

RESEARCH UPDATE

무증상 췌장낭성종양 환자에서 추적검사의 종료시기는 언제가 적절한가?

이윤석, 조광범

계명대학교 의과대학 내과학교실

When Can We Discontinue the Surveillance for Asymptomatic Pancreas Cystic Neoplasm?

Yoon Suk Lee and Kwang Bum Cho

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Article: Low Rates of Malignancy and Mortality in Asymptomatic Patients with Suspected Neoplastic Pancreatic Cysts Beyond 5 Years of Surveillance (*Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:865-871)

요약: 2015년 미국소화기학회(American Gastroenterological Association, AGA)에서 무증상 췌장낭성종양(pancreas cystic neoplasm)에 대한 진료지침을 발표하였고, 5년 동안 적절한 추적검사를 시행하였으나 특별한 변화가 관찰되지 않는다면 추적관찰을 중단할 것을 권고하였다.¹ 그런데, 췌장낭성종양의 자연경과에 대해서는 연구가 부족한 실정이며, 5년이 경과한 후에도 악성화의 가능성은 여전히 남아 있다. 따라서, 이번 연구에서는 무증상 췌장낭성종양 환자를 대상으로 장기간 추적관찰을 시행하여 췌장암의 발생률 및 전 원인 사망률(all-cause mortality)을 알아보고자 하였다.²

저자들은 2002년 1월부터 2010년 6월까지, 총 4개의 의료기관에서 후향적 다기관연구를 수행하였다. 내시경초음파검사(endoscopic ultrasonography, EUS)를 통하여 췌장낭성종양이 확인된 시기를 추적관찰의 시작으로 정의하였고, 5년 이상의 추적관찰이 이루어진 환자를 연구대상으로 하였다. 시작시점으로부터 5년 이내에 췌장암이 발생하였거나, 췌장수술을 받았거나, 췌장염에 의한 가성낭종 및 만성 췌장염이 동반된 경우는 제외하였다. 총 310명의 환자가 최종 등록되었

고, 추적관찰 기간의 중앙값(median)은 87개월, 범위(range)는 최소 60개월에서 최대 189개월이었다. 2015년 AGA에서 제시한 3가지 고위험소견(high risk feature; cyst size >3 cm, dilated pancreatic duct, mural nodule) 중 최소한 한 가지 이상의 소견을 보이는 환자는 총 98명이었으나, 3가지 소견이 모두 관찰된 환자는 없었다. 오직 1개의 고위험소견만 확인된 환자는 85명이었고, 이 환자들 중에서는 1명(1%)에서 침윤성 암종이 발생하였다. 그리고, 2개의 고위험소견이 동시에 확인된 환자는 13명이었고, 이 환자들 중에서는 2명(15%)에서 침윤성 암종이 발생하였다. 좀 더 세분하여 살펴보면, 췌장낭성종양의 최대직경이 3 cm를 초과하는 83명의 환자 중에서는 3명(3.8%)에서 침윤성 암종이 발생하였고, mural nodule 또는 고형종괴(solid component)가 확인된 7명의 환자 중에서는 1명(14%)에서 침윤성 암종이 발생하였다. 또한, 췌관직경이 10 mm보다 증가한 5명의 환자 중에서는 1명(20%)에서 침윤성 암종이, 다른 1명에서는 고도 이형성증이 발생하였다. 또한, 본 연구의 추적관찰기간 동안 최종 사망 환자는 모두 29명(9.4%)이 확인되었는데, 오직 3명의 환자에

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 조광범, 41931, 대구시 중구 달성로 56, 계명대학교 동산의료원 내과

Correspondence to: Kwang Bum Cho, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea.
Tel: +82-53-250-7088, Fax: +82-53-250-7088, E-mail: chokb@dsmc.or.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

서만이 췌장암으로 사망을 하였고, 26명의 대부분의 환자에서 췌장낭성종양과 관련이 없는 질환에 의해 사망하였다. 심장질환이 11명(3.5%)으로 가장 많았으며, 췌장 이외의 종양성 질환이 6명(1.9%)으로 그 다음을 차지하였다. 따라서, 본 연구의 저자들은 2가지 이상의 고위험인자가 확인된 환자에서는 지속적인 추적관찰 및 필요 시 수술을 고려해야 하겠지만, 고위험인자가 1가지 이하인 경우에는 악성화가 발생할 가능성이 1% 미만으로 매우 낮기 때문에 5년이 지나도록 특이한 변화가 관찰되지 않는다면 추적검사의 중단을 고려해야 한다고 결론을 내리고 있다.

해설: 최근 영상검사기기의 발달로 인하여 췌장낭성병변(pancreas cystic lesion)의 우연한 발견이 증가하고 있고, 그 유병률은 적게는 2.5%에서 많게는 19.8%까지 보고되고 있다.³⁻⁵ 췌장낭성병변은 종양성(neoplastic)병변과 비종양성(non-neoplastic)병변으로 구분이 되며, 종양성 병변의 경우, 특히 췌관내 유두상 점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN) 및 점액성 낭성종양(mucinous cystic neoplasm, MCN)에서 악성화 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.⁶ 그런데, 종양성 병변의 감별과 악성화 유무는 수술적 절제를 통해서만 정확한 진단이 가능하기 때문에, 수술을 하지 않은 상태에서 악성화에 대한 위험도 분류 및 적절한 추적관찰은 임상진료에서 매우 중요하고 도전적인 과제가 되고 있다. 최근 들어 여러 진료지침들이 발표되고 있는데, 2006년에 IPMN과 MCN에 대한 국제적 합의 진료지침(international consensus guidelines)이 발표되었고, 2012년에 개정판이 발표되어 현재까지 많이 이용되고 있다.^{7,8} 또한, 최근 2015년에는 AGA에서 무증상 췌장낭성종양에 국한하여 새로운 진료지침을 발표하였다.^{1,9} 이번 AGA 진료지침의 특징은 췌장염 또는 황달과 같은 증상이 존재하거나 주췌관형 IPMN에 대해서는 진료지침의 대상에서 제외하였다는 것이고, 고형 가유두상 종양(solid pseudopapillary neoplasm), 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor), 췌장암의 낭성변질(cystic degeneration of adenocarcinoma)도 대상에서 제외하였다. 뿐만 아니라, 추적관찰의 종료시점에 대해서 명확하게 제시하였고, 다음의 2가지 경우에는 추적관찰을 종료할 것을 권고하고 있다. 첫 번째는, 5년 동안 추적관찰을 하였지만 의미 있는 변화가 관찰되지 않는 경우이며, 두 번째는 수술적 치료의 위험성이 더 높아서 수술적 치료대상(surgical candidate)이 되지 않는 경우이다.¹ 그런데, 이를 뒷받침할 수 있는 췌장낭성종양의 자연경과에 대한 연구는 부족한 실정이며, 특히 5년 이상의 장기간 추적관찰을 시행한 연구는 매우 부족하고, 연구대상 수도 적은 상태이다. 따라서, 본 진료지침에 대한 근거수준은 매우 낮음(very low quality evidence)으로 측정되어 있다. 그런데, Kwong 등²에 의한 이번 연구결과

로 본 진료지침을 뒷받침할 수 있는 근거를 제공할 수 있게 되었다. 본 연구의 결과를 살펴보면, 총 310명의 연구대상환자 중에서 오직 3명(1%)의 환자만이 침윤성 암종이 발생하였고, 고위험인자가 전혀 확인되지 않았던 212명의 환자에서는 침윤성 암종은 발생하지 않았다. 뿐만 아니라, 1개의 고위험소견을 보인 85명의 환자 중에서는 오직 1명(1%)의 환자만이 침윤성 암종이 발생하였다. 따라서, Kwong 등²은 이 연구 결과를 통하여, 5년이 경과한 후에는 췌장낭성종양의 악성화 가능성이 매우 낮다는 것을 보여주었다. 그러나, 이번 연구만으로 충분한 근거를 제시한다고 단정지을 수는 없다. 후향적 연구라는 제한점으로 인해서 각 의료기관에서의 추적관찰 방법이 동일하지 못하였다. 또한, 가성낭종의 가능성을 배제하기 위해서 급성 췌장염의 병력이 있던 환자도 제외하였는데, 급성 췌장염은 worrisome feature 중의 한 요인으로 worrisome IPMN이 연구에서 함께 제외되었을 가능성도 배제할 수 없다. 뿐만 아니라, 추적관찰 시작지점에서 EUS를 시행한 환자들을 대상으로 연구가 진행되었기 때문에 worrisome 또는 high-risk feature를 좀 더 일찍 발견하게 되었을 가능성이 있다. 또한, 연구 종료 시점의 모든 환자에게서 수술을 통한 병리학적 소견을 확인한 것이 아니기 때문에 초기의 췌장암은 발견되지 않았을 가능성도 있다. 그렇지만, 이러한 제한점이 존재하더라도 장기간 추적관찰을 통한 췌장낭성종양의 자연경과를 제시하였다는 점에서, 본 연구는 의미가 있을 것으로 생각된다.

추적검사의 중단시기를 결정하는 것에 있어서 또 하나의 고려사항은 기대여명일 것이다. 최근 건강검진의 활성화로 인해서 비교적 젊은 나이에 췌장낭성종양이 발견되는 경우가 많다. 그런데, 20년 이상의 기대여명이 예상되는 건강한 환자의 경우에는 이러한 진료지침을 그대로 적용하는 것은 무리가 있을 것으로 생각되며, 오히려 지속적으로 추적관찰을 하는 것이 이득이 될 수도 있을 것이다. 따라서, 임상외사는 각각의 환자를 대상으로 가능한 모든 사항을 종합하여 환자의 특성과 상황에 맞는 추적관찰 방법과 중단시기를 선택해야 하겠다. 또한, 앞으로 10년 이상의 장기간 추적관찰 기간을 보이는 추가적인 연구가 활발히 진행될 것을 기대하며 적절한 방법 및 시기를 결정하기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P; Clinical Guidelines Committee; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:819-822; quiz 812-813.
2. Kwong WT, Hunt GC, Fehmi SM, et al. Low rates of malignancy

- and mortality in asymptomatic patients with suspected neoplastic pancreatic cysts beyond 5 years of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:865-871.
3. 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.
4. 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.
5. Lee YS, Paik KH, Kim HW, Lee JC, Kim J, Hwang JH. Comparison of endoscopic ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging for pancreas cystic lesions. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1666.
6. Enestvedt BK, Ahmad N. To cease or 'de-cyst'? The evaluation and management of pancreatic cystic lesions. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:348.
7. Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatology* 2006;6:17-32.
8. Tanaka M, Fernandez-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.
9. Scheiman JM, Hwang JH, Moayyedi P. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015;148:824-848.e22.