발 종양이 신세포암이었던 군이 신세포암이 아니었던 군에 비해 유의하게 생존율이 높았다(평균 52 vs. 12개월, $p=0.001$)(Fig. 2). 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 시기 사이의 간격이 2년 이상이었던 군이 그렇지 않았던 군에 비해 유의하게 생존율이 높았다(평균 51 vs. 14개월, $p=0.001$)(Fig. 3). 췌장 전이 시 증상이 없었던 군이 그렇지 않았던 군에 비해 생존율이 높았지만 통계적으로는 유의하지 않았다(평균 45 vs. 24개월, $p=0.072$). 췌장 전이에 대한 수술 여부와 췌장 전이의 다발성 여부도 생존율과 유의한 관련이 없었다(Table 2). 단변량 분석을 바탕으로 다변량 분석을

Table 2. Univariate Analysis for Potential Predictors of Overall Survival after Detection of Pancreatic Metastases

Potential prognostic factors	Overall survival (months, mean)	p-value
Primary tumor		
RCC (n=16)	51.5	0.001
Non-RCC (n=15)	11.9	
Positive Sx related to pancreatic metastases		
Yes (n=13)	23.6	0.072
No (n=18)	44.7	
Interval from diagnosis of primary tumor to detection of pancreatic metastases		
≤ 2 years (n=12)	14.1	0.001
> 2 years (n=19)	51.4	
No. of pancreatic metastases		
Solitary (n=22)	29.9	0.458
Multiple (n=9)	41.5	
Treatment		
With surgery (n=12)	40.7	0.153
Without surgery (n=19)	29.6	

RCC, renal cell carcinoma; Sx, symptom; No., number.

했을 때 원발 종양이 비신세포암인 경우가 신세포암인 경우에 비해 8배(HR, 8.33; 95% CI, 2.1-33; $p=0.003$) 더 높은 사망률을 보였으며 췌장 전이시 증상이 있었던 경우가 없었던 경우에 비해 4배(HR, 4.02; 95% CI, 1.27-12.7; $p=0.018$) 더 높은 사망률을 보였다(Table 3).

고찰

비췌장성 원발 종양으로부터 췌장으로의 원격 전이는 수술

Table 3. Multivariate Analysis for Potential Predictors of Overall Survival after Detection of Pancreatic Metastases

Potential prognostic factors	HR	95% CI	p-value
Non-RCC as primary tumor	8.33	2.10 to 33.00	0.003
Positive Sx related to pancreatic metastases	4.02	1.27 to 12.70	0.018
≤2 years interval from diagnosis of primary tumor to detection of pancreatic metastases	2.61	0.90 to 7.55	0.077

RCC, renal cell carcinoma; Sx, symptom; HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

로 치료한 췌장 종양의 2-4% 정도로 매우 드물지만 부검을 통한 몇몇 보고에 의하면 악성 종양이 전신으로 진행한 상태에서는 3-15%에서 발견될 수 있다고 알려져 있다.¹⁻³ 2,587명의 악성 종양 환자를 부검하여 연구한 결과에 의하면 원발성 췌장 악성종양은 2.4%에 불과했지만 췌장의 전이성 종양은 10%에서 발견되었다.¹³ 원발성 췌장암을 제외한 609명의 악성종양 환자를 부검한 연구에서는 15%에서 전이성 췌장암을 확인하기도 하였다.¹⁴ 하지만 악성 종양이 전신으로 진행한 상태에서 발견된 췌장의 전이성 종양은 예후가 극히 불량하여 조직의 확진을 통해 얻을 수 있는 이득이 크지 않아 영상의학 검사에서만 전이를 확인하는 경우가 대부분이다.¹²

췌장의 전이성 종양에서 수술 절제의 효용성에 대해서는 아직 명확히 정립되어 있지 않지만 신세포암의 췌장 단일 전이에서는 절제를 통해 예후를 향상시킬 수 있다는 보고가 있었다.¹⁵ 따라서 조직의 확진이나 수술 절제를 통해 췌장의 전이성 종양 환자를 진단하고 치료함으로써 생존율 향상을 기대하기 위해서는 적절한 대상 환자를 선별하고 예후를 예측하는 것이 중요하겠다.

국내에서 1990년 폐쇄성 황달을 유발했던 폐소세포암의 췌장 전이가 보고된 이 후로 골격의 간엽성 연골육종, 혈관외피세포종, 위암, 신세포암의 췌장 전이 증례가 보고되었다.⁵⁻¹¹ 최근 국내 단일 기관에서 조직으로 확진된 췌장의 전이성 종양 환자 25명의 임상적 특징을 보고한 적이 있지만 다른 환자들에게 일반화시키기는 어려운 점이 있다.¹² 이에 저자 등은 20여 년 동안 서울아산병원에서 조직으로 확진된 췌장 전이성 종양 환자의 진단 및 치료적 특성을 분석하고 예후에 관련된 인자를 찾아보았다.

연구 대상자들의 평균 연령은 50대 전후로 이전의 국내외 연구들^{12,16}과 비슷하였다. 원발 종양의 분포는 신세포암과 폐암이 각각 52%, 29%로 가장 흔했다. 과거 부검 환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 췌장 전이성 종양의 흔한 원발 종양은 폐암, 소화기계암, 유방암, 림프종이었다.^{1,13,14} 하지만 이는

악성 종양이 전신으로 진행했던 사망 환자를 대상으로 한 연구였으므로 이번 연구와 차이가 있다. 생존 환자를 대상으로 한 연구들에서는 이번 연구와 비슷하게 신세포암과 폐암이 췌장 전이의 흔한 원발 종양이었다.^{12,15-17} 신세포암은 수술로 치료 가능했던 국소적인 병변이라도 20-30%의 비교적 높은 재발률을 보이지만 폐나 간, 뼈 등의 부위에 비해 췌장으로 전이되는 경우는 흔하지 않다.^{18,19} 따라서 신세포암의 수술 치료 후 추적 관찰 중 다른 원격 전이 없이 췌장의 단일 종괴로만 발견되는 경우, 췌장의 원발성 종양과 감별하기 위해서는 조직검사를 통한 확진이나 수술 치료를 시행할 필요가 있다.²⁰ 이런 이유에서 신세포암은 전체 췌장 전이성 종양에서 차지하는 비율이 높지 않지만 이번 연구와 같이 조직으로 확진된 생존 환자를 대상으로 한 연구에서는 가장 흔한 원인으로 관찰되는 것이라고 생각된다.

이번 연구에서 원발 종양 발견 시 동시성으로 췌장의 전이가 발견되었던 6명을 제외한 25명에서 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 시기 사이의 간격은 중앙값 40.8개월(범위 3-186), 평균 66.8개월이었다. 이는 평균 57.2개월의 간격을 보였던 69명의 환자를 대상으로 한 국외 연구¹⁶ 및 평균 5.8년의 간격을 보였던 25명을 대상으로 했던 국내 연구¹²와 비슷한 결과이다. 췌장 전이성 종양에서 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 사이의 간격이 5년 전후로 길었던 이유는 신세포암으로 진단된 환자가 많았기 때문으로 판단된다. 이번 연구에서 이시성으로 췌장 전이가 발견된 25명 중 13명이 신세포암이었는데 신세포암이 아니었던 12명에 비해 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 사이의 간격이 유의하게 길었다. 신세포암의 전이 기전은 주위 장기로의 직접 침범보다는 후복막 림프선으로의 종양 침범을 통한 림프전이나 주변혈관으로의 배출을 통한 혈행성 전이이다.¹⁸ 신세포암은 다른 종양에 비해 초기 병기라고 하더라도 신절제술 후 오랜 기간이 지나서 재발하는 경우가 많은데 신절제술 후 10년 이상이 지난 후에도 11%에서 전이성 신세포암이 발견되었다는 연구 결과는 이를 뒷받침해 준다.²¹ 따라서 신세포암의 수술 병력이 있는 환자에서 원격 전이를 조기에 발견하기 위해서는 수술 이후 5년 이상이 경과했더라도 종양의 재발 여부에 대해 추적 관찰하도록 추천된다.²² 진행된 병기일수록 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 사이의 간격이 짧을 것으로 생각되지만 이번 연구에서는 유의한 차이가 없었는데 이는 다른 병원에서 오래 전에 진단되어 원발 종양의 병기를 알 수 없었던 10명이 분석에서 제외되었기 때문이라고 생각된다. 원발 종양이 신세포암인 군에서 신세포암이 아닌 군에 비해 췌장 외 원격 전이가 더 흔히 동반되었지만 통계적으로는 유의하지 않았다. 이에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 한 추가적인 연구가 필요할 것으로 판단된다.

췌장의 전이성 종양은 58%에서 증상 없이 추적 관찰 중 CT와 같은 영상의학검사로 발견되었으며 42%는 관련 증상의 발현으로 발견되었는데 증상으로는 황달, 복통이 가장 흔했다. 황달, 복통은 몇몇 연구^{12,23}에서도 췌장 전이성 종양의 가장 흔한 증상으로 알려져 있다. 황달의 경우 췌장 전이에 의한 담도 폐쇄로 인해 발생하므로 중재적 시술이 도움이 될 수 있는데 이번 연구에서도 2예에서 ERCP를 통한 스텐트 삽입을 시행하였다. 췌장의 전이성 종양을 조기에 발견하기 위해서는 황달, 복통, 체중 감소와 같은 증상 발현시 신속히 검사해야 하며 관련 증상이 없더라도 정기적인 추적 관찰을 지속해야 한다.

이번 연구에서 대부분의 췌장의 전이는 CT로 처음 발견되었다. 10여년 동안 췌장 전이성 종양의 CT 소견을 분석한 한 연구에 의하면 췌장의 전이성 종양은 혈관이 발달하고 조영 증강이 잘 되는 특징으로 조영 증강이 잘 안 되는 원발성 췌장 종양과 감별된다고 하였다.¹⁶ 하지만 CT로 췌장의 전이성 종양을 확진할 수 없으므로 추가로 다른 검사가 필요할 수 있는데 이번 연구의 환자들은 대부분 복부초음파 유도하 생검과 수술을 통해 조직의 확진을 시도하였다. 최근 EUS 유도하 생검이 발전하면서 췌장 전이성 종양의 진단에도 활발히 이용되고 있는데⁴ 이번 연구에서 EUS 유도하 조직을 확인한 9예 중 8예에서 췌장 전이성 종양이 진단되어 80% 이상의 높은 진단율을 보였다. 덜 침습적이고 안전하며 높은 정확성을 보이는 EUS 검사법은 향후 췌장 전이성 종양의 감별 진단에서 그 중요성이 점차 더 커질 것으로 생각된다.

췌장의 전이성 종양에 대해 수술을 포함한 치료를 한 경우는 13예였으며 원발종양이 신세포암인 경우와 췌장과 원격 전이가 없었던 경우에 수술을 더 많이 했지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 췌장 전이 발견 후 16개월의 중앙값 생존 기간을 보였고 5년 누적 생존율은 20%였는데 이는 평균 44.3개월의 생존 기간을 보였던 Yoon 등¹²의 연구와 3.3년, 4.8년의 중앙값 생존 기간을 보였던 Hiotis 등¹⁵과 Reddy 등²³의 연구에 비해 짧은 생존율이었다. Yoon 등¹²의 연구에서는 수술을 했던 환자의 비율이 더 높았고 Hiotis 등과 Reddy 등의 연구에서는 수술로 절제가 가능했던 췌장의 전이성 종양 환자만을 대상으로 했다는 점에서 이번 연구와는 차이가 있었기 때문에 나타난 결과라고 생각한다. 다변량 분석에서 생존율에 영향을 주었던 인자는 원발 종양의 신세포암 여부와 췌장 전이 발견시 증상의 동반 유무였으며 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 시기 사이 간격이 2년 이상이었는지 여부는 단변량 분석에서는 의미가 있었지만 다변량 분석에서는 유의하지 않았다. 수술 치료 여부 및 췌장 전이의 다발성 유무는 생존율에 유의한 영향을 주지 않았다. 신세포암의 전이성 종양이 폐암 등이 포함된 비신세포암의 췌장 전이성 종양에 비

해 좋은 예후를 보인다는 기존 연구의 결과를 이번 연구에서도 확인하였다.^{3,12,15,17,20,23,24} 따라서 원발 종양, 특히 신세포암의 경우 진단과 치료를 한 후 오랜 시간이 지났더라도 췌장의 전이성 병변으로 발견되면 적극적인 진단 및 치료를 통해 생존율 향상을 기대할 수 있을 것으로 생각된다. 한편, 췌장 전이 발견시 증상이 동반되었던 경우가 그렇지 않았던 경우에 비해 4배 더 높은 사망률을 보였는데 이는 증상이 발생하기 전 정기적인 추적 검사를 통한 췌장 전이의 조기 발견이 중요함을 보여준 것이다. 이번 연구에서 단변량 분석 결과 유의한 생존율의 차이를 보였던 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 사이 간격이 2년 이상이었는지 여부는 다변량 분석에서 의미있는 차이를 보이지 못했는데 대상 환자군이 많지 않았으므로 추가 연구가 필요할 것으로 판단되며 수술 치료 여부 및 췌장 전이의 다발성 유무도 생존율에 유의한 영향을 주지 않아 기존의 연구와 다른 결과를 보였는데 이에 대해서도 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 연구의 제한점은 첫째, 단일 기관에서 시행한 후향적 관찰 연구여서 수집된 정보가 불완전할 수 있으며 대상 환자가 췌장 전이성 종양 환자 전체를 대표하기 어렵다는 점이다. 하지만 국내에서 가장 많은 환자를 대상으로 시행한 연구라는 점에서 의미가 있겠다. 둘째, 신세포암과 비교했던 비신세포암들의 종류가 다양하고 종양 각각의 빈도가 많지 않았다는 점이다.

결론으로 원발 종양의 진단 및 치료 후 오랜 기간이 경과한 후에도 드물지만 췌장의 전이성 종양이 발생할 수 있으므로 췌장의 단일 종괴가 발견된 경우 과거 비췌장성 종양, 특히 신세포암으로 치료받았던 병력이 있다면 전이성 췌장 종양을 감별하고 선택적으로 치료하여 생존율 향상을 기대할 수 있을 것이다.

요 약

목적: 췌장의 전이성 종양이 수술로 절제 가능한 상태이거나 조직의 확진이 필요한 상태에서 발견되는 경우는 매우 드물다. 이번 연구에서는 조직으로 진단된 췌장 전이성 종양의 임상적 특징을 분석하여 원발 종양 분포를 알아보고 췌장 전이성 종양의 진단, 치료, 예후에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법: 서울아산병원에서 1989년 6월부터 2008년 12월까지 악성 종양이 췌장으로 원격 전이된 31명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 원발 종양의 종류 및 병기, 치료 방법, 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 시기 사이의 간격, 전이 발견 후 치료 및 생존 기간을 후향적으로 분석하였다.

결과: 남자는 27명이었으며 원발 종양 진단 시 평균 연령은

52.4±13.2세였다. 원발 종양은 신세포암, 비소세포폐암, 소세포폐암, 대장암, 골육종, 위암, 악성흑색종, 흉선암이 각각 16예, 6예, 3예, 2예, 1예, 1예, 1예, 1예였다. 췌장의 전이 발견 시 평균 연령은 56.8±14.1세였으며 이시성으로 췌장의 전이가 발견된 25명에서 원발 종양의 진단과 췌장 전이의 발견 사이 간격은 중앙값 40.8개월이었다. 신세포암인 경우가 신세포암이 아닌 경우에 비해 원발 종양의 진단과 췌장 전이 발견 시기 사이의 간격이 유의하게 길었다(중앙값 117 vs. 18개월, $p=0.007$). 췌장 전이 발견 후 생존 기간의 중앙값은 16개월이었다. 생존율에 영향을 주는 인자를 찾기 위한 다변량 분석에서는 원발 종양이 비신세포암이었던 경우와 췌장 전이 시 증상이 있었던 경우가 그렇지 않았던 경우들에 비해 더 높은 사망률을 보였다(HR 8.33, 95% CI 2.1-33; $p=0.003$)(HR 4.02, 95% CI 1.27-12.7; $p=0.018$).

결론: 원발 종양의 치료 후 오랜 기간이 경과한 후에도 드물지만 췌장의 전이성 종양이 발생할 수 있으므로 췌장의 단일 종괴가 발견된 경우 과거 비췌장성 종양, 특히 신세포암으로 치료받았던 병력이 있다면 췌장의 전이성 종양을 감별하고 선택적으로 치료하여 생존율 향상을 기대할 수 있을 것이다.

색인단어: 췌장 전이성 종양, 신세포암, 생존율

REFERENCES

1. Adsay NV, Andea A, Basturk O, Kilinc N, Nassar H, Cheng JD. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004;444:527-535.
2. Roland CF, van Heerden JA. Nonpancreatic primary tumors with metastasis to the pancreas. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:345-347.
3. Sperti C, Pasquali C, Liessi G, Pinciroli L, Decet G, Pedrazzoli S. Pancreatic resection for metastatic tumors to the pancreas. *J Surg Oncol* 2003;83:161-166.
4. Fabbri C, Luigiano C, Collina G, Cennamo V, D'Imperio N, Jovine E. EUS-FNA diagnosis of single pancreatic metastasis of liposarcoma. *Gastrointest Endosc* 2009;69:974-976.
5. Byun BH, Kang JH, Kim JA, Kim HK, Lee KS, Chang ED. Extraskel-etal mesenchymal chondrosarcoma of thigh with metastasis to pancreas: a case report and literature review. *J Korean Cancer Assoc* 1995;27:1070-1076.
6. Cho YD, Cho JY, Lee MS, et al. A case report of extrahepatic biliary obstruction caused by metastatic pancreatic small cell cancer. *Korean J Gastroenterol* 1990;22:1019-1026.
7. Choi CW, Lee HS, Lee BJ, et al. Lymphogenous pancreatic metastasis of gastric cancer detected by elevated CA 19-9 level. *Korean J Gastrointest Endosc* 2005;31:68-72.
8. Choi EK, Ju YM, Cha JM, et al. A case of metastatic hemangiopericytoma of the pancreas. *Korean J Gastroenterol* 2000;35:534-538.
9. Koh KW, Kim HT, Jang SE, et al. A case of non-small cell lung cancer presenting as abdominal pain and a pancreatic nodule. *Tuberc Respir Dis* 2009;67:42-46.
10. Lee SH, Lee SK, Lee KH, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas similar findings with pancreatic cancer in radiology. *Korean J Med* 2006;70(Suppl 2):S190-S193.
11. Lee TH, Chung IK, Gil HW, et al. Metastatic small cell carcinoma of the pancreas originating from the lung. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:417-420.
12. Yoon WJ, Park JK, Lee SH, et al. Metastatic tumors of the pancreas. *Korean J Med* 2007;72:266-271.
13. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Cancer of the exocrine pancreas: the pathologic aspects. *CA Cancer J Clin* 1985;35:2-18.
14. Nakamura E, Shimizu M, Itoh T, Manabe T. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int* 2001;51:686-690.
15. Hiotis SP, Klimstra DS, Conlon KC, Brennan MF. Results after pancreatic resection for metastatic lesions. *Ann Surg Oncol* 2002;9:675-679.
16. Klein KA, Stephens DH, Welch TJ. CT characteristics of metastatic disease of the pancreas. *Radiographics* 1998;18:369-378.
17. Minni F, Casadei R, Perenze B, et al. Pancreatic metastases: observations of three cases and review of the literature. *Pancreatol* 2004;4:509-520.
18. Kassabian A, Stein J, Jabbour N, et al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: a single-institution series and review of the literature. *Urology* 2000;56:211-215.
19. Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the follow-up of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28-31.
20. Z'graggen K, Fernández-del Castillo C, Rattner DW, Sigala H, Warshaw AL. Metastases to the pancreas and their surgical extirpation. *Arch Surg* 1998;133:413-417.
21. McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 1981;126:17-23.
22. Wente MN, Kleeff J, Esposito I, et al. Renal cancer cell metastasis into the pancreas: a single-center experience and overview of the literature. *Pancreas* 2005;30:218-222.
23. Reddy S, Edil BH, Cameron JL, et al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol* 2008;15:3199-3206.
24. Crippa S, Angelini C, Mussi C, et al. Surgical treatment of metastatic tumors to the pancreas: a single center experience and review of the literature. *World J Surg* 2006;30:1536-1542.