

췌장 낭종: 고위험군 선별 전략을 통한 진단과 치료

전북대학교 의과대학 내과학교실

김 성 훈

서 론

최근 고령화, 영상기술의 발달, 그리고 건강검진의 증가로 우연히 발견되는 췌장낭성병변이 점차 증가 되고 있다.^{1,2} 보고에 따라 다르지만 우연히 발견되는 췌장낭종의 빈도는 2.4-13.5% 정도이며 나이가 증가함에 따라 그 유병률이 증가하여 70세 이상에서는 약 40%로 알려져 있다.³ 췌장낭성병변은 가성낭종을 제외하면 낭성종양에 해당되는데 췌장낭성종양의 빈도가 전체 췌장낭성병변에서 차지하는 비율이 과거에 비해 점차 증가하고 있다.⁴ 췌장낭종은 진단에 따라 예후와 치료 원칙이 다르기 때문에 감별이 중요하지만 복부 초음파 검사, CT, 그리고 MRI를 시행하여도 정확한 진단은 쉽지 않다. 본 연재에서는 2018년 미국 가이드라인³, 2018년 유럽 가이드라인⁵, 2012년 International Consensus Guideline (International Association of Pancreatology, IAP)⁶과 일부 개정된 2017년 IAP 가이드라인⁷을 바탕으로 임상에서 우연히 췌장낭성병변이 발견 되었을 때 고위험군을 어떻게 선별하여 치료 할 것인지 고민해 보고자 한다.

본 론

1. 췌장낭종 분류

췌장낭종은 크게 상피의 유무와 종양과 비종양 낭종으로 분류된다(Table 1).⁵ 임상 의사가 처음 췌장낭종을 접하게 되면 가성낭종(Pseudocyst)과 같은 비종양성낭종, 췌장암과 같은 고형종괴의 이차성 낭성변화를 먼저 감별 하고, 그 후 임상적으로 흔히 접하는 종양성낭종을 감별해야 한다. 흔히 접하는 종양성낭종은 장액성낭종(Serous cystic neoplasm, SCA), 점액성낭종(Mucinous cystic neoplasm, MCN), 췌관내유두상 점액종양(Intraductal papillary mucinous neoplasm, IPMN)이며

추가적으로 고형종괴의 이차성 낭성변화 중 하나인 고형가성유두상종양(Solid pseudopapillary neoplasm, SPEN)이 있다. 하지만 아직까지 어떠한 검사법도 수술 전에 췌장낭성종을 쉽게 감별할 수 없다.⁸ 서구의 경우 췌장낭종의 발견빈도는 보고자에 따라 다르지만 가성낭종이 80-90%로 대부분이며 선천성낭종이 5-10%, 그리고 종양성낭종은 5-10%이다. 종양성낭종은 SCA 32-39%, MCN 10-45%, 그리고 IPMN이 21-33%를 차지한다(Table 2).⁹ 하지만 최근 검진의 결과로 과거에 비해 가성낭종의 비율이 점차 낮아지고 다른 췌장낭종의 비율이 상승 되고 있어 어떻게 대처야 해야 할지 고민이 될 때가 많다.

Table 1. Classification of cystic lesions of the pancreases (2018 European guideline)⁵

Epithelial neoplastic	Epithelial non-neoplastic
Intraductal papillary mucinous neoplasm all types Mucinous cystic neoplasm Serous cystic neoplasm	Lymphoepithelial cyst Mucinous non-neoplastic cyst Enterogeneous cyst Retention cyst/dysontogenetic cyst Peri-ampullary duodenal wall cyst
Serous cystadenocarcinoma Cystic neuroendocrine tumour G1-2 Acinar cell cystadenoma Cystic acinar cell carcinoma Solid pseudopapillary neoplasm Accessory-splenic epidermoid cyst Cystic hamartoma Cystic teratoma (dermoid cyst)	Endometrial cyst Congenital cyst (in malformation syndromes)
Cystic ductal adenocarcinoma Cystic pancreatoblastoma Cystic metastatic epithelial neoplasm	
Others	
Non-epithelial neoplastic	Non-epithelial non-neoplastic
Benign non-epithelial neoplasm (eg, lymphangioma) Malignant non-epithelial neoplasms (eg, sarcomas)	Pancreatitis-associated pseudocyst Parasitic cyst

Table 2. Epidemiologic and Biologic Characteristics of Pancreatic Cystic Neoplasm^{1,9}

Type	Sex Predilection	Peak Decade of Life	% of Cystic neoplasm	Malignant Potential and Natural History
Serous cystadenoma	Female	7th	32-39	Resection curative; serous cystadeno-carcinoma extremely rare
Mucinous cystic neoplasm	Female	5th	10-45	Resection curative; regardless of degree of epithelial dysplasia; poor prognosis when invasive adenocarcinoma present
Intraductal papillary mucinousneoplasm	Equal distribution	6th-7th	21-33	Excellent prognosis for lesions showing only adenomatous abd boder-line cystologic atypia; poor prognosis when invasive carcinoma present
Solid pseudopapillary mucinousneoplasm	Female	4th	<10	Indolent neoplasm with rare nodal and extranodal metastases; excellent progenosis when completely resected
Cystic endocrine neoplasm	Equal distribution	5th-6th	<10	Similar to solid neuroendocrine neoplasm
Ductal adenocarcinoma withcystic degeneration	Slightly male predominance	6th-7th	<1	Dismal prognosis, similar to solid adenocarcinoma
Acinar-cell cystadenocarcinoma	Male	6th-7th	<1	Similar to solid type; aggressvue neo-plasm with slightly better prognosis than ductal adenocarcinoma

Table 3. Morphology of Pancreatic Cysts and Surgical Pathology Diagnoses^{1,12}

Unilocular	Microcystic	Macrocytic	Cyst With Solid Component
Pseudocyst	SCA	MCN	MCN
Retention cyst	IPMN	IPMN	IPMN
IPMN		SCA	Solid-pseudopapillary neoplasm
MCN		Acinar cystadenoma	Nruoendocrine neoplasm
Unilocular SCA		Lymphangioma	Adenocarcinoma
		Lymphaoepithelial cyst	Metastases
			Acinar cell carcinoma

SCA indicates serous cystadenoma; MCN, mucinous cystic neoplasm; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm

2. 췌장낭종에서 영상검사의 역할

췌장낭종에서 이상적인 영상검사는 치료와 추적검사에 적합한 정보(Size of the lesion, Size of the main pancreatic duct, Presence of intramural nodules, Presence of septa, 등)를 줘야 하고 방사선 부작용이 적고, 비용이 저렴하며, 임상 의사 이용이 편한 것이 좋다.^{10,11} CT의 정확도는 40-81%, MRI/cholangiopancreatography (MRI/ MRCP)의 정확도는 40-95%로 보고된다.⁵ 이는 같은 종류의 췌장낭종이라 하더라도 여러 형태(Unilocular, Microcystic, Macrocytic, and Cyst with Solid Component)로 표현될 수 있기 때문이어서 CT와 MRI의 영상 기술이 발전했음에도 3 cm 미만은 구별이 어렵다(Table 3).^{8,12} 최근 활발하게 사용되고 있는 EUS는 이러한 병변에서 다른 영상검사보다 유용하며 그와 더불어 실시할

수 있는 EUS-FNA는 병변으로부터 조직이나 낭액을 쉽게 채취 할 수 있는 편리한 검사 방법이다. EUS는 복부초음파, CT 등에 비해 병변 부위에 근접하여 형태를 자세히 관찰할 수 있어 작은 췌장낭종을 발견하여 관찰할 수 있는 장점을 가지고 있으나 비교적 침습적이며 EUS 영상소견만 가지고 양성 과 악성, 그리고 점액성과 비점액성 낭종을 감별하는 것이 항상 쉬운 일은 아니다.^{13,14} 또한 EUS-FNA는 비교적 안전하게 낭액 또는 종괴 부위에서 세포를 흡인하여 췌장낭종의 감별에 도움을 줄 수 있으나 세포학적 검사와 종양표지자의 검사의 유용성은 아직 정확하게 알려져 있지 않고 1,2차 병원에서 쉽게 이용이 불가능 하기 때문에 모든 환자에서 적용하기는 어려운 점이 있어 이들의 적응증을 정확히 아는 것은 중요하다.^{8,15}

2018년 유럽가이드라인에서는 췌장낭종의 진단과 추적에 일차적으로 MRI를 더 선호하고 있다.⁵ 그 이유는 MRI가 췌관과 췌장낭종이 연결성을 보는데 더 좋으며 췌장낭종 내부의 결절과 격벽을 보기에 좋기 때문이다.⁵ 하지만 1) 췌장실질과 췌장낭종내부의 석회화를 판단, 2) 가성낭종을 감별하는 경우, 3) 악성 췌장낭종과 췌장암의 동반여부, 4) 혈관침범, 복막 전이를 감별이 필요한 경우, 그리고 5) 췌장암의 수술 후 재발이 의심되는 경우에는 CT를 우선적으로 권고하고 있다.⁵ 2018년 미국가이드라인에서도 방사선부작용이 적고 췌장낭종의 진단과 추적에 우선적으로 MRI를 선호하고 CT와 EUS를 증례에 따라 추가적으로 이용할 것을 권고하고 있다.³ 하지만 유럽과 미국 가이드라인을 한국에 그대로 적용하기에는 의료환경이 달라 한국 의료 환경에 따른 검사를 선택하는 것이 중요하다.

3. 췌장낭종 발견 후 전략

췌장낭종을 처음 발견 시 임상외사는 제일 먼저 췌장암과 같은 고형종괴의 이차성 낭성변화를 먼저 감별 해야 한다. 만약 현재 췌장암이 아니라면 췌장낭종이 암으로 변환 가능

한지를 고민해야 한다. 만약 영상검사에서 가성낭종이 의심되면 가성낭종 치료 원칙을 따르면 되고 비종양성낭종이 의심된다면 증상에 따른 치료원칙을 따르면 된다. 하지만 대부분 처음 종양성 췌장낭종과 비종양성 췌장낭종을 처음 구별하는 것은 쉬운 일이 아니다. 그렇기 때문에 감별이 어려운 경우 확실한 근거가 있기 전까지는 종양성 췌장낭종을 의심하여야 한다. 종양성 췌장낭종은 확진 진단에 따라 예후가 매우 다양한데 임상외사의 관심은 암 전환이 비교적 높은 점액분비낭종(IPMN, MCN)을 어떻게 감별 할 수 있는 가 이다. 그 후 지금 바로 수술 할 것인지, 수술을 지금 안 하면 언제까지 추적할 것인지, 얼마나 자주 관찰할 것인지, 어떠한 방법으로 추적할 것인지를 결정해야 한다. IAP, 유럽, 그리고 미국 가이드라인을 사용한다. 과거 주로 사용되는 점액분비낭종의 진단 및 치료 가이드라인은 2012년 개정된 Fukuoka IAP 가이드라인이었다.⁶ 하지만 2017년 IAP 가이드라인이 일부분 개정되었다.⁷ IAP 가이드라인에서 일반적으로 췌장낭성종양에서 수술을 고려해야 하는 경우는 1) 영상검사나 세로검사서 악성이 의심되는 경우, 2) SCA에서 크기가 4cm이상인 경우, 3) 췌장낭종으로 인한 합병증이 발생한 경

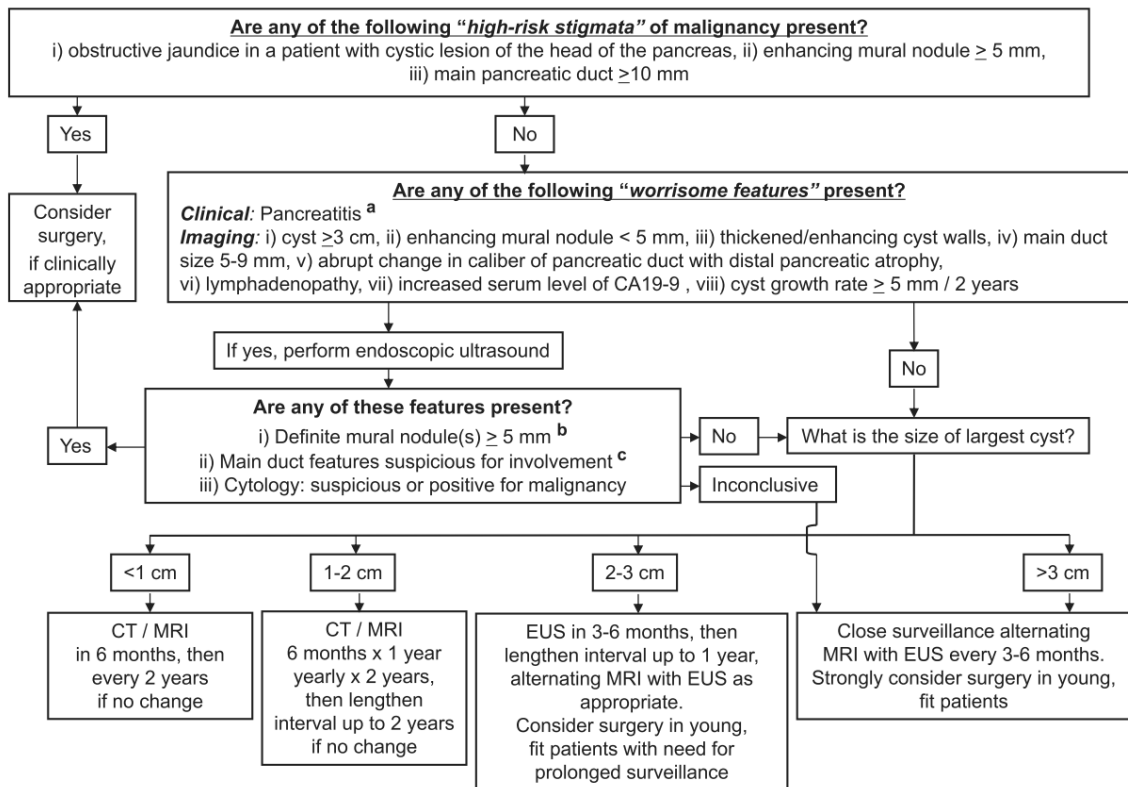


Figure 1. Algorithm for the management of suspected BD-IPMN (2017 IAP Guideline)⁷

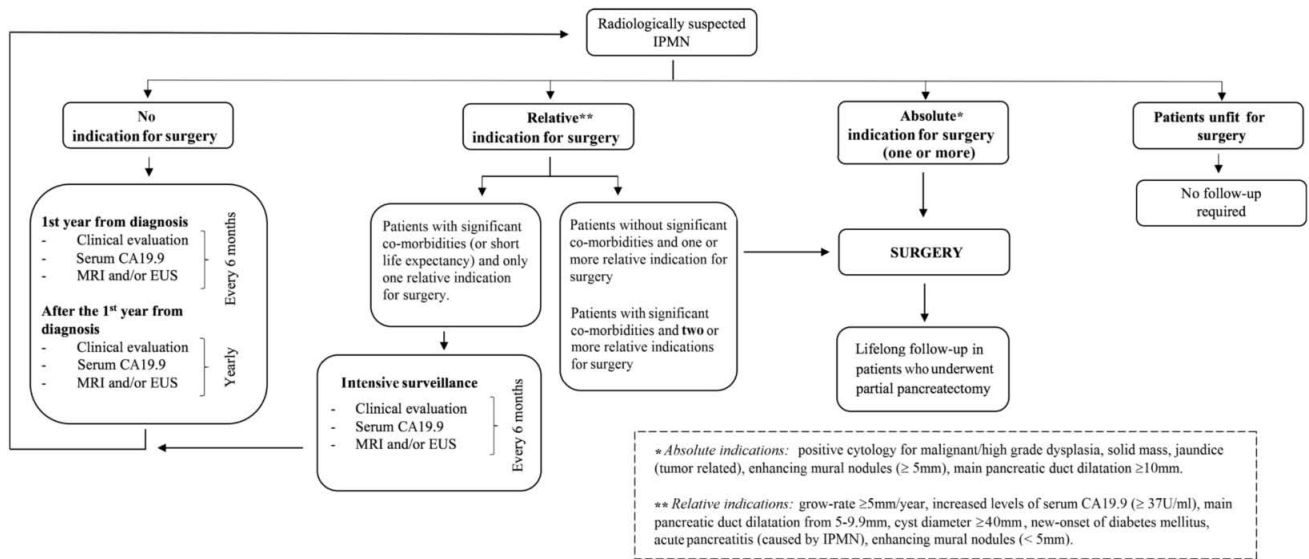


Figure 2. Indications for surgery for suspected IPMN (2018 European guideline)⁵

우, 4) MCN, 5) Main duct IPMN (MD-IPMN), 그리고 6) Branch duct type IPMN (BD-IPMN) 중 일부이다.¹ 2017년 IAP 가이드라인은 BD-IPMN의 High risk stigma와 걱정스러운 (worrisome) 특징을 2012년 IAP 가이드라인보다 조금 더 구체화 하였다. 2017년 IAP 가이드라인에 따르면 BD-IPMN에서 악성가능성을 시사하는 High risk stigma가 있다면 수술을 바로 고려하고, High risk stigma가 없다면 걱정스러운 (worrisome) 특징 여부에 따라 EUS를 시행하여 추적 시기를 정하도록 권고한다. 만약 EUS를 시행한 경우 악성을 시사하는 특징이 있으면 수술을 고려하고, 없다면 가장 큰 낭종에 따라 추적시기를 정하도록 권고한다. 만약 EUS에서 결정을 내리기 어려운 경우 추적을 짧게 하고 젊은 나이에서는 적극적인 수술 결정을 내리도록 권고하고 있다(Fig. 1).⁷

2018년 유럽가이드라인에서는 낭종 종양에 따라 수술 원칙을 상세히 설명하고 있는데 IPMN에서 1) 세포검사에서 악성이나 High grade dysplasia가 있는 경우, 2) 고형종괴가 있는 경우, 3) 췌장낭종과 연관된 황달, 4) 조영증강되는 5mm이상의 벽내결절, 5) 주췌관이 10mm 이상인 경우 절대적인 수술 대상이며, 상대적인 수술 대상은 1) Growth rate ≥ 5 mm/year, 2) increased serum CA 19.9 level (>37 U/ mL in the absence of jaundice), 3) MPD diameter between 5 - 9.9 mm, 4) cyst diameter ≥ 40 mm, 5) symptoms (new-onset of diabetes mellitus or acute pancreatitis), 6) contrast- enhancing mural nodules < 5 mm 인 경우가 해당된다(Fig. 2). 유럽가이드라인에서는 IAP

가이드라인과 다르게 MCN을 크기에 따라 수술 기준을 나누었다. 절대적 수술 대상은 1) 40 mm 이상, 2) 크기와 관계없이 증상이 있거나 벽내결절과 같이 위험인자가 있는 경우이다. 하지만 40mm 미만의 크기에서는 벽내결절이나 증상과 같이 위험인자가 없으면 추적을 권고하고 있다. 30-40mm 크기는 환자의 나이, 동반질환위험도, 수술위험도, 환자의 선호도에 따라 수술을 결정하고, 3cm 미만의 MCN은 IPMN과 같은 추적권고를 하고 있다.⁵ SCA는 악성위험도가 거의 없기 때문에 주변장기를 압박하여 합병증이 발생한 경우에만 수술을 권고하고, 모든 SPEN은 수술이 권고된다.

반면 2018년 미국 가이드라인은 2015년 미국 가이드라인보다 자세하게 변경하였다. 미국 가이드라인은 고위험군을 선별하여 수술 또는 EUS \pm FNA를 시행할 것을 권고한다. 위험증상과 영상검사, 세포검사 세가지 측면에서 위험인자를 정하였다. 첫째 위험 증상은 1) 췌장낭성종양과 연관된 황달과 췌장염이 있는 경우, 2) 다른 양성질환과 관련이 없는 혈청 CA 19-9 상승이 있는 경우이고 둘째 영상검사는 1) 췌장낭종 또는 췌장실질에 벽내결절 또는 고형종괴가 있는 경우, 2) 주췌관이 >5 mm, 3) 상류부 췌장위축을 동반한 췌관의 변화, 4) 크기가 > 3 cm인 경우, 5) 1년에 > 3 mm 크기변화가 있는 경우이며 마지막으로 세포검사에서 High-grade dysplasia 또는 췌장암이 진단된 경우이다(Fig. 3).³

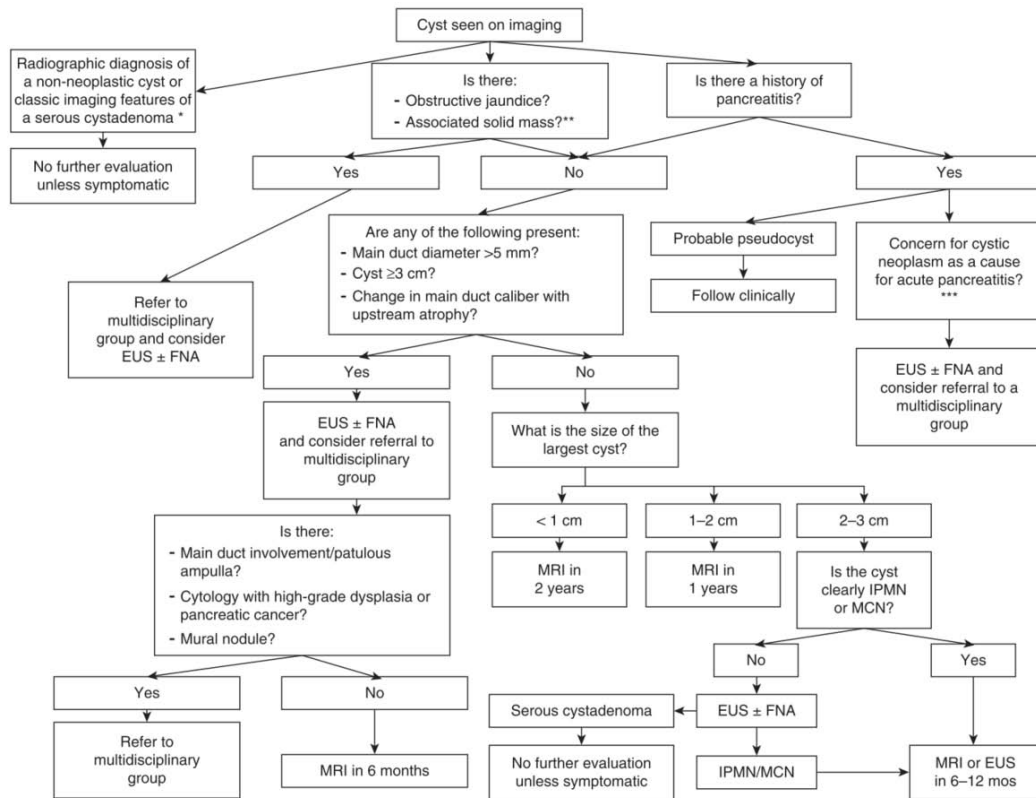


Figure 3. Approach to a patient with a pancreatic cyst (2018 AGA guideline)³

Table 4. Features of Cystic Pancreatic Lesions.^{1,8,9,20,21}

	SCA	MCA/Carcinoma	IPMN	SPPT	Pseudocyst	Simple Cyst
Location	Body/tail > head	Body/tail > head	Arise from main duct or side branch; head > body/tail	Anywhere	Anywhere	Anywhere
Malignant potential	Very low	High	Variable; high	Low (5%-10%)	Nil	Nil
EUS features	Multiple small cysts; often microcystic "honeycomb" central fibrosis or calcification (20% macrocystic)	Macrocystic (1-3+); can be large; septations; nodularity or papillary projections	Mural nodule or mass arising in dilated main or side branch of PD	Mixed solid-cystic; hemorrhagic center	Unilocular, variable size and wall thickness; echogenic material; features of acute/chronic pancreatitis	Usually small, thin-walled, uniformly echo-poor/anechoic
Communication with PD	Rare	Rare	Yes, often dilated ++	Rare	Sometimes	No
Vascularity	++	++	+/-	+/-	+/- (variable)	
Cytology	Bland glycogen-positive cuboidal cells with clear cytoplasm	Columnar/cuboidal, mucin-positive cells; may show atypia, dysplasia, or malignant features	Columnar/cuboidal mucin-positive cells; may show atypia, dysplasia, or malignant features	Heterogeneous; eosinophilic, papillary cells, PAS-positive deposits, vimentin positivity	Macrophages, inflammatory cells, debris	Hypocellular, mainly inflammatory cells
Cyst fluid	Small volume, low viscosity, bloody	Often large volume, high viscosity, clear	Small volume, high viscosity	Low viscosity, bloody and necrotic	Large volume, low viscosity, may be blood-stained or turbid	Variable volume, low viscosity, pale fluid
Amylase	Low	Low	Variable, often high	Low	High	Low
CEA	Low	Variable, usually high	Variable	Unknown	Low	Low

CEA, carcinoembryonic antigen; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasia; PAS, periodic acid-Schiff stain; PD, pancreatic duct.

4. 췌장낭종에서 EUS의 적응증

EUS는 병변의 크기, 형태(ductal, unilocular, multilocular), 위치, 낭벽 형태(parietal thickening), 결절 혹은 종괴, 격벽(thick or thin), 석회화 유무, 소낭성 여부, 낭액 형태(with droplets of mucus, echoic, anechoic), 그리고 췌관과 같은 이웃 구조물과의 관계를 알려준다.^{8,16} 하지만 우연히 발견되었거나 증상이 없는 췌장낭종에 대해 모두 EUS가 필요한 것은 아니다. EUS의 일반적인 적응증은 1) CT, MRI에서 병변의 정확한 감별이 어려운 경우(특히, 대낭성 췌장 낭종에서 CT, MRI로 감별이 어려운 경우), 2) CT, MRI에서 이미 악성이 의심 되지만 진행(locally advanced)되었거나 전이가 있다고 판단되었거나, 동반된 질환이 있거나, 고령으로 인해 수술이 불가능한 경우 다른 치료적 선택을 위해, 3) 증상이 없는 분지형 IPMN에서 악성 또는 악성 전환 가능성의 징후를 조기에 발견하는 것이다.^{8,16} 2017년 IAP 가이드라인(Fig. 1)은 BD-IPMN에서 High risk stigma를 가지고 있지는 않으나 1) 낭종과 관련된 췌장염, 2) 낭종 크기 3cm이상, 3) 5mm미만의 조영증강이 되는 벽내결절(mural nodule), 4) 낭종벽이 두꺼워지거나 조영증강이 되는 경우, 5) 주췌관 5-9mm, 6) 원위부 췌장 위축을 동반한 췌관의 갑작스러운 변화, 7) 림프구 비대, 8) CA19-9상승, 9) 낭종이 2년내 5mm 이상 크기가 커지는 걱정스러운(worrisome) 특징들이 있으면 EUS를 시행하라고 권고한다.⁶ EUS의 췌장낭종의 진단적 특징은 표 4와 같이 정리할 수 있다(Table 4).¹⁹

5. 췌장낭종에서 EUS-FNA의 적응증

앞에서 언급한 것처럼 EUS는 올바른 적응증을 적용하면 췌장낭종의 치료 전략을 세우는데 추가적인 정보를 줄 수 있다. 하지만 EUS에서 보이는 소견만으로는 정확한 진단을 내리는 데는 한계가 있다. 특히 대낭성 낭종의 경우 EUS의 진단 정확도는 숙달된 의사에서도 50% 정도 밖에 되지 않고 숙련되지 않은 의사에서의 진단율은 22%로 낮아서 관찰자의 숙련도가 대단히 중요한 것으로 보고되고 있다.^{16,17} 때문에 EUS 소견만 가지고 진단이 어려운 경우 EUS-FNA를 시행하는 것이 도움이 된다.¹⁸ EUS-FNA의 장점은 낭액의 흡인을 통한 다양한 종양 표지자와 유전자분석을 시행할 수 있고, 흡인된 낭액에서 세포학적 검사를 시행할 수 있으며, 만약 결절이나 두꺼워진 낭벽, 또는 종괴가 같이 존재할 때 추가적으로 세포학적 검사를 시행할 수 있다는 것이다. 체계적

문헌고찰에 의하면 EUS-FNA의 민감도(sensitivity)는 약 60%, 특이도(specificity)는 약 90% 정도로 알려져 있다. 하지만 EUS-FNA를 시행할 때 추가적인 비용이 발생하는 점, 비교적 드물지만 낭종 내 출혈, 감염, 췌장염등과 같은 합병증(약 2.4%)이 발생할 수 있기 때문에 적응증을 잘 선택하여야 한다.⁸

EUS-FNA의 적응증은 1) EUS에서 정확한 진단이 어려운 대낭성 낭종, 2) EUS에서 악성이 의심되나 진행(locally advanced)되었거나 전이가 있고, 동반된 질환이 있거나 고령으로 인해 수술이 불가능한 경우 다른 치료적 선택을 위해, 3) 증상이 없는 분지형 IPMN에서 악성 또는 악성 전환 가능성의 징후를 EUS에서 확진이 어려운 경우이며, 추가적으로 고려되어야 할 점은 a) 낭종 크기가 >1 cm 여야 하며 (예, 부피 $4/3\pi r^3 \approx 4.19 \times r^3$, 세침내 용적 약 0.7 mL), b) 유두부에 점액이 관찰되지 않을 때, c) 낭종 내 결절이 세침에 의해 접근이 가능할 때, d) 낭종 내 명확한 종괴가 안보일 때 시행하는 것이 이득이 된다.^{1,19} 2018년 미국가이드라인에서는 고위험인자에서 EUS-FNA를 권고한다.(Fig. 3)³

EUS-FNA는 선형주사식 내시경초음파를 사용하며 십이지장 또는 위벽을 통해 시행한다. 탐촉자를 병변에 가능한 근접(<1 cm)시키고 가능한 1회 통과시켜 한번에 낭액을 모두 배액 하도록 노력한다. 추가적인 세침 흡인이 필요하다면 가능한 새로운 세침을 사용하는 것이 필요하나 비용문제로 현실적으로 어려운 일이다. 점도가 높은 경우 흡인 시 오랜 시간을 요구하게 되며 결절, 두꺼운 격막, 또는 주변의 종양이 있으면 낭액을 배액 한 후 세침을 제거하지 않고 추가 목표지점으로 설정하여 세포검사를 위해 흡인하면 세포의 충실성과 세포검사의 진단율을 상승 시킬 수 있다. EUS-FNA는 시술 전 정맥 내 항생제(e.g. quinolone)를 투여하고 19G 또는 22G를 사용하여 시행한다. 세침의 두께는 췌장 낭종의 위치와 낭액의 점도를 예측하여 선택하는 것이 좋다. 기본적으로 시행되어야 하는 검사는 CEA, 아밀라아제, 세포 검사이며, 시술 후 경구용 ciprofloxacin을 3일 사용하며 합병증을 추적한다.^{8,20}

6. 췌장 낭액의 분석

낭액의 검사는 영상의학적 소견, 임상적인 특징, 그리고 배액 된 양을 고려하여 시행하게 되는데 양이 많을 경우 여러 가지 검사를 시행할 수 있으나 양이 적은 경우는 주로 분자생물학적 검사(KRAS mutation, DNA analysis, 등)를 시행

하면 도움이 된다고 알려져 있으나 임상에 이용하기에는 아직 제한이 있다.¹² 무엇보다 점액분비낭종을 감별하는 것이 중요하기 때문에 시술자는 낭액을 먼저 눈으로 관찰하고 손으로 만져 봐서 끈끈한 점도를 확인하는 것이 대단히 중요하다(“positive string sign”). 대표적 종양 표지자는 CEA로서 점액성과 비점액성낭종을 감별하는데 유용한데 192 ng/mL를 cut-off 값으로 사용했을 때 민감도 52-78%, 특이도 63-91%이다.⁵ 하지만 CEA는 MCN과 IPMN을 구별하기 어렵고, 양성 점액 낭종과 고이형성 분화도를 보이는 양성종양과 감별이 또한 어렵다.^{5,21-24,20,21} 아밀라아제는 또한 유용한 표지자인데, 췌장 낭성 병변에서 매우 높으나 가성 낭종에서는 250 ng/mL 미만인 경우는 없으며, IPMN에서 MCN보다 높은 아밀라아제 값을 보이는 특징이 있다. 하지만 아밀라아제 또한 점액성 낭종과 비점액성 낭종을 구별하는 것은 어렵다.^{5,8,24}

7. 췌장낭종의 세포검사소견

앞서 언급한 것처럼 췌장낭성병변을 처음 접하게 되면 악성낭종과 가성낭종을 감별하는 것이다. 마찬가지로 세포검사 판독을 할 때 제일 중요한 것은 악성낭종을 의심할 수 있는 소견을 발견하는 것이다. 다음은 장액성낭종과 점액성낭종을 구별하는 것이다.⁸ 하지만 판독 시에는 환자의 임상적 병력과 영상학적 소견, CEA와 아밀라아제와 같은 낭액 검사소견을 종합하는 것이 대단히 중요하다.¹² 췌장낭종 중 가장 흔하게 접하는 가성낭종, SCA, MCN, IPMN의 세포검사소견을 정리하면 다음과 같다(Table 4).^{12,22} 하지만 세포검사를 하여도 정확한 진단이 어려운 경우가 많기 때문에 적응증에 신중을 기하여야 한다.

8. EUS와 EUS-FNA의 제한 점

EUS와 EUS-FNA는 항상 장점만 있는 것은 아니다. EUS 경우 6 cm 이상의 큰 병변의 경우 낭종 전체를 관찰하기가 어렵고, 낭종 간의 특징이 중첩되는 EUS 영상소견이 있어 감별이 어려운 경우가 많다. EUS-FNA는 경우 세침의 굵기 선택에 주의를 하여야 하는데 굵기가 크면 흡입은 용이하지만 술기가 어려워지고 낭종 벽에 상처를 줄 수 있다.⁸ 하지만 점액성낭종을 강력히 의심하고 낭종의 크기가 크다면 22G보다 19G를 선택하는 것이 좋다. 또한 소낭성 낭종인 경우 흡인량이 적어 적절한 검사가 어려운 경우가 많다. 세포검사 판독 시 위와 십이지장의 원주형 표피(gastroduodenal epithelium)가 혼합되는 경우 해석이 어려워 질 수도 있다. 아

밀라아제는 췌관과 연결이 있는 경우 상승될 수 있으므로 해석에 주의를 요하고, CEA는 감염성낭종과 림프상피성낭종(Lymphoepithelial cyst)에서 상승될 수 있는 것을 기억해야 한다.²⁰ Sahai등은 EUS의 소견과 EUS-FNA가 필요한 적응증 자체는 수술이 필요한 대상을 결정하는데 도움이 되지만 낭액 검사결과 자체소견만으로는 수술 결정에 추가적인 도움을 줄 수 없다고 주장하였다.¹⁹ 그렇기 때문에 EUS-FNA를 시행할 때는 만약 EUS-FNA 결과가 진단적이지 않을 수 있음을 미리 예측하고 EUS-FNA전 낭종의 치료적 전략을 다른 영상검사 환자상태를 종합하여 마음속에 세우는 것이 중요하다.

9. 추적검사

췌장낭종이 발견되었을 때 처음부터 정확한 진단은 대부분 불가능하기 때문에 추적검사는 매우 중요하다. 2018년 유럽과 미국가이드라인에서 새롭게 언급된 것이 환자가 수술이 가능한지 여부를 판단하라는 것이다. 두 가이드라인 모두 수술이 부적합한 환자에서는 추적검사를 권고하지 않는다. 하지만 수술이 가능한 IPMN에서는 추적검사는 반드시 필요하다. 분지형 IPMN에서 3-5년을 추적했을 때 약 10-15%에서 진행이 보고된다. 2018년 유럽 가이드라인에서는 수술의 대상이 아닌 IPMN은 처음 1년은 6개월 간격으로 추적하고 이후 1년 단위로 추적을 권고한다. 수술의 대상이 되었지만 고령이나 기저질환으로 인해 수술이 어려운 IPMN에서는 6개월 추적을 권고한다.⁵ IPMN으로 췌장 부분 절제술을 시행한 경우도 평생 추적검사가 필요하다. 일반적으로 수술 후 IPMN의 재발은 5-10년후에도 발생하고 분지형과 주췌관형 모두 재발률은 7-8%로 보고한다.⁵ MCN의 경우 수술을 시행하지 않은 경우 처음 1년은 6개월 간격으로 시행하고 변화가 없으면 1년 추적검사를 시행한다.⁵ SCN의 경우 1년후 추적을 시행하고 이후 변화가 없다면 증상이 있을 때 추적을 권고한다.⁵ 진단이 안된 15mm 미만의 췌장낭종은 CT, MRI 또는 EUS중에 하나를 시행하고 15mm이상은 CT, MRI중 하나와 EUS를 같이 할 것을 권고한다 15mm 미만의 췌장낭종은 1년마다 3년을 관찰하고 변화가 없으면 2년마다 추적을 권하고 15mm이상의 췌장가성낭종은 처음 1년은 6개월마다, 다음부터는 1년마다 추적할 것을 유럽가이드라인은 권고한다. 만약 환자가 거부하거나 수술이 부적합한 환자가 아니라면 평생 추적할 것이 권고된다.⁵

2018년 미국가이드라인은 SCA, 가성낭종, 기타 양성췌장

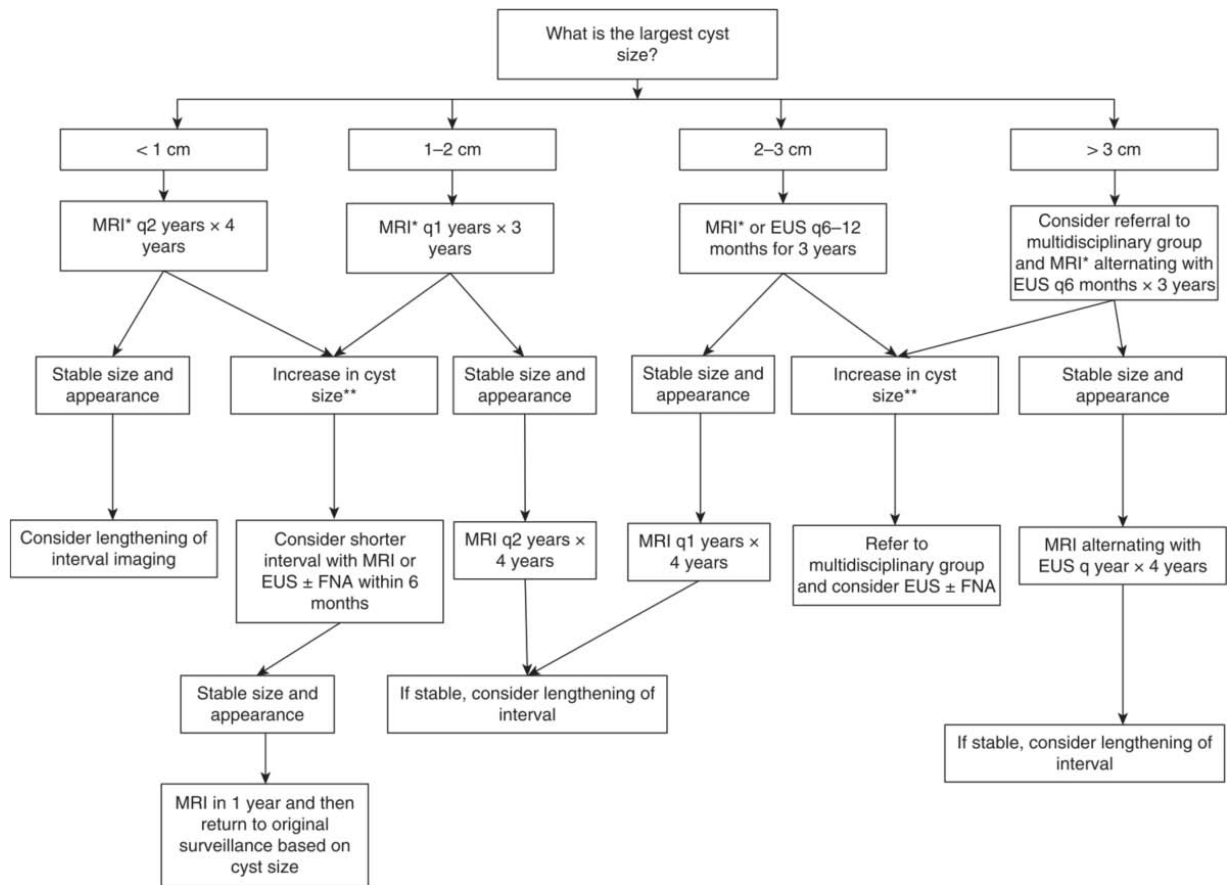


Figure 4. Surveillance of presumed IPMN or MCN. (2018 AGA guideline)³

**≥3 mm/year

낭종은 수술 후 추적을 권고하지 않고 췌장암이 없는 MCN도 수술 후 추적을 권고하지 않는다. 하지만 모든 IPMN은 유럽가이드라인과 동일하게 수술 이후에도 추적을 권고한다. SPEN은 적어도 5년을 수술 후 추적할 것을 미국가이드라인은 권고한다.³ 미국 가이드라인은 유럽가이드라인보다 추적을 크기 별로 상세하게 구별하여 임상에서 바로 이용하기에는 다소 복잡하게 느껴진다. 진단이 되지 않은 췌장 낭종에 대한 추적기간은 그림 3(Fig. 3)에 기술되어 있고, 점액성 췌장낭종(MCN or IPMN)은 그림 4(Fig. 4)에 기술되어 있다. 추적검사에 대한 한국 가이드라인이 없는 것은 아쉬운 일이나 IAP, 2018년 유럽가이드라인, 그리고 2018년 미국 가이드라인이 서로 다르기 때문에 현재 추적 기간에 따른 정확한 정답은 없으나 중요한 것은 췌장낭종이 처음 진단되었을 때 위험인자를 감별하고 판단이 어려운 경우 3-6개월 내에 한번 추적하는 것이 실제 임상에서는 더 바람직해 보인다. 그리고 처음 양성 병변으로 생각했었다 하더라도 환자 증상

이 있거나, CA19-9의 상승이 관찰되는 경우는 주의가 필요하다.

요 약

췌장낭성병변이 췌장암의 이차성 낭성변화가 아니라면 대부분 경과가 빠르지 않다. 그렇기 때문에 췌장낭성병변이 처음 발견되었을 때 가장 처음 올바른 대처는 고이형성(High-grade dysplasia) 또는 조기침습암(Early invasive cancer)를 가능한 작은 크기 상태에서 발견하여 수술적 절제 대상을 결정하여 환자 예후를 향상 시키는 것이다. 만약 현재 고이형성 이상의 소견이 없는 경우 2012년과 2017년 IAP 가이드라인, 2018년 미국가이드라인, 그리고 2018년 유럽가이드라인을 참고하여 감별 진단을 시행하고 향후 진행가능성을 예측하여 환자에게 불필요한 불안감을 낮추는데 것이 중요하다. EUS와 EUS-FNA, Contrast-enhanced EUS, 그리고 낭액검

사의 분자분석 등과 같은 검사가 췌장낭성병변의 진단을 위해 사용되지만 현재까지 어떠한 하나의 검사도 감별에 절대적이지 않음을 명심하고 환자의 증상에 귀 기울이고 좋은 관계를 형성하여 적절한 추적 검사를 시행하고 치료 결정을 내리는 것이 매우 중요하다.

REFERENCES

- Kim S-H, Lee S-O. Asymptomatic pancreatic cyst - Observation or resection : EUS and Fine Needle Aspiration. *Korean J Gastroenterol* 2015;66 (suppl.7):87-93.
- 김성훈. 우연히 발견된 췌장 낭종: 고위험군 선별 전략. *대한내과학회 추계학술발표논문집* 2018;2018:188-94.
- Elta GH, Enestvedt BK, Sauer BG, Lennon AM. ACG clinical guideline: diagnosis and management of pancreatic cysts. *American Journal of Gastroenterology* 2018;113:464-79.
- Seo DW. The usefulness of endoscopic ultrasonography for the diagnosis and treatment of pancreatic cystic tumor. *The Korean Journal of Medicine* 2010;78:289-94.
- Pancreas ESGoCTot. European evidence-based guidelines on pancreatic cystic neoplasms. *Gut* 2018;67:789-804.
- 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 : official journal of the International Association of Pancreatology* 2012;12:183-97.
- Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology : official journal of the International Association of Pancreatology* 2017;17:738-53.
- Lee S-O, Kim SH. Differential Diagnosis: What are the Indications and Roles of EUS & Cyst Fluid Analysis? *Clin Endosc* 2011;43 (suppl 1):129-35.
- Brugge WR, Lauwers GY, Sahani D, Fernandez-del Castillo C, Warshaw AL. Cystic neoplasms of the pancreas. *N Engl J Med* 2004;351:1218-26.
- 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 : official journal of the International Association of Pancreatology* 2006;6:17-32.
- Megibow AJ, Baker ME, Gore RM, Taylor A. The incidental pancreatic cyst. *Radiologic clinics of North America* 2011;49:349-59.
- Pitman MB, Lewandrowski K, Shen J, Sahani D, Brugge W, Fernandez-del Castillo C. Pancreatic cysts: preoperative diagnosis and clinical management. *Cancer Cytopathol* 2010;118:1-13.
- Stelow EB, Stanley MW, Bardales RH, et al. Intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas. The findings and limitations of cytologic samples obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Am J Clin Pathol* 2003;120:398-404.
- Ahmad NA, Kochman ML, Lewis JD, Ginsberg GG. Can EUS alone differentiate between malignant and benign cystic lesions of the pancreas? *The American journal of gastroenterology* 2001;96:3295-300.
- de Jong K, Poley JW, van Hooft JE, Visser M, Bruno MJ, Fockens P. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic cystic lesions provides inadequate material for cytology and laboratory analysis: initial results from a prospective study. *Endoscopy* 2011;43:585-90.
- Palazzo L, O'Toole D. Endoscopic ultrasound in cystic pancreatic lesions: operator training needs to be improved, EUS-guided sampling should be standardized, and decision-making should be multidisciplinary and evidence-based. *Endoscopy* 2011;43:557-9.
- de Jong K, Verlaan T, Dijkgraaf MG, et al. Interobserver agreement for endosonography in the diagnosis of pancreatic cysts. *Endoscopy* 2011;43:579-84.
- Oh HC, Kim MH, Hwang CY, et al. Cystic lesions of the pancreas: challenging issues in clinical practice. *The American journal of gastroenterology* 2008;103:229-39; quiz 8, 40.
- Sahai AV, Chua TS, Paquin S, Garipey G. Analysis of variables associated with surgery versus observation in patients with pancreatic cystic lesions referred for endoscopic ultrasound. *Endoscopy* 2011;43:591-5.
- Robert H H, Paul F, Shyam V. *Endoscopic ultrasonography*. 2nd ed: Philadelphia : Elsevier Saunders; 2011.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: a report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004;126:1330-6.
- 김은영. 췌장 낭성병변의 감별진단: EUS-FNA. *대한소화기내시경학회지* 2007;35:308-13.
- Correa-Gallego C, Warshaw AL, Fernandez-del Castillo C. Fluid CEA in IPMNs: A useful test or the flip of a coin? *The American journal of gastroenterology* 2009;104:796-7.
- van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: a pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005;62:383-9.