RESEARCH UPDATE

분지채관 내 유두상 점액 종양의 장기 악성화 위험도

최은광

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Long-term Risk of Malignancy in Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms

Eun Kwang Choi

Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, Jeju, Korea

Article: Long-term Risk of Malignancy in Branch Duct Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms (*Gastroenterology* 2019 Aug 29. [Epub ahead of print])

요약: 췌장의 분지채관 내 유두상 점액 종양(branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm, BD-IPMN)은 전암 병변으로, 췌장암의 발생률은 약 3-8%로 보고되고 있다.¹ 미국소화기학회(American Gastroenterological Association, AGA) 가이드라인에서는 5년간 추적 관찰 후 변화가 없거나 미미한 경우 무증상 췌장 낭종에 대한 감시를 중단할 것을 권장하였다.² 그러나 현재까지 이를 뒷받침할 장기 추적 연구 결과는 부족한 실정이다. 본 연구에서는 일본 도쿄대학에서 1994년 1월부터 2017년 12월까지 BD-IPMN으로 진단을 받고 최소 6개월 이상 추적하였던 1,404명의 환자(여성 726명[52%], 평균 연령 67.5세[범위 29-93세])에서 BD-IPMN에서 파생한 악성 종양(IPMN-derived carcinoma)과 IPMN과는 연관이 없이 발생한 동반 선암(concomitant pancreatic ductal adenocarcinoma)의 발생률 및 각각에서의 췌장암 위험인자를 분석하였다.³ 경쟁위험분석(competiting-risk analysis)을 사용하여 췌장암의 누적 발생률을 추정하였고, 경쟁위험비례위해모델(competiting-risks proportional hazards model)을 사용하여 췌장암 발생률에 대한 하위분포위해비율(subdistribution hazard ratio, SHR)을 알아보았다. 영상 검사나 병리학적 소견으로

BD-IPMN 파생암과 동반 선암을 구분할 수 없는 경우, BD-IPMN 및 악성 종양의 genomic DNA를 얻어 PCR 및 파이로시퀀싱(pyrosequencing)에 의하여 *GNAS* 및 *KRAS* mutation을 검출하였다. 9,231인년의 추적 기간(중앙값 6.0년, 범위 0.5-21.8년) 동안 68명의 췌장암(BD-IPMN 파생암 38명, 동반 선암 30명)이 발생하였다. 전체 췌장암의 누적 발생률은 5년, 10년, 15년에 각각 3.3%, 6.6%, 15%였다. 5년 이상 추적하였던 804명의 환자에서 췌장암의 누적 발생률은 초기 진단 10년 후 3.5%, 15년 후 12%였다. BD-IPMN의 크기 및 주채관 직경은 BD-IPMN 파생암 발생과 유의한 상관관계를 보였지만 (SHR, 1.85; 95% CI, 1.38-2.48 for a 10-mm increase in the IPMN size and SHR, 1.56; 95% CI, 1.33-1.83 for a 1-mm increase in the main pancreatic duct diameter), IPMN과 연관이 없이 발생한 동반 선암과는 유의한 상관관계가 없었다. 결론적으로 BD-IPMN 환자에 대한 대규모 장기 추적 연구에서 췌장암의 5년 발생률은 3.3%로 BD-IPMN 진단 후 15년 후에는 15%에 도달하는 것을 관찰하였고, 췌장암의 발생 위험인자는 BD-IPMN 파생암과 동반 선암에서 서로 다르다는 것을 확인하였다.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 최은광, 63241, 제주시 아란13길 15, 제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Correspondence to: Eun Kwang Choi, Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 15 Aran 13-gil, Jeju 63241, Korea. Tel: +82-64-754-8162, Fax: +82-64-717-1131, E-mail: cek@jeju.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6376-1849>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

해설: 전 세계적으로 평균 수명이 늘어나고 여러 영상 검사의 발달과 건강검진의 증가로 우연히 발견되는 췌장 낭성 병변의 빈도가 매우 증가하고 있다.⁴ 이 중 많은 경우가 췌관 내 유두상 점액 종양(IPMN)으로 알려져 있는데, IPMN은 침범된 췌관에 따라 주췌관형(main duct), 분지췌관형(BD) 및 혼합형(mixed)으로 분류된다.⁵ 주췌관형 췌관 내 유두상 점액 종양(main duct-IPMN)은 진단 당시 가능하다면 외과적 절제술을 권장하지만 분지췌관형 유두상 점액 종양(BD-IPMN)의 경우 위험도에 따라 수술 내지 추적에 하게 되며, 추적 중 고이형성증 또는 악성을 시사하는 특징이 관찰될 때는 수술적 절제가 권장된다.⁶ 그러나 췌장의 수술적 절제는 합병증 빈도와 사망률이 높은 고난이도의 수술이므로 수술 전 췌장 낭성 종양의 악성화를 미리 정확하게 예측하는 것이 치료 방향의 결정에 매우 중요하다. 이러한 이유로 BD-IPMN의 자연 경과에 대한 많은 보고들에서 병변의 크기 증가나 악성화 비율 및 악성화의 위험인자에 대하여 다양한 의견들이 제시되어 왔으나 대상 환자 수가 비교적 적고 추적 기간이 짧은 단점이 있었다.^{1,7} 악성의 고위험 소견이 없는 BD-IPMN 환자의 추적 기간 및 방법 등을 결정하고 그 유용성을 평가하기 위해서는 IPMN 파생 악성 종양과 동반 선암의 발생률에 대한 정확한 정보가 매우 중요하다.

본 연구에서는 1,404명 환자에서 총 9,231인년의 추적 관찰 기간(중앙값 6.0년, 범위 0.5-21.8년) 동안 68명의 췌장암(BD-IPMN 파생암 38명, 동반 선암 30명)이 관찰되어 췌장암의 누적 발생률은 5년, 10년, 15년에 각각 3.3%, 6.6%, 15%였다. 또한 총 연구 기간 동안 췌장암의 표준화 발생률(standardized incidence ratio, SIR)은 10.8 (95% CI, 8.2-13.3)이었고, 이 중 BD-IPMN 파생암은 6.0 (95% CI, 4.1-7.9), 동반 선암은 4.7 (95% CI, 3.0-6.4)이었다. 특히 주목할 만한 점은 췌장암 발생 위험이 낮다고 알려진 직경 15 mm 미만 BD-IPMN 환자 732명 중 22명에서 췌장암(BD-IPMN 파생암 8명, 동반 선암 14명)이 관찰되어, 췌장암의 누적 발생률은 5년, 10년 및 15년에 각각 2.2%, 4.6% 및 7.4%였다. 이 환자에서 총 연구 기간 동안 췌장암의 SIR은 6.7 (95% CI, 3.9-9.5)이었다. 또한 주췌관의 직경이 5 mm 미만인 1,335명의 환자 중 59명에서 췌장암(BD-IPMN 파생암 30명, 동반 선암 29명)이 관찰되어, 췌장암의 누적 발생률이 5년, 10년, 15년에 각각 2.9%, 5.9% 및 14%였고 췌장암의 SIR은 9.8 (95% CI, 7.3-12.3)이었다. 따라서 비교적 크기가 작고 주췌관의 확장이 없는 BD-IPMN 환자에서도 적지 않은 췌장암 발생률을 보이므로 수술이 가능한 전신 상태라면 장기간의 추적이 필요하다고 유추할 수 있겠다.

BD-IPMN 환자의 췌장암 발생은 IPMN 파생 악성 종양과 동반 선암(de novo pancreatic ductal adenocarcinoma)의 두 가지 주요 경로가 알려져 있다.⁸ 이 두 가지의 구분은

IPMN과 악성 종양의 연결성 유무와 IPMN에서 악성 종양로의 조직병리학적 변이 소견이 관찰되는지로 판단할 수 있으나 판단이 쉽지 않은 경우도 많다. 이러한 경우 췌장암에서 주로 관찰되는 *KRAS*, *CDKN2A (p16)*, *TP53 (p53)*, *SMAD4*와 같은 유전자의 변화 또는 IPMN에서 주로 관찰되는 *GNAS* mutation이 도움이 될 수 있다.^{9,10} 본 연구에서는 BD-IPMN의 크기가 10 mm 증가할 때 BD-IPMN 파생암의 SHR은 1.85 (95% CI, 1.38-2.48)였고, 주췌관의 직경이 1 mm 증가할 때 BD-IPMN 파생암의 SHR은 1.56 (95% CI, 1.33-1.83)이었다. 반면 동반 선암의 발생은 BD-IPMN의 크기나 주췌관의 직경과 유의한 상관관계가 없었다. 이러한 점은 이 두 종양을 서로 다른 질환으로 보아야 한다는 견해에 부합된다고 하겠다.^{8,11}

2015년도 AGA 가이드라인에서는 5년간 관찰 후 변화가 없거나 미미한 경우 무증상 췌장 낭종에 대한 감시를 중단할 것을 권장하고 있다.² 그러나 AGA 가이드라인의 근거가 된 연구들은 대상 환자가 비교적 적었고 BD-IPMN 외에 악성화 가능성이 낮은 췌장 낭성 종양이 다수 포함된 것으로 보인다.^{12,13} 본 연구에서는 5년 이상 추적 관찰하였던 BD-IPMN 환자 804명에서 중앙값 3.9년(범위 0.1-16.8년)의 추가 추적 기간 동안 총 30명의 췌장암(BD-IPMN 파생암 16명, 동반 선암 14명)이 관찰되어 췌장암의 누적 발생률은 초기 진단 후 10년 및 15년에 각각 3.5% 및 12%였다. 췌장암의 SIR은 5.8 (95% CI, 3.7-7.9)이었고, 이 중 BD-IPMN 파생암은 3.1 (95% CI, 1.6-4.6), 동반 선암은 2.7 (95% CI, 1.3-4.1)이었다.

본 연구는 비교적 많은 수의 환자를 장기간 추적 관찰하였다는 점에서 강점이 있다. 그러나 일본의 한 3차병원에서 수행된 연구로 여러 bias가 있을 수 있다는 점과 모든 환자에서 molecular analysis를 시행하지는 않았다는 점 및 *GNAS*-wild-type에서 BD-IPMN 파생암과 동반 선암을 보다 정확하게 구분하기 위하여 *KRAS* mutation의 추가 검사를 시행하지 않은 점은 제한점이 된다. 또한 여러 추적 검사 방법 간에는 크기 측정의 오류가 있을 수 있다는 보고가 있지만¹⁴ 본 연구에서는 추적 검사 방법에 대한 정확한 언급이 없었다는 단점이 있다. 그럼에도 본 연구에서 주목할 만한 점은 BD-IPMN은 5년 추적 후에도 췌장암 발생 위험이 일반 집단에 비하여 높게 유지되었고, 주췌관이 확장되지 않았던 환자에서도 췌장암이 다수 발생하였다는 점과 BD-IPMN 파생암과 동반 선암의 발생과 관련된 위험인자가 서로 차이가 있었고 그 빈도는 비슷하였다는 점이다. 이는 이전 AGA 가이드라인에서 권유하는 것과 달리 비교적 크기가 작고 변화가 미미한 BD-IPMN의 경우라도 환자의 연령 및 동반된 질환 등을 고려하여 수술이 가능한 경우에는 추적을 지속하는 것이 권유될 수 있는 근거가 되겠다. 향후 본 연구에서의 단점을 보완하여 BD-IPMN의 악성 발생 빈도 및 위험성을

보다 정확히 예측할 수 있는 장기간의 전향적인 연구가 필요하다고 하겠다.

REFERENCES

1. Pergolini I, Sahara K, Ferrone CR, et al. Long-term risk of pancreatic malignancy in patients with branch duct Intraductal papillary mucinous neoplasm in a referral center. *Gastroenterology* 2017;153:1284-1294.e1.
2. 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.
3. Oyama H, Tada M, Takagi K, et al. Long-term risk of malignancy in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms. *Gastroenterology* 2019 Aug 29. [Epub ahead of print]
4. Moris M, Bridges MD, Pooley RA, et al. Association between advances in high-resolution cross-section imaging technologies and increase in prevalence of pancreatic cysts from 2005 to 2014. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:585-593.e3.
5. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017;17:738-753.
6. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012;12:183-197.
7. Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas* 2011;40:364-370.
8. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas* 2011;40:571-580.
9. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016;531:47-52.
10. Molin MD, Matthaei H, Wu J, et al. Clinicopathological correlates of activating GNAS mutations in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas. *Ann Surg Oncol* 2013;20:3802-3808.
11. Omori Y, Ono Y, Tanino M, et al. Pathways of progression from intraductal papillary mucinous neoplasm to pancreatic ductal adenocarcinoma based on molecular features. *Gastroenterology* 2019;156:647-661.e2.
12. Malleo G, Marchegiani G, Borin A, et al. Observational study of the incidence of pancreatic and extrapancreatic malignancies during surveillance of patients with branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasm. *Ann Surg* 2015;261:984-990.
13. 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.
14. Maimone S, Agrawal D, Pollack MJ, et al. Variability in measurements of pancreatic cyst size among EUS, CT, and magnetic resonance imaging modalities. *Gastrointest Endosc* 2010;71:945-950.