

IPMN: Natural Course and Relationship with Pancreatic Cancer

서울대학교 의과대학 외과학교실

장 진 영

서 론

1982년에 처음 보고된 이래로 췌관내유두상점액종(intraductal papillary mucinous neoplasm: IPMN)은 현재 췌장외과 영역의 주요 질환이 되었다. IPMN는 주췌관 또는 인접한 부췌관에서 발생한 유두상 성장을 하는 원주세포형 종양과 거기서 분비되는 다량의 점액에 의한 췌관의 확장을 특징으로 하는데, 이 질환은 시간이 경과됨에 따라 침윤성 병변으로 바뀌어 췌장암(pancreatic ductal adenocarcinoma; PDAC)으로 진행되는 췌장암 전구병변이라고 알려져 있다. 초기에는 특징적인 내시경적, 방사선학적인 소견과 함께 절제 후 매우 양호한 예후를 갖는 종양으로 생각되었지만, 최근 들어 많은 증례의 축적과 함께 invasive IPMN의 예후가 썩 좋지 않다는 것을 포함하여 초창기에 알려진 이 질환에 대한 개념이 조금씩 바뀌고 있다.

여기서는 IPMN의 형태학적 특성에 따른 자연경과 및 췌장암과의 연관성에 대해 최근의 보고를 중심으로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 췌장암 전구병변으로의 IPMN

1) 역학 및 임상적 배경: IPMN 중 invasive lesion은 전체 IPMN 중 약 30~40%를 차지한다. 이와 같은 질환의 구성도를 보면 IPMN의 상당수의 환자에서 adenoma를 거쳐 침습성이 증가하여 invasive cancer로 진행했음을 추정할 수 있다. 실제로 이것을 뒷받침하는 증거로 종양의 발생단계에 따른 시간차가 중요하다. Johns Hopkins병원의 보고에서는 adenoma의 경우 발생연령이 63.2세, borderline/noninvasive의 경우 66.7세, invasive의 경우 68.2세로 adenoma부터 invasive

cancer까지 약 5년 정도의 시간이 소요된다고 보고하였다. 다른 보고들에서도 약간의 차이가 있기는 하지만 대개 adenoma의 평균 연령보다는 3~4년 정도 invasive IPMN의 연령이 높다고 알려져 있어 일반적으로 adenoma-carcinoma sequence가 잘 알려진 대장암에서의 질병진행시기와 비슷하다고 생각된다.

Kyushu 대학의 보고에서는 원발성IPMN과 다른 췌장부위에서 췌관선암이 발견되는 경우가 9.3%라고 하였다. 따라서 인접한 부위뿐만 아니라 IPMN 자체가 다발성으로 생기는 특성을 고려하면, IPMN이 췌장암의 전구병변으로 관여하는 것을 좀 더 시사한다고 생각된다.

또 다른 보고에 따르면 췌장암의 전구병변으로 잘 알려진 PanIN이 IPMN와 병발하여 생기며, 이 경우에 IPMN의 이형성이 증가할수록 PanIN의 이형성도 심해진다고 보고하여, PanIN, IPMN이 밀접한 연관을 가지며 췌관선암으로 진행하다고 주장되기도 한다.

2) 병리학적 배경: 병리학적으로 invasive IPMN으로 진단받은 환자들의 병리 소견에서 adenoma의 소견부터 전형적인 PDAC까지의 invasive lesion을 다양하게 관찰할 수 있는 경우가 많아 이런 소견은 PDAC의 전구병변으로서의 IPMN의 의미를 잘 나타낸다고 할 수 있다.

Fukushima 등의 보고를 보면 췌관선암 환자에서 intraductal papillary component를 갖느냐를 review하였을 때 67명의 췌관선암 환자중 약 절반에 해당하는 33명의 환자에서 위소견을 확인할 수 있었다고 하였다. 또한 이와 같은 병리학적 특징을 보이는 군은 그렇지 않은 군에 비해 생존율이 2배 정도 차이가 있을 정도로($p=0.002$), 림프절 침습, 종양의 분화정도, 신경침윤 등 기존에 알려졌던 예후인자보다도 유의한 독립예후인자로 보고하였다. 이 보고에서 intraductal papillary component의 정의가 현미경적 소견만을 대상으로 했으므로 PanIN과 IPMN이 모두 포함되었을 가능성이 있지만, 최소한 췌관선암의 발생과정중 IPMN이 전구 과정의 일부라는 것을 뒷받침해주는 증거가 될 수 있다.

또한 기존에 invasive IPMN로 분류되는 종양을 병리학적으로 자세하게 분석한 연구에 의하면, 약 절반에서 전형적인 췌관선암(tubular ductal adenocarcinoma)이 형태를 보인다고 하였고, 나머지 절반 정도는 colloid carcinoma라고 불리는 mucinous noncystic carcinoma의 형태를 갖는다고 하였다. 따라서 IPMN의 invasive type은 병리학적으로 개별적인 개념보다는 췌관선암의 일부라는 것이 받아들여져 2004년 병리학자들의 consensus에서는 기존에 invasive IPMN이란 용어 대신에 IPMN with invasive carcinoma라는 용어, 즉 췌장암과 병발한 췌관내유두상점액종 또는 IPMN의 배경에서 발생한 췌장암이란 표현을 쓰자고 주장되었다.

3) 분자생물학적 배경: IPMN의 특징상 췌관내에 국한되어 자라는 종양의 성질상 낭성확장은 크더라도 실제 종양세포는 매우 적기 때문에 제한된 샘플을 이용해서 분자생물학적 연구를 하는데 한계가 많다. 따라서 아직까지 IPMN을 대상으로 알려진 분자생물학적 보고는 많지 않지만, 췌관선암에서 보이는 대부분의 유전자적 변이(대표적으로 *KRAS2*, *TP53/p53*, *CDKN2A/p16* 등)를 IPMN에서 관찰할 수 있는 것으로 알려져 있다.

IPMN은 adenoma, borderline, carcinoma의 단계를 거치면서 췌관선암 및 다른 암에서 알려진 것과 같은 adenoma-carcinoma sequence에 관여하는 것으로 알려진 유전자들의 변이 및 발현이 축적된다고 보고되고 있다.

하지만 IPMN에서는 췌관선암에서 잘 관찰되는 *SMAD4/DPC4* 유전자의 변이는 잘 관찰되지 않는 것으로 알려져 있다. 따라서 IPMN은 췌관선암과 종양의 발현기전이 완전히 일치하지는 않지만, 상당부분 유사성을 보여 췌관선암중 일부는 IPMN을 통해서 발생했음을 시사한다고 볼 수 있다.

2. IPMN의 자연경과

1) 자연경과와 관련된 연구의 한계: IPMN은 WHO분류에 의하면 조직학적으로 4개의 분류를 가지는 종양으로 adenoma, borderline, noninvasive carcinoma, invasive carcinoma로 나뉜다. 일반적으로 종양의 자연경과를 명확히 파악하기 위해서는 역학적 접근 또는 영상학적 추적검사 외에, 대장이나 위처럼 내시경 검사 등을 통한 조직검사를 시행하여 지속적인 추적 관찰이 매우 중요하다. 이를 통해 질환의 구체적인 진행양상, 이에 필요한 소요기간 및 관련 유전자를 파악하는데 큰 도움이 되겠다. 하지만 IPMN의 경우에는 수술적 절제 외에 정확하게 조직진단을 얻기가 불가능하여 영상학적 검사만으로 수술전 진단을 내리는 경우가 많은데, 영상학적 검사만으로는 IPMN과 감별해야 하는 다른 여러 췌장 낭종들과 정확히 진단하는 것 자체가 힘들다. 최근에 췌관내시경을 통해 조직을 얻으려는 노력이 있으나, 장비가 매우 고가이고, 효과적인 조직검사가 어려우며, 다발성 종양의 특징을 갖는 IPMN의 특성상 몇 군데의 조직검사를 시행한다고 하더라도 정확한 진단을 얻기는 힘들다. 따라서 IPMN의 자연경과와 관련된 연구에는 많은 한계가 있는 것이 사실이다.

2) 주췌관 IPMN의 자연경과: 주췌관형은 진단 당시 이미 약 40~80%에서 악성으로 발견되기 때문에 진단 시 바로 수술하는 것에 대해 보편적으로 받아들여지고 있다. 따라서 진단이 내려진 주췌관형 IPMN에서 자연경과를 보고한 결과는 많지 않다.

일반적으로 IPMN의 암종으로의 발전은 time dependent하다고 알려져 있지만, 자연경과를 영상학적 검사만으로 추정하기에는 종양의 양, 악성을 판별하는 것이 매우 힘들고, 반대로 조직학적 검사를 시행하는 것도 방법적인 문제와, 윤리적인 문제가 상존하여 쉽지 않다. 비교적 두 가지 검사를 조합하여 발표한 결과 중 Levy 등은 IPMN의 overall invasive cancer 위험도는 10년간 29% (non-invasive 포함 시 49%)로 보고하였지만, 주췌관형의 경우만 보면 진단 후 2년내 악성으로 발전될 가능성이 58%로 보고하였다(Fig. 1). 최근에 보고된 주췌관형의 자연경과에 대한 보고에서는 종양의 doubling time이 평균 220일로 췌관선암의 159일, 전이성 췌장암의 83일 보다는 성장이 느리지만, 조기 대장암의 282일 또는 선종보다는 종양 성장 속도가 훨씬 빠르

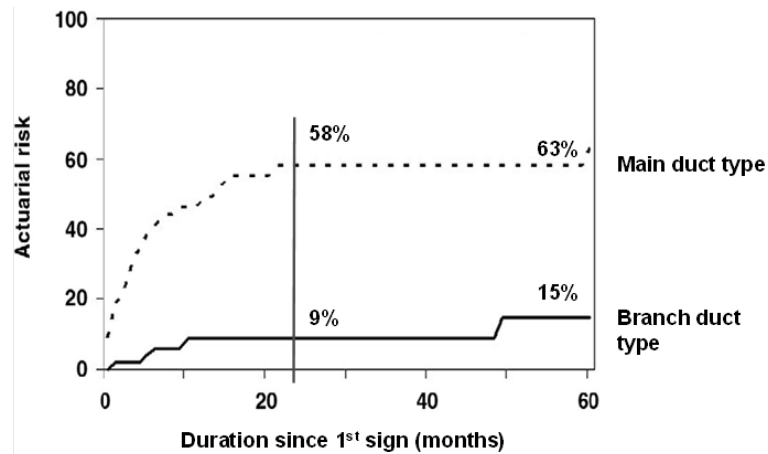


Fig. 1. Actuarial risk of HGD or IC since the first sign according to ductal type.

다고 하였다. 따라서 주취관 IPMN의 경우 진단 시 치료를 시행하는 것을 뒷받침해야 하는 자연경과로 생각된다.

3) 부취관(BD) IPMN의 자연경과: 부취관 IPMN은 주취관형에 비해 진단 시 악성종양의 빈도가 적어 약 15~30% 정도를 차지한다고 보고되고 있다. 이와 같이 비교적 적은 악성빈도로 인하여 상당수의 센터에서는 BD-IPMN에서 수술적 절제보다는 경과관찰이 선호된다. Levy 등의 보고에 의하면 BD-IPMN의 2년, 5년 악성위험도는 각각 9%, 15% 정도로 추정된다고 보고하였다.

아직까지 경과관찰과 수술 방법 간의 치료성적과 관련된 RCT가 없는 상황에서 어떠한 것이 더 좋은가에 대한 논란은 지속될 수밖에 없을 것으로 생각된다. 현재 많이 쓰이고 있는 International consensus guideline에서는 BD-IPMN의 경우 3 cm 미만, 벽내결절이 없고, 조직학적 검사상 악성이 의심되지 않는 경우를 경과 관찰하라고 추천하고 있다.

실제 BD-IPMN을 대상으로 시행한 경과 관찰보고를 보면, 종양이 3~3.5 cm 미만의 악성지표(mural nodule, 종양표지자 상승 등)가 없는 경우 약 40개월의 중간경과 기간에 종양의 크기를 포함해서 약 10~15%정도만이 수술을 필요로 하는 임상지표들이 발견된다고 하여 경과 관찰이 유효함을 보고하였다(Salvia 등, 2007; Woo 등, 2009)

하지만 최근의 국내 다기관 데이터를 비롯하여, 미국 Indianapolis 대학 등의 결과에서는 3 cm 미만의 BD-IPMN의 일부 군에서도 악성 종양의 발생위험군이 있다는 보고가 있다. 따라서 종양의 절제 기준을 2 cm로 추천하는 경우도 있다. 현재까지는 흔히 알려진 위험 인자가 없는 작은 BD-IPMN일 경우 관찰 중 악성 예후지표가 보이는 경우 수술을 권장하게 된다. 하지만

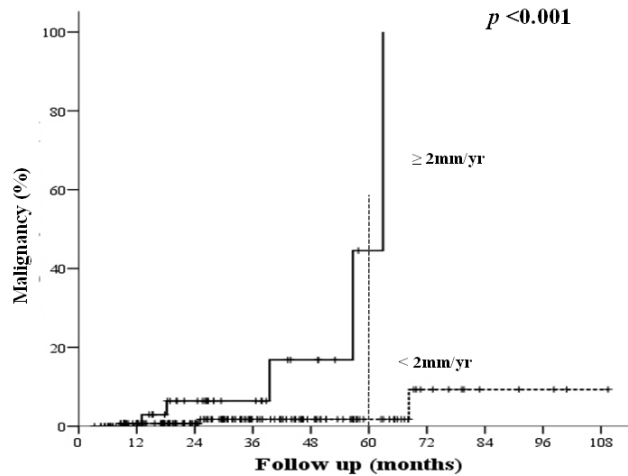


Fig. 2. Actuarial risk of malignancy in BD-IPMN.

이런 잘 알려진 예후 지표가 보이지 않더라도 악성화하기 전에 종양을 수술을 시행할 수 있는 지표를 찾는다면 임상적으로는 크게 도움이 될 것이다.

Rautou 등은 경과관찰시 5 mm 이상의 종양크기의 증가가 있는 경우 BD-IPMN의 악성도가 38%로 그렇지 않은 경우인 8%보다 유의하게 높다고 하여 종양의 성장속도를 경과관찰시 중요한 임상지표로 사용할 수 있음을 보고하였다.

저자들이 서울대학교병원에서 임상경과를 시행한 385명의 BD-IPMN 데이터를 분석하여 이 중 consensus guideline에 속하는 악성인자를 포함하지 않은 201명의 환자를 대상으로 자연경과를 살펴본 결과 평균적으로 cyst는 평균 1.1 mm/yr로 자라지만 이중 악성 BD-IPMN의 경우에는 cyst의 자라는 속도 및 mural nodule의 발견율이 높음을 알 수 있었다. BD IPMN의 5년 악성화율은 10.9~41.6%로 추정되며 Fig. 2에서 보는 것과 같이 cyst가 연간 2 mm 이상 자라는 경우 5년 경과 시 악성화율이 45.5%로 연간 2 mm 이하의 성장속도를 가진 군의 1.8%에 비해 유의하게 높았다. 따라서 BD-IPMN에서 수년간 dormant한 경우의 cyst 병변이 많기는 많지만 일부의 경우에는 빠른 속도로 자라면서 악성화하는 경우도 있으므로 주의 깊은 관찰을 요한다.

3. Invasive IPMN vs PDAC

1) **임상양상의 비교:** 흔히 보는 PDAC은 췌장실질내에 회백색의 충실성 종괴로 발생하지만, invasive IPMN의 경우에는 늘어난 췌관에서 낭벽으로 종양세포가 자라면서 현미경적으로 주위 조직을 침습하는 형태로 보이는 경우가 많고, 일부에서 충실성 종괴가 동반된 경우가 있다. 따

라서 췌관선암의 TNM 병기를 IPMN에서 그대로 적용하는 것은 무리이다. 일반적으로 invasive IPMN이라 할지라도 전형적인 PDAC보다는 림프절전이, 주변 혈관 및 신경조직 침윤, 타 장기 전이 등이 훨씬 적게 생긴다고 알려져 있다. 이와 같은 특성 때문에 두 가지 종양을 어떤 조건으로 비교 분석하느냐에 따라 생존분석결과는 많은 차이를 보이게 된다. 아래 Table 1과 같이 전체 PDAC와 invasive IPMN을 비교할 경우에는 대부분의 보고에서 PDAC에 비해 invasive IPMN이 예후가 좋은 것으로 보고된다. 하지만 전술한 것과 같이 invasive IPMN은 양성 IPMN으로부터 약간의 침습이 있는 초기 상태에서 우연히 진단되는 경우도 흔하기 때문에 PDAC보다는 좀더 조기에 발견되는 경우가 대부분이다. 따라서 PDAC와 invasive IPMN에서는 특정 조건을 이용한 비교가 더 합리적으로 생각된다.

실제로 Wada 등의 보고를 보면 기존의 invasive IPMN환자를 같은 AJCC 병기의 췌관선암과 예후를 비교한 결과 통계학적으로 차이가 없다고 발표하였다. 즉, invasive IPMN은 췌관선암의 초기 형태로서 특징적인 임상형 때문에 일찍 발견되어 예후가 좋은 것으로 알려졌을 뿐이라는 것이다.

조기 invasive IPMN 병변일수록 침습정도의 차이가 PDAC와 많은 차이가 날 가능성이 있는데, 최근 발표된 서울대나 히로시마의 연구결과가 이를 뒷받침한다. 췌장암 중 비교적 예후가 좋은 것으로 알려진 고분화 췌장선암과 invasive IPMN을 비교했을 때는 차이가 없다는 보고도 있다.

따라서 두 종양의 예후의 차이를 규명하기 보다는 invasive IPMN의 침습정도를 좀 더 객관화하려는 노력이 필요할 것으로 생각되며 최근에 minimal invasive의 개념을 도입한다든지, invasion정도를 정량화하려는 연구들이 발표되고 있는 중이다.

2) 분자생물학적 특성 비교: 췌장암은 PanIN 1부터 PanIN 3를 거치면서 여러 유전자의 변이가 축적되어 발생하는 것이 비교적 잘 알려져 있는데, IPMN도 췌관선암에서 보이는 p21, k-ras, p16, p53 등의 일련의 유전자 변이가 dysplasia가 진행할수록 많이 발생한다고 알려져 있다. 하지만 췌관선암에 비해서는 DPC4/Smad4의 변이 및 k-ras는 상대적으로 적게 발생한다고

Table 1. Invasive IPMN과 PDAC의 임상상 비교

	Disease	No	LN (%)	5 YSR (%)
SNUH	IPMN	19	5	34
	PDAC	174	55	9
Shimada	IPMN	18	18	42
	PDAC	274	50	20
Maire	IPMN	51		36
	PDAC	49	33	21
Sohn	IPMN	22	46	62
	PDAC	702	76	19

보고되고 있다. 또한 chromosomal aberration 연구에서도 췌관선암에 비해 malignant IPMN의 경우에는 5q, 6q, 11q 등의 손실이 더 많아서 PDAC와는 비슷한 점이 많기는 하지만 약간씩 다른 염색체 변화를 보인다고 알려져 있다.

소화기 종양과 관련되어 많이 시행되는 marker 중 하나인 MUC의 발현을 살펴보면, PDAC는 PanIN으로부터 진행됨에 따라 MUC1의 발현이 강해지는 것에 비해 IPMN에서는 일부 형태 (clear cell type)에서 관찰되며, MUC2의 발현이 dark cell type인 intestinal type에서 주로 관찰된다고 알려져 있다. 하지만 IPMN이 MUC의 발현과 세포형태학적으로 4개의 아형이 있고, 이들 전체에 대한 많은 증례를 대상으로 한 연구가 없어 총괄적인 분석은 아직까지 어렵다고 할 수 있다.

현재까지의 연구 결과를 살펴보면 invasive IPMN은 PDAC와 여러 분자, 유전학적 동질성을 보이는 부분이 많기는 하지만 나름대로 PDAC의 독특한 아형으로의 생물학적 특성이 존재하는 것 생각되며, 이에 따라 후 및 침습정도에도 차이가 날 것으로 추정된다.

결 론

이상에서 IPMN은 췌장암으로 진행하는 전구병변으로 췌관형태에 따라 주췌관형에서는 자연경과가 매우 불량하다. 비교적 예후가 좋은 것으로 알려진 부췌관형의 경우에도 5년 경과 시 악성종양으로 발전하는 확률이 10~40%로 높음을 확인할 수 있다. 따라서 부췌관형으로 종양이 크지 않으며 벽내결절이 없는 경우에도 경과관찰시 종양이 연간 2 mm 이상 성장하는 경우에는 악성의 가능성이 높음으로 적극적인 치료에 임해야겠다.

아직까지 분자 생물학적 연구가 충분하지 않으나, invasive IPMN은 PDAC의 일부 아형으로 생각되며, PDAC와 많은 유전학적 특성을 공유하기도 하지만 일부에서는 독특한 양상을 보임을 이해해야겠다. 또한 IPMN의 종양학적 특성상 invasive lesion이라 할지라도 TNM stage만으로 기술하지 못하는 종양의 병리학적 기술 방식 및 개념에 대한 변화에도 관심을 두어야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Adsay NV, Conlon KC, Zee SY, Brennan MF, Klimstra DS. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas: an analysis of in situ and invasive carcinomas in 28 patients. *Cancer* 2002;94:62-77.
2. Biankin AV, et al. Pancreatic Intraepithelial Neoplasia in Association With Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Implications for Disease Progression and Recurrence *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1184-1192.
3. Chetty R, Serra S, Salahshor S, et al. Expression of Wnt-signaling pathway proteins in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a tissue microarray analysis. *Hum Pathol*

- 2006;37:212-217.
4. Fritz et al. Global Genomic Analysis of Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas Reveals Significant Molecular Differences Compared to Ductal Adenocarcinoma. *Annals of Surgery* 2009;249:440-447.
5. Fukushima N, Sakamoto M, Mukai K, Kanai Y, Shimada K, Kosuge T, Hirohashi S. Intraductal papillary components in invasive ductal carcinoma of the pancreas are associated with long-term survival of patients. *Hum Pathol* 2001;32:834-841.
6. Furukawa T, Kloppel G, Volkan Adsay N, et al. Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. *Virchows Arch* 2005;447:794-799.
7. Jang JY, Kim SW, Lee SE, et al. Treatment guidelines for branch duct type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: when can we operate or observe? *Ann Surg Oncol* 2008;15:199-205.
8. Lévy P, Jouannaud V, O'Toole D, et al. Natural history of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: actuarial risk of malignancy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:460-468.
9. Longnecker DS, Adler G, Hruban RH, Klöppel G. Intraductal papillarymucinous neoplasms of the pancreas. In: *WHO Classification of Tumors of the Digestive System* 2000:237-240.
10. Rautou PE, Lévy P, Vullierme MP, et al. Morphologic changes in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a midterm follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:807-814.
11. Salvia R, Crippa S, Falconi M, et al. Branch-duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: to operate or not to operate? *Gut* 2007;56:1086-1090.
12. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: an updated experience. *Ann Surg* 2004;239:788-797.
13. Wada K, Kozarek RA, Traverso WL. Outcomes following resection of invasive and noninvasive intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. *Am J Surg* 2005;189:632-636.
14. Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, et al. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas concomitant with ductal carcinoma of the pancreas. *Pancreatology* 2002;2:484-490.