

췌관내 유두상점액종양에서 췌장외 종양의 빈도의 의미

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김 호 각

Meaning of Incidence of Extrapancreatic Neoplasms in Patients with Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of Pancreas

Ho Gak Kim, M.D.

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

췌관내 유두상점액종양의 정의 및 악성화

췌관내 유두상점액종양(intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas, IPMN)은 1982년 Ohashi 등에 의해 처음 보고되었으며,¹ 최근에는 췌장 종양의 한 부분으로 자리잡게 되었으며 그 빈도가 늘어나고 있고 악성화가 될 수 있고 침윤성이 인정되고 있다. 또한 방사선 단층 촬영술이 발전되고 검진이나 다른 원인으로 단층촬영의 기회가 증가하여 췌장의 낭성종양 발견도 많이 증가하고 있다.

췌장의 IPMN은 점액 분비로 인해 췌관의 낭성 확장을 일으키는 낭성 종양의 한 형태이며 최근 전국 다기관 연구에서 우리나라의 췌장 낭성 종양의 25%를 차지하여 가장 흔한 낭성 종양으로 조사되었다.² 서양의 조사에서도 수술절제된 췌장 종양의 20%를 차지한다.³

2003년의 세계보건기구 분류에 의하면 췌장의 IPMN은 췌장 종양 중 주췌관 혹은 분지췌관에서 췌관 내에 점액을 분비하는 종양이 유두상을 보이는 것으로 점액으로 인해 췌관이 낭성 확장되고, 그 종양세포의 세포구조적인 비정형화의 정도에 따라 선종(adenoma), 경계선종(borderline), 상피내암종(carcinoma in situ), 침윤암종(invasive carcinoma)으로 나누고 있다.

췌장의 IPMN은 점액을 분비하는 낭성종양이므로 점액 낭성종양(mucinous cystic neoplasm)과 감별되어야 하며, 악

성화되면 췌관에서 시작되는 침윤 때문에 췌관선암종(pancreatic ductal adenocarcinoma)과 감별되어야 한다. IPMN은 조직학적, 유전적으로 췌관선암종과는 달리 발견 당시에는 대부분 양성 선종이며 선종에서 시작하여 대장의 선종-선암 변화와 유사한 형태로 악성화를 보이며, 침윤 암종에 되면 췌 실질 및 주변조직으로의 침윤이나 전이를 보일 수 있다. 악성 IPMN은 췌관선암에 비해 일찍 비침윤기에 발견되고 있어서 더 좋은 예후를 보인다.^{4,5}

췌관내 유두상점액종양과 췌장외 종양의 빈도

췌장의 IPMN은 스스로 악성화되기도 하며 동시에(synchronous) 혹은 시간 간격을 두고(metachronous) 다른 장기에서 악성 혹은 양성 종양이 흔히 발견된다. 주로 일본에서 IPMN으로 췌장 절제술 후에 췌장외 종양이나 동시에 췌관선암종이 흔히 발견된다고 보고되었으며 그 빈도는 23%에서 35%이며 보고자에 따라 차이는 있으나 위, 대장, 폐, 유방 등의 장기가 흔하다.⁶⁻⁹ 우리나라의 연구도 2006년 최 등이 수술로 절제한 61예의 췌장 IPMN 환자에서 췌장외 종양이 39%에서 발견되었고 이 중 30%가 악성종양이며 점액성 낭성종양이나 췌관 선암종에서보다 더 흔한 빈도를 보였으며¹⁰ 가장 최근의 2008년 윤 등도 수술로 절제된 210예의 IPMN에서 33.8%가 췌장외 악성 종양이 수술 전 혹은 후에

연락처: 김호각, 705-718, 대구시 남구 대명4동 3056-6
대구가톨릭대학교병원 소화기내과
Tel: (053) 650-4041, Fax: (053) 624-3281
E-mail: hgkim@cu.ac.kr

Correspondence to: Ho Gak Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, 3056-6, Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
Tel: +82-53-650-4041, Fax: +82-53-624-3281
E-mail: hgkim@cu.ac.kr

발생하였다고 보고하였고 역시 그 빈도는 췌장의 IPMN이 아닌 다른 악성종양보다 더 흔하다.¹¹ 위의 두 논문은 모두 외국의 학술지에 발표되었으며 이번 호의 본 학술지에서 오 등이 37예의 수술로 확인된 췌장 IPMN에서 췌장외 종양의 발생이 38%로 다른 보고에 비해 비교적 빈도가 높았다.¹² 서구에서는 프랑스의 보고에서 16.8%의 빈도로 일본이나 우리나라보다는 낮지만 역시 연령과 성별을 고려한 환자대조군에서 대조군보다 흔하다.¹³ 췌장 IPMN에서 췌장외 종양 발생의 위험인자로 몇몇 연구에서 대상환자의 연령이 높을수록 발생 빈도가 증가하였으나,^{8,10} 환자대조군 비교연구에서 IPMN의 세포 악성화 정도와 췌장외 종양의 발생과는 연관성이 없었다.¹³ 특이한 점은 악성 IPMN에서 양성 IPMN에 비해 오히려 췌장외 악성 종양의 발생이 적다고 몇몇 논문에서 발표되었다.^{11,14}

그러나 절제된 IPMN의 조사와는 다르게 최근 미국의 많은 수의 인구 집단을 대상으로 하는 인구집단 분석(population-based analysis)에서는 침윤 IPMN에서 췌장외 원발성 악성종양의 발생빈도가 10.1%로 췌관 선암종의 10.3%와 유사하였으며 일본이나 우리나라의 보고보다 빈도가 낮았다.¹⁵

이번 호의 오 등의 논문에서는 우리나라의 경우도 일본의 보고와 마찬가지로 특히 수술 절제된 췌장의 IPMN에서 췌장외 종양 빈도가 38%로 매우 높음을 보여주었으며 따라서 췌장 IPMN에서는 수술 전 검사나 수술 후 추적검사에서 다른 장기의 종양에 대한 철저한 조사가 필요하며 2차 종양의 발생 장소로는 위, 대장, 폐, 전립선, 신장, 담관, 요도, 담낭 등 어느 장기에서도 생길 수 있다고 하였다. 그러나 이 논문에서는 증례 수의 한계로 인하여 췌장의 다른 악성 종양, 즉 췌관 선암종, 점액 낭성종양에서의 췌장외 종양의 발생과는 비교가 없었으며, IPMN의 세포 비정형화의 정도와 췌장외 종양 발생도 언급이 없었고, 나이와 같은 췌장외 종양의 발생의 위험성에 관한 조사가 없었다. 따라서 향후 보다 많은 증례를 바탕으로 대규모의 조사가 필요할 것으로 보인다.

췌장 IPMN에서 췌장외 종양의 발생 빈도는 정말 높은 것일까?

최근까지 발표된 조사에서는 이번 호의 오 등의 논문과 마찬가지로 대부분 췌장 IPMN에서 췌장외 종양의 발생이 췌장의 다른 악성종양이나 양성 종양보다 높았으며 대조군과의 비교에서도 더 높음을 보여주었다.¹²

그러면 실제로 발표자의 편견 없이 발생률이 더 높다고 하여야 할지 논의할 필요가 있다. 여기서 고려할 수 있는 편견으로는 첫째, 췌장 IPMN을 가진 환자들은 더 흔히 복부 전산화단층촬영과 같은 영상진단을 받을 기회가 늘어나서

췌장외 종양도 발견될 기회가 더 많다. 둘째, 췌장외 종양을 가진 환자들도 복부 전산화단층촬영에서 우연히 증상 없이 췌장에 IPMN과 같은 낭성종양이 발견될 확률이 높다. 셋째, IPMN으로 수술을 받은 환자들은 수술 후 복부 전산화단층촬영과 같은 영상진단을 통해 정기적인 추적검사를 하고 있기 때문에 췌장외 악성종양이 발견될 기회도 더 늘어난다. 이 점이 악성 IPMN보다 생존 기간이 긴 양성 IPMN에서 더 흔히 췌장외 종양의 빈도가 더 높음을 예측할 수 있다. 넷째, 췌관 선암종보다 IPMN에서 췌장외 종양의 발생 빈도가 더 높은 것도 췌관 선암에 비해 IPMN이 생존기간이 더 길어서 추적검사를 할 기간이 늘어나 췌장외 종양의 발견이 더 흔할 수도 있다.

따라서 위의 이유에서 췌장 IPMN에서 췌장외 종양의 발생이 대규모의 인구 집단을 이용한 역학조사에서는 기존의 조사보다 췌장외 악성종양의 빈도가 낮으며 췌관 선암종에서의 발생 빈도와 유사함이 이해가 된다.¹⁵

이번 호의 오 등의 논문은 단일기관에서 적지 않은 수의 절제된 IPMN에서 췌장외 종양의 발생이 기존의 외국 논문의 발표와 마찬가지로 비교적 높음을 보여준 의미 있는 연구로 보여지며, IPMN과 췌장외 종양의 발생에 공동으로 영향을 미치는 환경 혹은 유전적인 요인에 대한 조사가 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

1. Ohashi K, Murakami Y, Maruyama M, et al. Four cases of "mucin-producing" cancer of the pancreas on specific findings of the papilla of Vater. *Prog Dis Endosc* 1982;20:348-351.
2. Yoon WJ, Yoon YB, Lee KH, et al. The cystic neoplasms of the pancreas in Korea. *Korean J Med* 2006;70:261-267.
3. Sarr MG, Murr M, Smyrk TC, et al. Primary cystic neoplasms of the pancreas. neoplastic disorders of emerging importance-current state-of-the-art and unanswered questions. *J Gastrointest Surg* 2003;7:417-428.
4. Suzuki Y, Atomi Y, Sugiyama M, et al. Cystic neoplasm of the pancreas: a Japanese multiinstitutional study of intraductal papillary mucinous tumor and mucinous cystic tumor. *Pancreas* 2004;28:241-246.
5. Salvia R, Fernandez-del Castillo C, Bassi C, et al. Main-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: clinical predictors of malignancy and long-term survival following resection. *Ann Surg* 2004;239:678-685.
6. Sugiyama M, Atomi Y. Extrapaneatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 1999;94:470-473.

7. 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.
8. Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Malignancies associated with intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2005;11:5688-5690.
9. Eguchi H, Ishikawa O, Ohigashi H, et al. Patients with pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms are at high risk of colorectal cancer development. *Surgery* 2006;139:749-754.
10. Choi MG, Kim SW, Han SS, Jang JY, Park YH. High incidence of extrapancreatic neoplasms in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms. *Arch Surg* 2006;141:51-56.
11. 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.
12. Oh SJ, Lee SJ, Lee HY, et al. Extrapancreatic tumors in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:162-166.
13. Baumgaertner I, Corcos O, Couvelard A, et al. Prevalence of extrapancreatic cancers in patients with histologically proven intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2878-2882.
14. Ishida M, Egawa S, Kawaguchi K, et al. Synchronous and metachronous extrapancreatic malignant neoplasms in patients with intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. *Pancreatology* 2008;8:577-582.
15. Riall TS, Stager VM, Nealon WH, et al. Incidence of additional primary cancers in patients with invasive intraductal papillary mucinous neoplasms and sporadic pancreatic adenocarcinomas. *J Am Coll Surg* 2007;204:803-813.