

다기관 분석을 통한 한국에서의 췌관내 유두상 점액종의 임상적 고찰 및 악성 판단 지표의 제안

¹서울대학교, ²울산대학교, ³성균관대학교, ⁴전북대학교, ⁵연세대학교, ⁶고려대학교,
⁷한양대학교, ⁸경북대학교, ⁹경상대학교, ¹⁰계명대학교, ¹¹국립의료원, ¹²대구가톨릭대학교,
¹³대구파티마병원, ¹⁴동아대학교, ¹⁵부산대학교, ¹⁶순천향대학교, ¹⁷인제대학교, ¹⁸아주대학교,
¹⁹영남대학교, ²⁰원광대학교, ²¹원자력병원, ²²이화여자대학교, ²³인하대학교, ²⁴일산병원,
²⁵전남대학교, ²⁶충북대학교, ²⁷청주성모병원, ²⁸한림대학교 외과학교실

장진영¹ · 김선희¹ · 안영준¹ · 윤유석¹ · 이건욱¹ · 이영주² · 김송철² · 김기훈² ·
한덕중² · 김용일³ · 최성호³ · 조백환⁴ · 유희철⁴ · 김병로⁵ · 윤동섭⁵ · 이우정⁵ ·
이경범⁶ · 김영철⁶ · 이광수⁷ · 이경근⁷ · 윤영국⁸ · 홍순찬⁹ · 강구정¹⁰ · 임태진¹⁰ ·
최경우¹¹ · 유용운¹² · 박종훈¹³ · 김영훈¹⁴ · 심문섭¹⁵ · 김형철¹⁶ · 김창호¹⁶ · 채만규¹⁶ ·
김홍용¹⁷ · 최영길¹⁷ · 김옥환¹⁸ · 김명욱¹⁸ · 김흥진¹⁹ · 채권묵²⁰ · 최동욱²¹ · 김상범²¹ ·
한호성²² · 안승익²³ · 권국환²⁴ · 조철균²⁵ · 김현중²⁵ · 최재운²⁶ · 이종률²⁷ · 김주섭²⁸ · 박용현¹

Analysis of Clinical Features and Factors Predictive of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Tumor of the Pancreas: Multi-center Analysis in Korea

²¹Korea Cancer Center Hospital, ²²Ewha Women University, ²³Inha
University, ²⁴National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital,
²⁵Chonnam National University, ²⁶Chungbuk National University,
²⁷Cheonju St. Mary's Hospital, ²⁸Hallym University

Jin-Young Jang¹, Sun-Whe Kim¹, Young Joon Ahn¹,
Yoo-Seok Yoon¹, Kuhn Uk Lee¹, Young Joo Lee², Song Chul
Kim², Gee Hun Kim², Duck Jong Han², Yong Il Kim³, Seong
Ho Choi³, Baik Hwan Cho⁴, Hee Chul Yu⁴, Byong Ro Kim⁵,
Dong Sup Yoon⁵, Woo Jung Lee⁵, Kyung Bum Lee⁶, Young
Chul Kim⁶, Kwang Soo Lee⁷, Kyeong Geun Lee⁷, Young
Kook Yun⁸, Soon Chan Hong⁹, Koo Jeong Kang¹⁰, Tae Jin
Lim¹⁰, Kyong Woo Choi¹¹, Yong Oon Yoo¹², Jong Hun Park¹³,
Young Hoon Kim¹⁴, Mun Sup Sim¹⁵, Hyung Chul Kim¹⁶,
Chang Ho Kim¹⁶, Man Kyu Chae¹⁶, Hong Yong Kim¹⁷, Young
Gil Choi¹⁷, Wook Hwan Kim¹⁸, Myung-Wook Kim¹⁸, Hong Jin
Kim¹⁹, Kwon Mook Chae²⁰, Dong Wook Choi²¹, Sang Beom
Kim²¹, Ho Seong Han²², Seung Ik Ahn²³, Kuk Hwan Kwon²⁴,
Chul Gyun Jo²⁵, Hyun Jong Kim²⁵, Jae Woon Choi²⁶, Jong
Riul Lee²⁷, Joo Seop Kim²⁸ and Yong-Hyun Park¹

Department of Surgery, ¹Seoul National University, ²Ulsan Univer-
sity, ³Sungkyunkwan University, ⁴Chonbuk National University,
⁵Yonsei University, ⁶Korea University, ⁷Hanyang University, ⁸Kyung-
pook National University, ⁹Gyongsang National University, ¹⁰Kei-
myung University, ¹¹National Medical Center, ¹²Catholic University of
Daegu, ¹³Daegu Fatima Hospital, ¹⁴Dong-A University, ¹⁵Pusan
National University, ¹⁶Soonchunhyang University, ¹⁷Inje University,
¹⁸Ajou University, ¹⁹Yeungnam University, ²⁰Wonkwang University,

Background/Aims: Despite of increasing numbers of reports
on intraductal papillary mucinous tumor (IPMT), there is still
difficulty in its' diagnosis, treatment and prediction of prognos-
sis. The purpose of this multicenter study was to evaluate
the clinico-pathological features of IPMT in Korea and suggest
the prediction criteria of malignancy in IPMT.

Methods: We retrospectively reviewed the clinico-pathological
data of 208 patients who underwent operations with IPMT
between 1993 and 2002 at 28 institutes in Korea.

Results: Of the 208 patients with a mean age of 60.5 ± 9.7
years, 147 were men and 61 were women. 124 patients
underwent pancreatoduodenectomy, 42 distal pancreatectom-
y, 17 total pancreatectomy, 25 limited pancreas resection.
Benign cases were 128 (adenoma (n=62), borderline (n=66))
and malignant cases were 80 (non-invasive (n=29), invasive
(n=51)). A significant difference in 5-year survival was
observed between benign and malignant group (92.6% vs.
65.3%; $p=0.006$). Of the 6 factors (age, location, duct dilata-
tion, tumor appearance, main duct type, and tumor size) that
showed the statistical difference in univariate analysis
between benign and malignant group, we found three
significant factors (tumor appearance ($p=0.009$), tumor size
($p=0.023$), and dilated duct size ($p=0.010$)) by multivariate
analysis.

Conclusion: Although overall prognosis of IPMT is superior to ordinary pancreatic cancer, more curative surgery is recommended in malignant IPMT. Tumor appearance (papillary), tumor size (≥ 30 mm) and dilated duct size (≥ 12 mm) can be used as preoperative indicators of malignancy in IPMT. (Korean J HBP Surg 2003;7:1-11)

Key Words: Intraductal papillary mucinous tumor, IPMT, Malignancy prediction

중심 단어: 췌관내 유두상 점액종, 악성 예측 인자

서 론

1982년 일본의 Ohhashi 등이 처음 보고한 intraductal papillary mucinous tumor (이하 IPMT)는 췌관내 유두상 종양의 증식과 점액의 과다 분비로 인한 췌관의 확장을 특징으로 하는 종양으로 그동안은 mucinous ductal ectasia, mu hyper secreting tumor, intraductal mucin hyper secreting plasm, duct ectatic cystadenoma or cystadenocarcinoma, ductal papillary mucinous neoplasm 등이 여러 가지 병명으로 불렸었다. IPMT는 췌장 관선암의 전구 병변이라는 보고도 있으나, 1996년 WHO의 제안에 의해 통상의 췌암이나 점액성 낭성 종양과 구별되는 하나의 질병으로 병명이 통일되고 그로 인해 종양이 가지고 있는 여러 가지 특징적인 병리학적, 임상적인 소견으로 국내에서도 관심을 끌게 되었다.¹⁾

일반적으로 췌장의 IPMT는 전형적인 췌장 관선암에 비해 성장이 느리고 전이가 적어서 외과적 수술 후 예후가 좋은 것으로 알려져 있고, 양성으로 생각되는 경우에는 외과적 절제를 시행하지 않고 관찰을 할 수도 있는 것으로 보고되고 있다.^{2,3)}

최근 들어 IPMT에 대한 보고들이 주로 일본과 미국, 유럽 등의 일부 나라에서 보고되고 있기는 하지만 아직도 많은 증례를 관찰하기는 힘들고, 따라서 이 질환의 치료시기 결정 및 수술의 방법 등 IPMT의 진단 및 치료와 관련되어 많은 논란이 있는 실정이다.

따라서 본 논문은 현재 국내에서 매우 국한적으로 보고되고 있는 IPMT의 현황을 전국적으로 조사하고 이 자료를 통해 국내 IPMT에 대한 구체적인 임상적, 병리적 특성에 대한 고찰을 목적으로 시행되었다.⁴⁻⁶⁾

대상 및 방법

본 공동연구는 IPMT에 대한 연구에 동의한 한국간담췌외과학회 회원으로부터 2002년 5월부터 10월에 걸쳐서 송부된 자료를 기초하여 후향적인 분석을 시행하였다. 실제로 간담췌외과 영역에서 전국적인 규모로 시행되는 연구로는 처음이고, IPMT라는 질환 자체에 대한 용어와 임상적 병리적 진단 및 치료가 병원마다 표준화되어 있지 않은 부분이 많기 때문에 가급적 프로토콜은 통계적 분석이 가능하도록 비교적 표준화된 부분에 대한 조사를 시행하였다.

총 28개 병원(자병원이 있는 경우에는 한 개의 대학으로 처리)에서 275명의 증례를 보내왔는데 이 중 27예는 진단명이 IPMT보기 어려운 경우($n=12$)나 분석이 불가능할 정도로 기록이 부실($n=15$)하여 연구 대상에서 제외하였다. 상기 이유로 제외된 경우를 제외하고 248명의 환자 중 40명은 수술을 시행 받지 않고 내과적 치료 또는 관찰만 시행한 경우로 이 경우에는 정확한 조직학적 검사가 이루어지지 않고 대부분이 생존결과가 첨부되지 않아 본 연구에서는 제외하였다. 따라서 본 연구는 수술을 시행 받고 조직진단을 명확히 받은 208명의 환자들을 대상으로 하였다. 조직학적인 분류는 WHO 분류에 의한 기준을 사용하였고, 일반적인 임상병리학적인 인자 및 생존결과 및 재발에 관한 분석을 시행하였고, 마지막으로 종양의 악성도를 예측할 수 있는 임상적인 인자에 대한 분석을 시행하였다. 통계적 처리를 위해 각종 인자들의 비교에는 student t-test, chi-square test 및 오차분석을 시행하였고, 생존분석에는 Kaplan-Meier method 및 log-rank test를 시행하였고, 다변량 분석에는 Cox proportional hazards regression model을 시행하였다. P-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 연도별 증례수 및 시행 수술

Fig. 1은 IPMT에 대한 수술건수를 나타낸 것으로 그림에서 보는 바와 같이 증례수가 매년 증가함을 알 수 있어 시기적으로 WHO에 의한 질환의 정립 이전에는 전국적으로 10예 미만의 수술건수를 보였으나 최근에는 매년 40예 이상의 수술(2002년도는 상반기 증례만 포함됨)이 IPMT로 인해 시행되고 있음을 알 수 있었다.

실제로 시행된 수술의 종류는 Table 1과 같다. 유문보존술식을 포함한 췌십이지장 절제술이 124예로 가장 많이 시행되었는데, 이것은 IPMT가 췌장의 두부에 많이 발생하는 특성과 관련된 것으로 생각된다. 특징적으로는 IPMT가 전형적인 췌관암에 비해 비교적 좋은 예후를 가지는 것으로 알려져 있기 때문에 췌십이지장 절제술보다 기능 보존적인 술식이 많이 시행되었는데 Duodenum preserving resection the head of the pancreas (DPRHP)이 7예, segmental (me pancreatectomy 7예, pancreas head resection with segm duodenectomy (PHRSD) 1예 등과 같은 보존 술식이 최근

어 특히 많이 시행되었다. 췌아전절제술을 포함한 췌미부

따라 주췌관형과 부췌관형으로 구분했을 때, 주췌관형은

Table 1. Pathological diagnosis and operation

Operation*	Diagnosis				Number
	Adenoma	Borderline	Non-invasive	Invasive	
Whipple	22	11	4	17	54
PPPD	16	25	16	13	70
Distal pancreatectomy	8	15	7	12	42
DPRHF 3	3		1	7	
Median pancreatectomy	6	1			7
Total pancreatectomy		7	2	8	17
Enucleation	6	2			8
PHRSD		1			1
Cystojejunostomy	1	1			2

*PPPD = pylorus preserving pancreatoduodenectomy; DPRHF = duodenum-preserving resection of the head of the pancreas
pancreas head resection with segmental duodenectomy

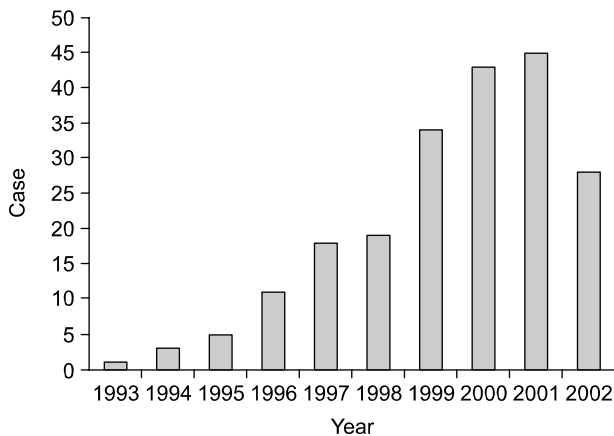


Fig. 1. Annual number of cases with intraductal papillary mucinous tumors (IPMT).

절제술은 42예에서 시행되었고, 췌전절제술은 17예에서 시행되었다.

2. 국내 IPMT 환자의 일반적인 임상, 병리적 특성 (Table 2)

대상환자(n=208)의 평균연령은 60.5세(30~81세)였고, 남녀비는 2.4 : 1로 남자에서 많이 발생하여 국외의 보고들과 발생연령 및 남녀비는 비슷한 양상을 보였다.

종양의 발생위치는 췌두부가 61.1%로 가장 많았고, 체부 및 미부에 생긴 경우가 28.8% 정도를 차지하였고, 췌장에 전체적으로 발생한 경우가 10.1%였다.

대상환자의 72.6%에서는 주췌관의 확장을 보였고, 부췌관의 확장을 보였던 경우도 65.3%였다. 종양의 발생위치에

Table 2. Clinico-pathological characteristics of patients with (n=208)

Age		60.5±9.7 (30~81)
Sex (M : F)		147 : 61 (2.4 : 1)
Location	Head	127 (61.1%)
	Body & tail	60 (28.8%)
	Diffuse	21 (10.1%)
Mucin	(-)	70 (33.7%)
	(+)	139 (66.3%)
Main duct dilatation	(-)	57 (27.4%)
	(+)	151 (72.6%)
Branch duct dilatation	(-)	72 (34.6%)
	(+)	136 (65.4%)
Pathology	Adenoma	62 (29.8%)
	Borderline	66 (31.7%)
	Noninvasive	29 (13.9%)
	Invasive	51 (24.5%)
Tumor size (mm)		32.1±22.8
Lymph node metastasis	(-)	178 (96.2%)
	(+)	8 (3.8%)
Ductal type	Main duct type	111 (53.4%)
	Branch duct type	79 (38.0%)
	Combined type	17 (8.2%)
Resection margin	(+)	27 (13.0%)
Tumor appearance	Papillary	112 (53.8%)
	Ductectatic	88 (42.3%)

111명(53.4%)이었고, 분지췌관형은 79명(38.0%), 복합형은 17명(8.2%)을 차지하였다. 병리학적인 검사결과를 양성으로 분류할 수 있는 adenoma와 borderline malignancy가 각

각 62명(29.8%)과 66 (31.7%)이었고, 악성으로 분류되는 중 1 mm, 가장 큰 것은 130 mm였다.

Table 3. Clinico-pathological characteristics of patients with lymph node metastasis

Sex	Age	Location	Main duct dilation	Size of duct	Tumor size	Pathology	Op [†]	Surv [‡] /no.	Recurrence duration/location
M	60	Head	+	30	13	Inv.*	2	A/29	5/seeding
F	58	Head	-		40	Inv.	1	D/3	2/local
M	57	Body & tail	+	8	17	Inv.	3	D/13	8/liver
M	62	Head	+	12	35	Inv.	2	D/50	41/local
M	68	Diffuse	-		20	Inv.	4	D/8	3/seeding
M	60	Diffuse	+	11	50	Inv.	4	D/19	18/liver
M	66	Body & tail	+	5	20	Inv.	3	A/10	
M	81	Head	+	10	60	Inv.	4	A/2	

*Inv. = invasive. [†]Op: 1 = whipple; 2 = PPPD; 3 = distal pancreatectomy; 4 = total pancreatectomy. [‡]Survival: A = alive;

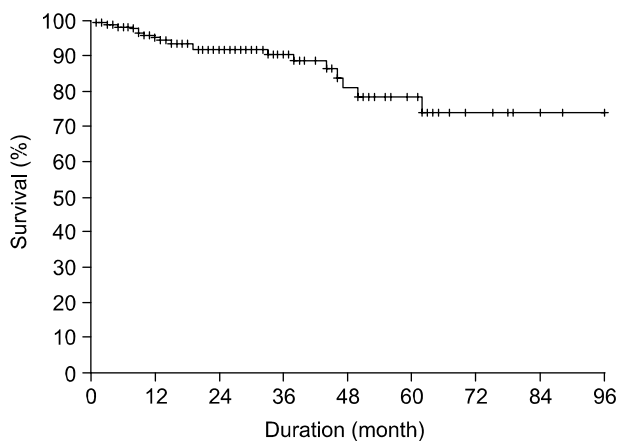


Fig. 2. Survival curve of the patients with IPMT.

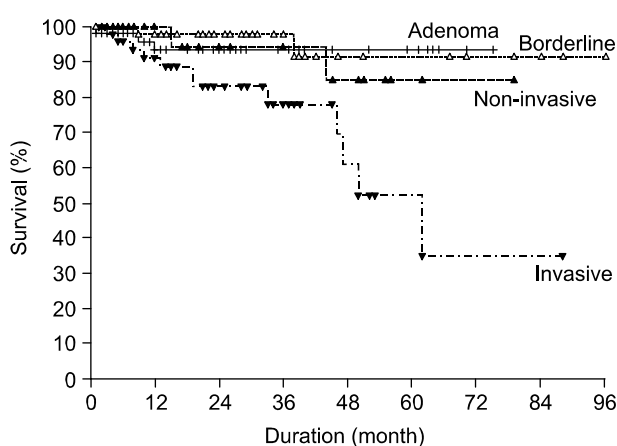


Fig. 3. Survival curve according to the pathological diagnosis

양은 모두 80명(38.5%)으로 그중 invasive형이 51명으로 24.5%였다.

평균적인 종양의 크기는 32.1 mm였고, 가장 작은 것은

환자들의 8예에서 림프절 전이가 발견되어 3.8%를 차지하였고, 수술 후 절제연에 종양이 남은 경우는 27예로 13.0%였다. 종양의 외형에 따라서는 췌관내에 mural nodule을 보인면서 자라는 'papillary type'이 53.8%였고, 췌관의 확장만 주로 보이는 'ductectatic type'이 42.3%였다.⁷⁾

IPMT로 진단받은 환자 중 11명에서는 진단 전후로 동반된 암의 발생이 있었는데 대장암 3예, 위암 3예, 간암 2예, 림프종 1예, 췌선암 동반예가 2예 있었다.

3. 림프절 전이가 있는 경우의 임상병리학적 특성

림프절 전이가 있던 경우를 좀더 자세히 살펴보면 Table 3과 같이 8예 모두 조직진단이 invasive carcinoma로(8/[15.7%]) 종양의 크기가 크고 주췌관 확장이 있는 경우가 많았으나 그렇지 않은 경우에서도 림프절 전이가 있는 경우가 있었고, 림프절 전이가 있는 경우는 추적 기간이 적은 경우를 제외하고는 대부분이 재발로 인하여 사망하였다. 따라서 IPMT라 하더라도 림프절 전이가 있는 경우는 췌관 선암과 같이 매우 침습적인 종양의 특징을 나타낸다고 생각된다.

4. IPMT 환자의 생존 분석

대상 IPMT 환자 전체에서의(n=208) 평균 추적 관찰 기간은 25.2개월(1~96개월)이었고, 이들의 생존율을 Kaplan Meier 방법을 이용하여 분석하였을 때 Fig. 2와 같이 1, 3, 5년 누적 생존율은 각각 95.2%, 90.6%, 78.5%로 조사되었다.

생존 분석을 조직진단에 따라 나누어 살펴보면(Fig. 3) adenoma, borderline, non-invasive, invasive에서의 5년 생존율은 각각 93.5%, 91.4%, 84.7%, 52.1%로 유의한 차이를 보였다(p=0.003). adenoma의 경우에 초기에 사망한 환자가 3명 있었는데 이들은 모두 IPMT와는 관련 없이 심근경색, 폐렴, 간경변으로 인한 소화기관 출혈로 각각 2, 9, 12개월에 사망하였고, borderline의 경우에는 2명의 사망자 중에 한 명의

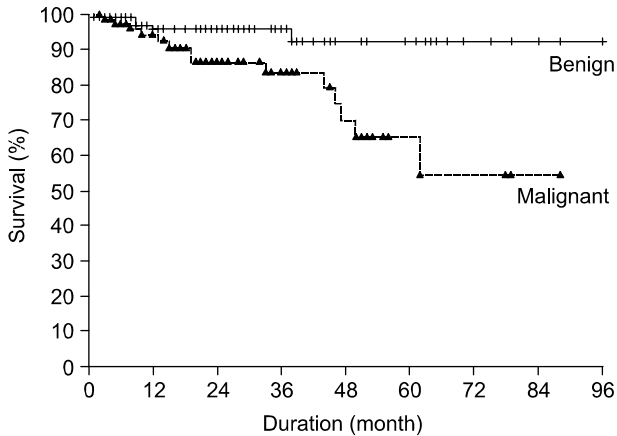


Fig. 4. Difference of survival rate between benign and malignant lesions.

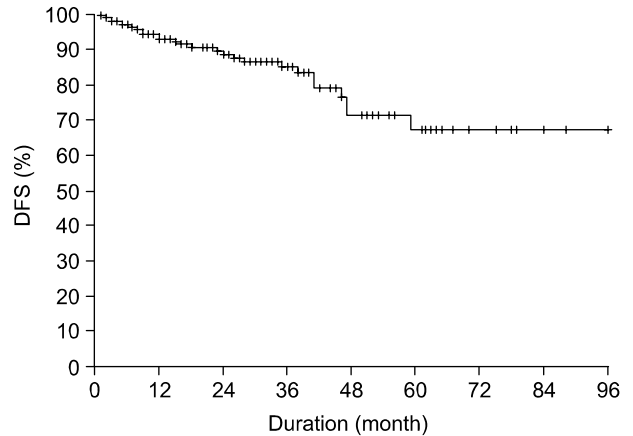


Fig. 6. Disease free survival (DFS) curve of the patients with IPMT.

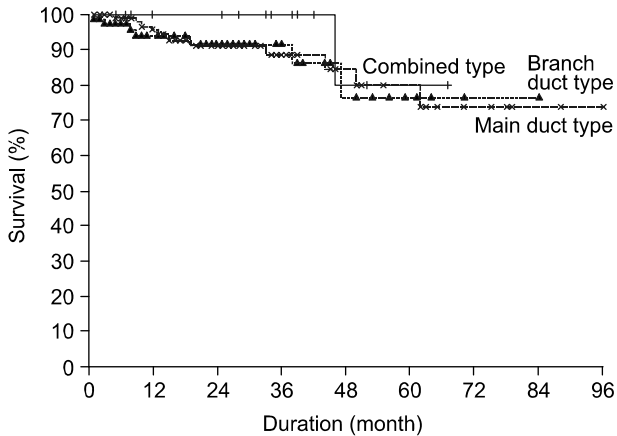


Fig. 5. Survival curve according to the ductal type of IP

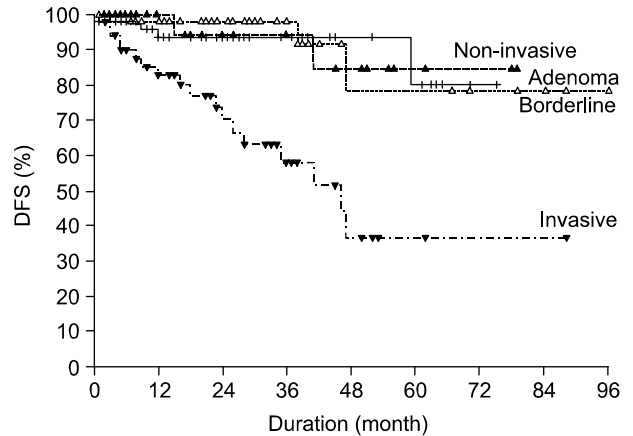


Fig. 7. Disease free survival curve according to the pathologic diagnosis.

환자에서 수술 후 7개월째 복막전이 발견되어 9개월에 사망하였다. 따라서 IPMT 중 양성으로 생각되는 adenoma와 borderline의 병리학적 진단을 받은 경우에는 수술적 절제만 이루어진다면 대개의 경우 장기 생존이 가능하다고 생각된다.

위의 결과를 양성으로 생각되는 adenoma와 borderline으로 묶고, 악성인 non-invasive, invasive를 묶어서 분석하였을 경우(Fig. 4), 5년 생존율이 양성인 경우 92.6%, 악성인 경우 65.3%로 의미있는 차이를 보였다($p=0.006$).

한편 주로 일본 등에서 종양의 예후와 관련된다고 주장되는 종양 췌관형에 따라 생존 분석을 시행하였을 때(Fig. 5), 주췌관형, 분지췌관형, 복합형의 5년 생존율은 각각 79.8%, 76.5%, 80.0%로 차이를 보이지 않았다($p=0.728$).

5. IPMT 환자의 수술 후 재발 분석

종양의 재발 여부에 따라 무병 생존율을 확인하였는데, 1,

3, 5년 무병 생존율이 각각 93.0%, 85.0%, 67.2%였다(Fig. 6).

종양의 조직진단에 따라 무병 생존율을 살펴보면 Fig. 7과 같이 invasive carcinoma의 경우에 나머지에 비해 종양의 재발이 많이 일어남을 알 수 있어, 5년 무병 생존율은 adenoma, borderline, non-invasive, invasive가 각각 80.1%, 78.47%, 36.9%로 invasive IPMT의 경우에는 5년 누적 생존율인 52.1%와 비교하였을 때, 5년 무병생존율이 36.9%로 장기 생존한 경우에도 재발한 경우가 많음을 알 수 있었다.

추적 관찰기간 중 재발한 환자를 살펴보면 간전이 가장 많아서 5명이었고, 그 외 국소전이 3, 복막파종 3, 폐전이 3, 주위 림프절 전이 2, 국소재발과 간전이 2, 간전이 및 복막파종 1, 전신 림프절 전이 2예가 있었다.

6. 절제연 종양 침범에 대한 분석 및 췌전절제술의 유용성

대상 환자 중 절제연에 종양이 있었던 경우는 모두 26명

으로 14.1% (bypass 2예 제외)였다.

이들의 임상, 병리학적 특성은 Table 4와 같다.

이들에서의 5년 생존율은 72%였고, 원발 종양의 양, 악성에 따라 분석하였을 때는 Fig. 8과 같은 생존 분석 곡선을 얻을 수 있었다.

양성과 악성에서는 5년 생존율은 각각 100%와 55.6%였으나 숫자가 적어 통계적인 의미는 발견할 수 없었다 ($p=0.248$).

실제로 재발이 명확히 확인된 경우는 2예가 있었는데 이들의 임상 병리학적 특징은 Table 5와 같았다.

Table 4. Characteristics of the patients with resection margin (n=26)

Age		60.1±7.2 (44~78)
Sex (M : F)		19 : 8
Location	Head	14
	Body & tail	10
	Diffuse	2
Mucin	(-)	11
	(+)	15
Main duct dilatation	(-)	6
	(+)	20
Branch duct dilation	(-)	12
	(+)	14
Pathology	Adenoma	7
	Borderline	10
	Non-invasive	2
	Invasive	7
Operation	Whipple	7
	PPPD	9
	Distal pancreatectomy	8
	DPRHP	1
	Median pancreatectomy	1
Size (mm)		38.5±31.0
Tumor appearance	Papillary	12
	Ductectatic	14
Lymph node metastasis	(-)	26
	(+)	0
Ductal type	Main duct type	12
	Branch duct type	8
	Combined type	6

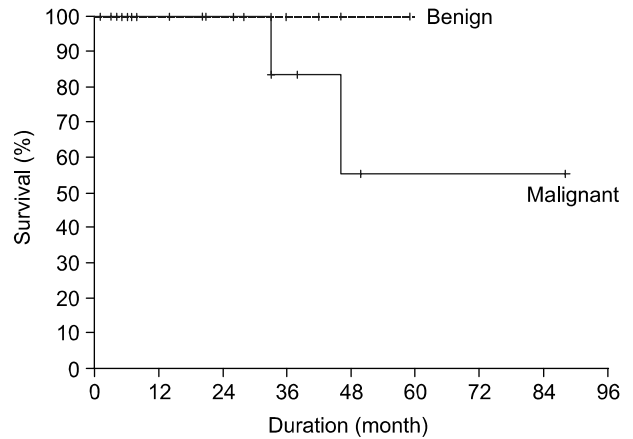


Fig. 8. Survival curve of the patients with the tumor involving resection margin.

Table 6. Characteristics of the patients underwent total pancreatectomy

Age		63.9±9.8 (37~81)
Sex (M : F)		9 : 8
Location	Head	1
	Body & tail	4
	Diffuse	12
Mucin	(-)	4
	(+)	13
Main duct dilatation	(-)	2
	(+)	15
Branch duct dilation	(-)	6
	(+)	11
Pathology	Adenoma	0
	Borderline	7
	Noninvasive	2
	Invasive	8
Tumor size (mm)		54.1±38.1
Tumor appearance	Papillary	8
	Ductectatic	9
Lymph node metastasis	(-)	14
	(+)	3
Ductal type	Main duct type	14
	Branch duct type	2
	Combined type	1

Table 5. Recurrence in the patient with resection margin (+)

Age	Sex	Location	Duct size	Tumor size	Pathology	Op*	Survival /duration (mo)	Recurrence period/location
M	64	Head	31	22	Invasive	PD	Dead/33	28/liver, loc
M	56	Body & tail	17	40	Adenoma	Distal	Alive/59	56/local

*PD = pancreatoduodenectomy; Distal = distal pancreatectomy

본 연구에서는 모두 16명의 환자에서 췌전절제술이 시행되었는데, 이들의 임상, 병리적인 특징은 Table 6과 같다.

다른 수술을 시행받은 환자군에 비해서는 전반적으로 췌관의 미만성 침윤이 있는 경우가 많았고, 종양의 크기도 크며, 병리학적 소견에서도 invasive carcinoma가 전체의 50를 차지하였고, 림프절 전이가 있었던 경우도 3예나 되었다.

췌전절제술을 시행받은 환자에서의 5년 생존율은 85.2%였다. 환자군의 특성상 상당히 진행된 경우나 조직학적으로 invasive형이 많은 데도 불구하고 나쁘지 않은 생존율을 보였다.

7. 종양의 양, 악성을 구별 짓는 임상, 병리적 특성 분석

IPMT를 임상적으로 양성과 악성으로 구별할 수 있는 guideline을 제시하기 위해 환자들을 양성군(adenoma와 bo

derline)과 악성군(carcinoma; non-invasive or invasive)으로 나누어 각 인자들과 병리학적 연관성을 분석하였다. Table 7과 같이 연령, 성별, 위치, 점액분비, 주췌관 확장, 부췌관 확장, 부췌관 확장 타입, 종양 외형, 종양 췌관형, 종양의 크기, 췌관 확장의 크기에 대한 비교 분석을 시행하였을 때 연령, 위치, 주췌관 확장, 종양 외형, 종양 췌관형, 종양 크기, 췌관 확장 크기에서 유의한 차이가 있었다.

이들 변수를 대상으로 다변량 분석을 시행하였을 때 Table 8과 같이 종양의 외형과 크기, 주췌관의 확장 크기가 IPMT의 양성과 악성을 구별 짓는 인자로 나타났다.

따라서 상기의 세 인자를 이용하여 임상적인 진단 기준을 설정하기 위해 연속변수인 종양 크기와 주췌관 확장 크기에 대하여 95% 신뢰구간 내의 오차 분석을 시행하였다 (Fig. 9, 10).

상기의 분석 결과 종양 크기를 30 mm, 주췌관 확장 크기를 12 mm를 기준으로 하여 종양의 외형과 함께 양성과 악성을 판별하는 기준으로 삼고, 실제로 이 기준에 따른 양, 악성을 조사한 결과 Table 9와 같은 결과를 얻었다.

Table 7. Malignancy determining factors in univariate an

Factors	Benign (n=128)	Malignant (n=80)	p-value
Age (year)	59.4±9.8	62.3±9.4	0.042
Sex			
M	91	56	0.066
F	37	24	
Location			
Head	79	48	0.048
Body & tail	41	19	
Diffuse	8	13	
Mucin			
+	83	55	0.445
-	44	23	
Main duct dilatation			
+	79	71	<0.001
-	49	9	
Branch duct dilatation			
+	88	48	0.197
-	40	32	
Branch duct type			
Cystic dilatation	64	35	0.952
Cluster of small cyst	25	14	
Tumor appearance			
Papillary	58	54	0.003
Ductectatic	64	24	
Ductal type			
Main duct type	60	51	0.015
Branch duct type	59	20	
Combined type	9	8	
Tumor size	26.8±18.4	40.6±26.4	<0.001
Main duct size	10.3±6.1	15.1±9.8	0.001

Table 8. Malignancy determining factors in multivariate a

Factors	Hazard ratio	p-value
Age	0.898	0.343
Location	0.019	0.890
Main duct dilatation	1.096	0.297
Tumor appearance	6.753	0.009
Ductal type	0.003	0.953
Tumor size	5.142	0.023
Duct dilatation size	6.715	0.010

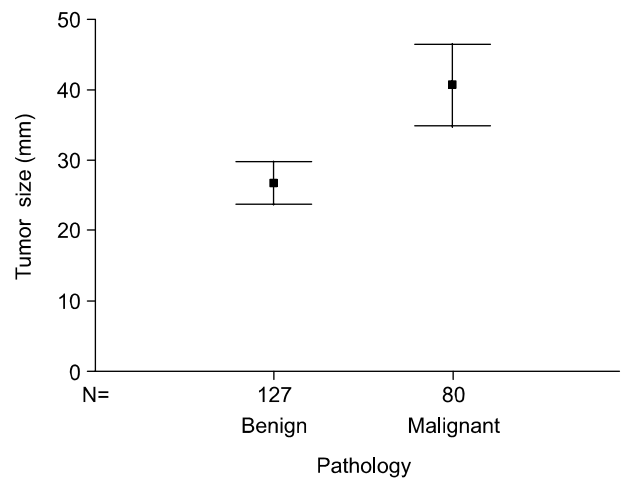


Fig. 9. Difference of tumor size (95% CI) between benign malignant lesions.

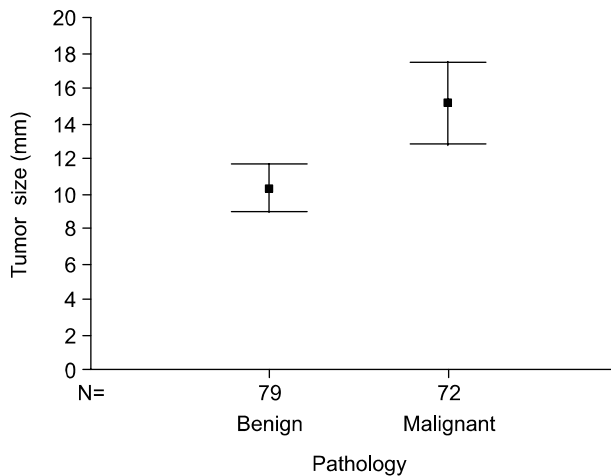


Fig. 10. Difference of duct size (95% CI) between benign malignant lesions.

Table 9. Malignancy prediction according to the clinical characteristics

Agreement on criteria*	Benign (n=121)	Malignant (n=78)	Su
None	32	4	36
One of three	49	19	68
Two of three	38	35	73
All	2	20	22

*Criteria. (1) tumor appearance (papillary); (2) tumor size mm); (3) dilated duct size (=12 mm)

- 1) 종양의형: papillary
- 2) 종양크기: 30 mm 이상
- 3) 주췌관 확장 크기: 12 mm 이상

조건의 충족도에 따라 모두 아닌 경우부터 세 가지 조건을 모두 만족하는 경우까지 각각의 악성 예측률은 11.1%, 27.9%, 47.9%, 90.9%로 통계적으로 유의한 결과를 얻었다($p < 0.001$).

고 찰

IPMT는 전형적인 췌관선암이나 다른 췌장의 낭성종양에 비해 특징적인 방사선학적, 병리학적 소견을 갖는 질환으로 다량의 점액분비에 의한 주췌관의 미만성 확장, 유두 개구부의 확장과 개구부를 통한 점액분비의 내시경적 관찰, 부췌관의 낭성 확장을 보이고 조직학적으로는 췌관 내 점액을 분비하는 세포들의 유두상 성장을 그것으로 한다.¹⁻³⁾

일반적으로 IPMT는 전형적인 췌관선암의 1/30 정도의 빈도로 발생하는 종양으로 알려져 있으나, 이 종양이 임상적

으로 관심을 주목시키고 있는 것은 상기 열거한 임상 병리적 특성 외에 대부분의 경우 수술적 절제가 가능하고, 또한 수술 후에는 예후가 매우 좋은 것으로 알려져 있기 때문이다.⁸⁾

또한 종양의 병리학적 특성상 정상 상피세포로부터 용종성 과형성, 이형성을 거쳐 상피내암, 침윤성 종양으로 발전하는 adenoma-carcinoma sequence를 뒷받침하는 종양으로 생각되어 발암기전의 연구에도 매우 중요한 역할을 할 것으로 생각되기 때문이다.^{9,10)}

IPMT는 질환의 정의상 양성질환부터 침습을 포함한 악성까지 다양한 스펙트럼을 가진 질환으로 보고마다 차이는 있지만 악성으로 생각되는 invasive 또는 non-invasive 종양이 50~72% 정도로 알려져 있다.

몇 년 전까지만 해도 IPMT의 수술 후 결과에 대한 보고를 살펴보면 양성형태뿐만 아니라 악성형의 IPMT에서도 수술 후 매우 양호한 결과를 보인다는 것이 대부분이었으나 최근 들어 증례가 증가하고 관찰기간이 늘어남에 따라 IPMT에 대해서도 특히 악성인 경우는 전형적인 췌장선암에 필적할 정도의 나쁜 예후를 보고한 경우가 늘고 있다. 실제로 Chiari 등은 invasive carcinoma의 경우 5년 생존율 36%, 비침습성 종양의 경우 88%로 보고하였는데,¹¹⁾ 본 연구에서는 상대적으로 관찰 기간이 짧음에도 불구하고 invasive 형태일 경우 5년 생존율이 52.1%로 non-invasive IPMT와 그 외 양성으로 생각되는 borderline malignancy adenoma들의 생존율인 84.7%, 91.4%, 93.5%보다 현저히 생존율이 저하됨을 알 수 있었다. 따라서 IPMT 중 invasive 형태의 종양은 췌장선암에 준하는 수술의 원칙을 가지고 임해야 할 것으로 생각된다.

이와 같이 IPMT는 종양의 유두상 성장과 함께 췌관의 확장을 특징으로 하는 종양이나, adenoma부터 invasive carcinoma까지의 다양한 스펙트럼의 종양을 포함하고 있는 진단명으로 양성인 경우에 환자의 상태에 따라서는 경과 관찰이 가능한 경우도 있지만 악성인 경우에는 예후가 나쁘다는 보고가 많아 일반적으로 하나의 치료원칙으로 IPMT라는 질환을 다루기에는 어려운 점이 많다. 특히 invasive carcinoma의 경우에는 본 연구에서 보는 바와 같이 림프절 전이를 비롯하여 수술 후의 재발 등이 많은 점에서 췌관선암에 준하는 치료를 하여야 할 것으로 생각되는 바 내시경 및 방사선학적 검사상 IPMT가 의심되는 경우에 치료의 시기 및 치료 방침을 결정하기 위해서는 종양의 양성과 악성을 어느 정도 구별할 수 있는 지표가 결정되어야 한다.

물론 수술 전에 가장 정확히 감별진단이 가능한 것은 직시하 생검이겠지만, 아직까지는 췌관내시경을 이용하더라도 생검이 용이하지 않은 경우가 많고, 또한 장비의 비용 및 기구의 내구성 등으로 인해서 많은 병원에서 사용되고 있지는 못한 실정이다. 최근에 Hara 등은 60명의 IPMT 환자를 대상으로 하여 술 전에 췌관내시경과 관강 내 초음파 (intraductal ultrasonography; IDUS)을 시행하여 내시경 소

상 fish-egg-like type with vascular images, villous type 또는 vegetative type의 3유형이거나 IDUS상 4 mm 이상의 돌출형(protruding mass) 병변이 있는 경우에는 악성률이 88%에 달한다고 보고하였다.^{12,13)}

하지만 전술한 바와 같이 췌관 내시경이 보편적으로 사용되고 있지 않은 실정에서 임상적인 지표를 이용하여 수술 전에 악성과 양성을 감별하려는 노력은 필수적이라고 할 수 있다. 현재까지 IPMT는 양성과 악성을 구별 짓는 인자들에 대한 연구를 살펴보면, Sugiyama와 Atomi¹⁴⁾는 41명의 IPMT 환자를 대상으로 하여 췌관 내 mural nodule이 있거나 주췌관 크기가 15 mm 이상, 부췌관에 위치한 종양 크기가 30 mm 이상의 경우에 악성도가 높다고 하였다.

Bernard 등¹⁵⁾은 부췌관 형으로 mural nodule이 없고, 종양의 지름이 30 mm 이하인 경우 양성의 가능성이 높으며 특히 mural nodule의 존재 유무가 가장 중요한 양, 악성의 판정 기준으로 제시하였다. Yamaguchi 등¹⁶⁾은 종양의 크기($\geq$ cm), 주췌관형, 췌관의 확장($\geq$ 10 mm), 10 mm 이상의 mural nodule 등의 유무가 수술 전 종양의 양악성을 구별하는 기준이라고 하였고, Kitagawa 등¹⁷⁾은 p53의 발현과 mucus의 존재가 악성을 판별하는 종양 지표라고 하였다.

상기에서 살펴본 대부분의 논문에서 췌관 분지형에 비해 주췌관형의 IPMT의 경우가 악성의 빈도가 높다고 보고되고 있는데, 이 분류는 매우 간편한 분류이기는 하지만, 대부분의 논문이 증례가 적고 단변량 분석 결과뿐이므로 임상적으로 신뢰하기에는 문제가 있다. 실제로 Kamisawa 등¹⁾의 보고 등을 살펴보면 주췌관에 위치하면서 주췌관의 확장을 주로 동반하였지만 mural nodule이 없었던 환자들에서 10년간의 추적관찰 후 조직진단이 adenoma로 밝혀졌다는 것은 주췌관형과 분지췌관형만으로 종양의 양악성을 구분하는 것은 바람직하지 않다는 것은 보여준다고 생각된다.

또한 주췌관형과 분지췌관형으로 나누는 기준이 육안적인 분류에 의한 것이 대부분이나 이러한 분류는 조직학적인 종양의 침범 부위와는 상이할 수 있고, 췌관의 분지에만 종양이 존재한다고 하더라도 점액의 과다분비에 의해서 주로 주췌관의 확장을 보이는 종양의 형태도 임상적으로 볼 수 있다. 실제로 본 연구에서는 종양의 췌관형에 따른 분류는 양성과 악성을 감별하는 기준이 되지 못했고 다변량 분석결과 mural nodule을 동반한 papillary형과, 종양의 크기가 30 mm보다 큰 경우, 주췌관의 확장이 12 mm 이상인 경우는 수술 전 양악성을 판별할 수 있는 인자로 밝혀졌으며, 세 가지 조건을 모두 충족하는 경우에는 91% 정도의 정확도로 악성을 예측할 수 있다는 결과를 얻었다. 따라서 췌관 내시경을 이용한 조직검사 등의 좀더 정확한 검사방법이 보편화되기 전까지는 상기 기준이 임상적으로는 도움이 될 것으로 생각한다.

최근 들어서는 분자 생물학적인 지표를 이용한 노력도 활발히 시행되고 있는데 췌장액이나 췌관 내시경을 이용한

K-ras, p53, p16(INK4A), Smad4, telomerase 활성도, MUC1의 발현 등을 측정하여 종양의 악성도를 예측하는 보고들이 있다. 유전자의 종류에 따라 변이 또는 활성도가 31%에서 100%까지 보고되고는 있지만 아직까지는 악성도에 따라 특이하면서 민감한 수준은 아니어서 임상적으로 쓰이기에는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.¹⁹⁻²⁴⁾

일반적으로 IPMT의 외과적 치료에 있어서 가장 중요한 문제가 되는 것 중의 하나는 수술 시 절제정도를 어떻게 결정할 것인가인데 본 연구에서도 보는 바와 같이 최근에는 비교적 양성 병변일 경우에는 췌장의 실질 또는 주변장기를 보존하는 술식들이 많이 사용되고 있다. 하지만 IPMT의 특성상 종양이 췌관을 따라 미만성으로 자라는 경우가 드물지 않고, 현재로서는 수술장에서 시행하는 동결절편검사에 의존하여 절제연 종양 침범여부를 결정하지만 주지하다시피 동결절편검사가 항상 신뢰할 만한 것은 아니어서 미만성 병변이 의심되는 경우에는 췌장의 전절제술이 추천되기도 한다.

최근 Chiari 등¹¹⁾의 보고에 의하면 췌장 전절제술이 국소 병변의 재발은 막을 수 있지 모르지만 간전이 등의 환자의 예후를 결정짓는 전신전이를 예방하는 데는 효과가 없고, 특히 양성 질환에서는 국소 재발이 있더라도 completion pancreatectomy를 고려해야지 예방적인 췌장 전절제술의 효용성은 없다고 주장하였다.

본 연구 결과에서는 대부분의 절단면 종양침범이 있는 환자의 경우에 아직 추적 관찰기간이 길지 않기 때문에 명확한 결론을 내리기는 힘들지만 절단면에 종양세포가 발견된 경우라도 조직진단 자체가 양성인 경우에는 종양의 특성상 비교적 느리게 자라고 또한 병리학적인 진단 자체가 애매한 경우가 많기 때문에 비교적 장기 생존이 가능한 것으로 생각된다. 하지만 악성으로 생각되는 경우에는 좀더 적극적으로 안전한 절단면 확보가 필요할 것으로 생각되고 이와 같은 결과는 췌장 전절제술이 시행되었던 환자의 상당수에서 악성임에도 불구하고 전체적인 생존율이 양호한 것을 보아도 알 수 있다.

최근 들어 IPMT가 췌장의 병변 외에 다른 부위의 종양과 병발하거나 시기를 두고 발생한다는 보고들이 있어 주목을 끌고 있다. Sugiyama 등의 보고에 따르면 총 42예의 IPMT 환자 중 48%에서 췌장이외의 부위에 종양이 동반되었고, 가장 많이 발생한 것은 대장 선종(21%)과 대장암(12%), 위암(10%)의 순이라고 발표하였다.²⁵⁾

본 연구에서는 전체 208명의 환자 중 9명(4.3%)에서 수술 전후로 췌장 외의 종양이 병발했었고, 2예에서는 췌장선암이 동반되었다. 아직까지는 IPMT의 비췌장성 종양의 동반율에 대한 보고가 많지 않아서 결론을 내리기는 힘들지만 이와 같은 보고들을 통해서 IPMT의 환자의 경우에는 수술 전 및 수술 후 경과 관찰에서 다른 종양, 특히 대장 및 위장의 소화기계 종양의 병발 여부를 면밀히 검사해야 할 것으

로 생각된다.

현재 IPMT의 분류는 일본의 췌장암 연구회의 분류도 있지만, 주로 WHO분류에 의한 비교적 단순한 분류에 의해서 나누어 지고 있지만, 다른 췌장암에 비해 IPMT가 가지는 독특한 임상양상은 이 질환의 기술 및 분류를 힘들게 할 경우가 많다. 예를 들어 종양의 크기를 어떻게 기술한 것인지(종양을 포함한 늘어난 췌관 전체 또는 병리학적으로 종양세포가 있는 부위만 기술한 것인지/ 주췌관형과 부췌관형의 종양 기술 방법의 차별성 등), 주췌관 타입과 분지 췌관형 분류에 있어서 병리학적 기준을 우선할지, 임상적 양상을 우선할지 여부, 또한 최근에 관심을 끌고 있는 미세 췌관내 종양(Pancreatic Intraepithelial Neoplasia; PanIN)과 감별을 어떻게 정할 것인지, 췌관 선암과 공존한 경우나 췌관 선암 중 췌관 내에 국한되어 자라는 경우를 임상적으로 어떻게 취급할지 등등의 아직도 해결해야 할 숙제가 많은 것이 현실이다.²⁶⁻²⁸⁾

본 연구에서는 여러 병원의 경험을 대상으로 하여 한국에서의 IPMT의 치료현황 및 임상적 양상에 대해서 살펴본 있는데, IPMT의 개념 자체가 정립된 지가 얼마되지 않았고 병원마다 어느 정도의 치료원칙이 다르고 IPMT 병리학적 임상적 의의에 대해서는 앞으로도 많은 연구가 필요할 것으로 생각되지만 한국 간담췌외과학회 차원에서 많은 IPMT 증례를 분석했다는 데 나름대로 의의가 있다고 생각되며 향후 전술한 바와 같은 IPMT의 분류 및 임상양상에 대한 여러 가지 문제들은 좀더 심도 깊은 연구와 토의가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 일반적으로 췌장의 IPMT는 전형적인 췌장 관선암에 비해 성장이 느리고 전이가 적어서 외과적 수술 후 예후가 좋은 것으로 알려져 있는 종양이나, 아직 세계적으로 대규모의 연구가 이루어지지 않아 질환의 치료시기 결정 및 수술의 방법 등 IPMT의 진단 및 치료와 관련되어 많은 논란이 있는 실정이다. 따라서 본 논문은 현재 국내에서 매우 국한적으로 보고되고 있는 IPMT의 현황을 전국적으로 조사하고 국내 IPMT에 대한 구체적인 임상적, 병리적 특성에 대한 고찰을 목적으로 시행되었다.

대상 및 방법: IPMT에 대한 연구에 동의한 한국 간담췌외과학회 회원으로부터 2002년 5월부터 10월에 걸쳐서 송부된 자료를 기초하여 후향적인 분석을 시행하였다. 총 28개 병원(자병원이 있는 경우에는 한 개의 대학으로 처리)에서 보내온 275명의 증례 중 수술을 시행하여 병리결과가 확보된 208명의 환자들을 대상으로 연구를 시행하였다. 조직학적인 분류는 WHO 분류에 의한 기준을 사용하였고, 일반적인 임상병리학적인 인자 및 생존결과, 재발에 관한 분석을 시행하였고, 종양의 악성도를 예측할 수 있는 임상적 인자

에 대한 분석을 시행하였다. 통계적 처리를 위해 각종 인자들의 비교에는 student t-test, chi-square test 및 오차분석을 시행하였고, 생존분석에는 Kaplan-Meier method 및 log-rank test를 시행하였고, 다변량 분석에는 Cox proportional hazards regression model을 시행하였다. P-value가 0.05 이하인 경우를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

결과: 1) 한국에서의 췌장 IPMT도 이전의 보고들과 마찬가지로 주로 60대, 남성에서 주로 발생하며 췌장두부에 호발하는 것으로 나타났다. 2) 한국에서 췌장 IPMT는 최근 들어 점점 많은 빈도로 진단 및 치료가 이루어지고, 종양이 비교적 양성에 가까울수록 췌장의 기능 및 주변 장기를 보존하는 기능보존 술식이 활발히 시행되고 있다. 3) IPMT는 조직 진단에 따라 매우 상이한 생존결과를 보였는데, 5년 생존율이 adenoma, borderline, non-invasive, invasive에 따라 각각 92.4%, 100%, 84.4%, 47.8%였다. 특히 invasive carcinoma 경우에는 48예 중 8예에서 림프절 전이가 동반되어 (16.7%), invasive carcinoma의 경우에는 췌관선암에 준하 림프절 광창을 포함한 수술적 치료가 필요할 것으로 생각된다. 4) IPMT의 종양 특성상 췌관을 따라서 미만성으로 자라는 경우가 흔하여 절제연에서의 종양세포 유무가 중요한 것으로 알려져 있는데, 조직진단이 양성인 경우는 종양이 느리게 자라는 성질을 고려하면 특히 고령에서 관찰만으로도 장기 생존을 기대할 수 있겠으나, 종양이 악성인 경우에는 췌관절제술 등의 적극적인 절제술을 고려해야 할 것으로 생각된다. 5) 최근 들어 췌관내시경이나 췌관초음파 등의 방법을 통해 수술 전 IPMT의 양·악성을 구분하려는 노력이 있지만 아직까지는 확립된 방법이 없는 실정에서 임상적인 진단에 도움이 되는 guideline을 본 보고를 통하여 제시한다.

- 1) 종양외형: papillary
- 2) 종양크기: 30 mm 이상
- 3) 주췌관 확장 크기: 12 mm 이상

상기의 인자들의 조합을 통하여 악성도를 예측할 수 있는 지표로 삼고 그에 따라서 확대 또는 축소 수술을 결정하는 데 참고 자료가 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Ohhashi K, Murakami F, Murayama M, Takekoshi T. cases of mucin-producing cancer of the pancreas on sp findings of the papilla of Vater. Prog Dig Endosc 1 20:348-351(in Japanese).
- 2) Yamaguchi K, Tanaka M. Mucin-hypersecreting tumor pancreas with mucin extrusion through an enlarged p Am J Gastroenterol 1991;86:835-893.
- 3) Obara T, Maguchi H, Saitoh Y, et al. Mucin-producing of the pancreas: a unique clinical entity. Am J Gastroen

- 1991;86:1619-1625.
- 4) 노혜린, 김선희, 서경석, 박용현, 이진욱. 췌관내 유두상 점액성 종양의 외과적 치료. 대한외과학회지 1999;57:260-271.
- 5) 장원영, 허진석, 노재형, 손태성, 최성호, 김용일. 췌관내 유두상 점액성 종양의 외과적 치료. 대한외과학회지 2002;62:491-495.
- 6) 유교상, 박은택, 임병철 등. 췌장의 intraductal papillary mucinous tumor: 그 아형에 따른 임상적, 방사선학적 및 병리학적 소견의 비교. 대한소화기내시경학회지 2000;20:443-448.
- 7) Falconi M, Salvia R, Bassi C, Zamboni G, Talamini G, Pezoli P. Clinicopathological features and treatment of intraductal papillary mucinous tumour of the pancreas. Br J Surg 2003;91:376-381.
- 8) McDonald JM, Williard W, Mais D, Beitler A. The incidence of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Surg 2000;57:610-614.
- 9) Furukawa T, Takahashi T, Kobari M, Matsuno S. The mucin hypersecreting tumor of the pancreas. Development and expression visualized by three-dimensional computerized map. Cancer 1992;70:1505-1513.
- 10) Shyr YM, Su CH, Tsay SH, Lui WY. Mucin-producing plasms of the pancreas. Intraductal papillary and mucinous cystic neoplasms. Ann Surg 1996;223:141-146.
- 11) Chari ST, Yadav D, Smyrk TC, et al. Study of recurrence after surgical resection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Gastroenterology 2002;123:1500-1507.
- 12) Hara T, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. Diagnosis and management of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas by using peroral pancreatoscopy and intraductal sonography. Gastroenterology 2002;122:34-43.
- 13) Wakabayashi T, Kawaura Y, Morimoto H, et al. Clinical management of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas based on imaging findings. Pancreas 2001;22:377.
- 14) Sugiyama M, Atomi Y. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: imaging studies and treatment strategies. Surg 1998;228:685-691.
- 15) Bernard P, Scoazec JY, Joubert M, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas: predictive criteria of malignancy according to pathological examination of 53 cases. Surg 1997;137:1274-1278.
- 16) Yamaguchi K, Ogawa Y, Chijiwa K, Tanaka M. Mucinous hypersecreting tumors of the pancreas: assessing the grade of malignancy preoperatively. Am J Surg 1996;171:427-433.
- 17) Kitagawa Y, Unger TA, Taylor S, Kozarek RA, Traverso LW. Mucus is a predictor of better prognosis and survival in patients with intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas. J Gastrointest Surg 2003;7:912-918.
- 18) Kamisawa T, Fujiwara T, Tu Y, et al. Long-term follow-up of intraductal papillary adenoma of the pancreas. J Gastroenterol 2002;37:868-873.
- 19) Z'graggen K, Rivera JA, Compton CC, et al. Prevalence of activating K-ras mutations in the evolutionary stages of pancreatic intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Ann Surg 1997;226:49149-8; discussion 498-500.
- 20) Kondo H, Sugano K, Fukayama N, et al. Detection of K-ras gene mutations at codon 12 in the pancreatic juice of patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Cancer 1997;79:900-905.
- 21) Kaino M, Kondoh S, Okita S, et al. Detection of K-ras p53 gene mutations in pancreatic juice for the diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors. Pancreas 1999;18:299.
- 22) Biankin AV, Biankin SA, Kench JG, et al. Aberrant expression of p16(INK4A) and DPC4/Smad4 in intraductal papillary mucinous tumours of the pancreas is associated with invasive ductal adenocarcinoma. Gut 2002;50:861-868.
- 23) Inoue H, Tsuchida A, Kawasaki Y, Fujimoto Y, Yamashita K, Kajiyama G. Preoperative diagnosis of intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas with attention to telomerase activity. Cancer 2001;91:35-41.
- 24) Luttges J, Feyerabend B, Buchelt T, Pacena M, Kloppel G. The mucin profile of noninvasive and invasive mucinous neoplasms of the pancreas. Am J Surg Pathol 2002;26:471.
- 25) Sugiyama M, Atomi Y. Extrapancreatic neoplasms occur with unusual frequency in patients with intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Am J Gastroenterol 1999;94:473.
- 26) Hruban RH, Adsay NV, Albores-Saavedra J, et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia: a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. Am J Surg Pathol 2000;26:579-586.
- 27) Brat DJ, Lillemoe KD, Yeo CJ, Warfield PB, Hruban RH. Progression of pancreatic intraductal neoplasias to infiltrating adenocarcinoma of the pancreas. Am J Surg Pathol 1999;23:163-169.
- 28) Yamaguchi K, Ohuchida J, Ohtsuka T, Nakano K, Tanaka M. Intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas coexistent with ductal carcinoma of the pancreas. Pancreas 2002;24:484-490.