

췌관내유두상점액종과 췌장 점액성낭종의 감별을 위한 분자생물학적 지표의 탐색

Biological Markers for Making the Differential Diagnosis between Intraductal Papillary Mucinous Tumor and Mucinous Cystic Tumor of the Pancreas

Purpose: Although intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) and mucinous cystic tumor (MCT) share many common features, they are 2 clinically different disease entities. The aims of this study were to compare the clinicopathological characteristics of IPMT and MCT and to find molecular markers for making the differential diagnosis between IPMT and MCT

Methods: Forty-one patients with IPMT and 29 MCT patients who all underwent resection between 1994 and 2003 were enrolled in this study. After one gastrointestinal pathologist reviewed the pathological slides, we compared the clinico-pathological features of the two diseases. Immunohistochemical staining with using 17 biological markers was performed to find useful molecular markers for making the differential diagnosis.

Results: Besides the clinical features like gender, the tumor size and location, the patient's age and the radiological images, we found differences of the expressions of PR($p<0.001$), ER($p<0.001$), MUC2($p=0.038$) and MUC5A($p=0.001$) between IPMT and MCT.

Conclusion: PR, ER, MUC2 and MUC5A can be useful in making the final differential diagnosis between IPMT and MCT. Considering the different gene expressions, further studies are needed to clarify the different pathogenesis of these two diseases entities.

Keywords: intraductal papillary mucinous neoplasm, mucinous cystic neoplasm, ER, PR, MUC

중심 단어: 췌관내유두상점액종, 점액성낭종

장진영, 이승은, 황대욱, 김우호¹, 안영준, 윤유석, 한호성, 김선희

서울대학교 의과대학 외과학교실, 병리학교실¹

Jin-Young Jang, M.D., Seung Eun Lee, M.D., Dae Wook Hwang, M.D., Woo Ho Kim,¹ M.D., Young-Joon Ahn, M.D., Yoo-Seok Yoon, M.D., Ho-Seong Han, M.D., Sun-Whe Kim, M.D.

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine

책임저자

김 선 희

서울대학교 의과대학 외과학 교실

서울특별시 종로구 연건동 28 (우편번호:110-744)

전화: 02-2072-2315

팩스: 02-745-2282

e-mail: sunkim@plaza.snu.ac.kr

※ 본 연구는 서울대학교병원 일반연구과제(04-2004-027-0)와 보건복지부 암정복추진연구개발사업(No. 0520320)의 지원을 통해 이루어 졌음.

Received:2008. 5. 16

Accepted:2008. 6. 6

서 론

전형적인 췌장암에 비해 치료시 예후가 비교적 좋은 것으로 알려진 췌장종양의 발견이 최근 들어 급격히 늘어나고 있다.¹

그 중 대표적인 것이 췌관내 유두상 점액종(intraductal papillary mucinous tumor: IPMT)와 점액성 낭성종(mucinous cystic tumor: MCT)이다. 이들은 최근에 진단

기술의 발달과 건강검진의 보급으로 매년 진단례가 폭발적으로 늘고 있다는 특징 외에, 두 질환 모두 점액의 과생산 및 분비, 낭포상구조, 종양의 유두상증식 등 육안 및 병리학적으로 많은 유사성을 가지고 있다. 두개의 질환은 이전에 같은 용어로 불려지기도 했으나, 90년대 후반에 들어서서 별개의 질환으로 인정받게 되었다. 하지만 아직까지 임상적으로 이들이 어떤 차이점이 있고, 예후가 어떻게 다른지, 병리학적으로 어떻게 명확히 구별 지어지는 지에 대해서는 논란

이 많다. 따라서 본 연구는 기존에 알려진 이들 종양의 임상 병리학적인 특성 외에 분자생물학적 차이점을 규명하여 두 질환의 감별기준에 도움이 되는 인자를 밝히고자 한다.

방 법

대상 환자 및 병리학적 검토

대상환자는 1996년부터 2003년까지 서울대학교 병원 외과에서 수술을 시행받고, 조직학적으로 IPMT(n=41) 또는 MCT(n=29)로 진단 받은 환자 70명을 대상으로 하였다. 우선 대상이 되는 모든 환자들의 조직 슬라이드를 한명의 소화기병리 전문의가 재판독하여 각 진단의 재확인 및 adenoma, borderline, non-invasive, invasive 분류를 다시 하였다. 세포의 이형성에 따른 진단의 분류 및 두 종양의 감별기준은 WHO 분류와 대한소화기병리연구회 기준을 준수 하였다.²⁻⁴

분자생물학적 지표의 추출

Ovid syntax를 바탕으로 하여 1966년부터 2005년 12월까지 intraductal papillary mucinous tumor와 pancreas mucinous cystic tumor를 MEDLINE database를 통합검색하였다. 이중 자료는 사람에서 시행한 연구를 대상으로 한정하여, 477개의 IPMT와 관련된 논문과 544개의 MCT와 관련된 논문을 확보하였고, 이들의 초록을 검색하여 순수 임상논문을 제외하고, 종양의 분자생물학적 인자에 대한 연구 중 2번 이상의 개별논문에서 종양의 특성화 또는 감별에 유용하다고 보고된 생물학적 지표를 본 연구에 사용하였다. 대상이 된 지표들은 ER, PR, S100A4, MUC 1, MUC 2, MUC 5A, MUC 6, MSH2, E-cadherin, APC, b-catenin, p53, hCG, p21, a-inhibin, COX-2, GST등이다.

면역조직화학염색 검사 (immunohistochemical staining:IHC)

검사에 필요한 조직과 대상 지표가 많은 관계로 조직을 microarray로 만들어 면역염색을 시행하였다. 우선 해당 조직 검사를 시행한 슬라이드와 같은 단면의 paraffin bloc을 이용하여 manual tissue puncher/array (Superbiochips Lab, Seoul, Korea)를 통하여 조직을 4 mm 직경의 24 cores 를 채취하여 24개의 구멍이 있는 한 개의 paraffin bloc에 포매한후 6 mm 두께로 절편을 내어 생물학적 지표 검사에 필요한 만큼의 슬라이드를 만들어 실험에 사용하고, (Fig. 1) 또한 한 슬라이드는 H&E염색으로 counter

staining을 시행하였다.

실험에 사용된 항체의 제조회사 및 희석 농도는 ER (DAKO, CA, USA) 1:50, PR (DAKO, CA, USA) 1:50, MUC 1 (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) 1:100, MUC 2 (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) 1:100, MUC 5A (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) 1:100, MUC 6 (DAKO, CA, USA) 1:50, MSH2 (Invitrogen, CA, USA) 1:250, E-cadherin (Invitrogen, CA, USA) 1:50, APC (Santa Cruz Biotechnology, CA, USA), b-catenin (Invitrogen, CA, USA) 1:100, p53 (DAKO, CA, USA) 1:1,000, hCG (DAKO, CA, USA) 1:1,000, p21(DAKO, CA, USA) 1:500, a-inhibin(Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) 1:100, COX-2 (Santa Cruz Biotechnology,CA,USA) 1:100, GST (Santa Cruz Biotechnology,CA,USA) 1:100 와 같다. 대부분은 단일클론 mouse 항체였고, anti-S100A4 (DAKO, CA, USA)은 다클론 토끼 항체로 1:1,500의 농도로 희석하여 사용하였다. 판독은 정해진 프로토콜에 따라 한 명의 병리 전문의가 시행하였고, 항체에 따라 0, +1, +2, +3의 네 단계의 판독을 시행하여 +2 이상을 양성으로 하여 임상결과와 같이 분석 하였다.



Fig. 1. Tissue microarray slide

결 과

1. 종양의 임상 병리학적 특성 (Table 1)

연구기간에 포함된 환자 중에서 IPMT의 경우 평균 연령이

Table 1. Clinical characteristics of IPMT and MCT

	IPMT (n=41)	MCT (n=29)	p-value
Mean age	62.7	45.7	<0.001
Sex (M/F)	29/12	0/29	<0.001
Location (proximal/distal)	18/23	4/25	0.007
Tumor size (cm)	3.7±4.5	7.6±5.3	<0.001
Pathology			
Benign, borderline	33(4/29)	25(14/10)	0.531
Carcinoma (NI*/invasive)	8(1/7)	4(3/1)	
↑CEA / CA19-9	2/8	0/5	ns
5 YSR**	80.9%	100%	ns

* NI: non-invasive, ** 5 year survival rate

62.7세, 남녀비가 2.4:1이며 MCT에서는 평균 연령 45.9세 이고 여자 환자만 있는 것을 고려하면 두 질환이 임상으로 발생집단에 큰 차이가 있음을 알 수 있었다. (p<0.001) 종양의 위치는 IPMT의 경우 췌장 두부에 위치한 것이 18례, 췌미부에 위치한 것이 23례로 비슷하였으나, MCT의 경우에는 86%에서 췌미부에 발생하였다. (p=0.007) 병리학적인 진단기준에 따라 양성과 악성을 구분하였을 때 IPMT에서 악성이 19.5% MCT에서 13.8%로 두군에서 양, 악성도의 차이는 보이지 않았다. (p=0.531) 그 이외 종양 표지자의 증가 정도 및 5년 생존율에서 두 군에서의 차이를 확인할 수 없었다.

2. 종양의 분자생물학적 표식자(marker)의 발현 차이 (Table 2)

두 종양에서 발현의 차이를 보이는 것은 PR, ER, MUC1, MUC2, MUC5A, MUC6였고, 그 이외 생물학적인 지표에서는 발현의 차이를 보이지 않았다. 이중 PR의 경우에는 MCT에서 92.8%에서 발현하였지만 IPMT에서는 10%만 발현하였다. (p<0.001) (Fig. 2) ER의 경우는 MCT에서 52%, IPMT에서 발현을 관찰할 수 없었다. (p<0.001) 두군에서 발현의 차이를 보인 MUC의 경우에는 MUC1은 MCT에서 많이 발현한 반면에(p=0.007), MUC2, MUC5, MUC6등은 모두 IPMT에서 많이 발현하였다.

3. 다변량 분석을 통한 감별진단 (Table 3)

임상학적 인자들과 생물학적 지표들중 의미가 있는 인자들을 추출하여 Cox regression 을 이용한 다변량 분석 결과 두개의 종양에서 독립적으로 차이가 있는 인자는 성별, 나

이, 종양의 위치, PR, ER, MUC2, MUC5A였다. 이중 특히 PR의 발현유무는 harzard ratio 10.6으로 가장 강력한 감별 지표로 확인되었다.

고 찰

췌장의 intraductal papillary mucinous tumor (IPMT) 와 mucinous cystic tumor (MCT)는 질환 자체의 개념이 최근야 비로소 정립된 질환이다.

IPMT는 1982년 일본에서 처음 점액생성췌장암으로 보고된 이후, 내시경적으로 독특한 임상형과 함께 치명적인 통상의 췌장암에 비해 절제 후 예후가 양호하여 많은 관심을 끌고 있다. 이후 점점 많은 증례들이 집적되면서 질환에 대해 많은 것이 알려지게 되어, 1996년 처음으로 WHO에 정식으로 하나의 질환으로 등록되었고, 2000년에도 질환의 정의와 관련된 세부수정이 있었다.⁴

IPMT는 형태학적으로 주췌관의 미만성 확장, 점액이나 종괴에 의한 비정형의 음영 결손, 부췌관의 낭성확장, 유두 개구부의 확대 및 다량의 점액이 유두 개구부에서 배출되는 소견 등으로 특징지어지며, 조직학적으로는 췌관 내에 점액을 분비하는 세포들의 유두상 성장을 특징으로 하며 양성부터

Table 2. Expression of molecular marker between IPMT and MCT

Markers	IPMT (n=41)	MCT (n=29)	p-value
PR	10%	92.8%	<0.001
ER	0%	52%	<0.001
MUC1	2.5%	14.3%	0.007
MUC2	28.9%	0%	<0.001
MUC5A	100%	71.4%	<0.001
MUC6	68.4%	42.8%	0.038
hCG	0%	7.4%	NS
p53	85.4%	79.3%	NS
p21	92.7%	93.1%	NS
COX-2	85.4%	89.6%	NS
MSH2	92.7%	86.2%	NS
E-cadherin	92.7%	93.1%	NS
APC	82.9%	89.6%	NS
β-catenin	92.7%	93.1%	NS
α-inhibin	2.4%	3.4%	NS

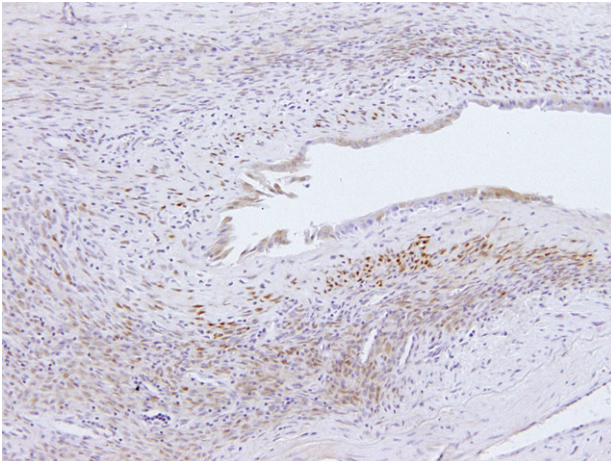


Fig. 2. High expression of PR in mucinous cystic tumor (X100)

악성까지 다양한 스펙트럼을 가지는 질환이다. 이들 특징의 상당부분은 MCT에도 나타나는 것으로 낭성중양이 췌관과 연결이 있고, 주변의 난소양 기질(ovarian stroma)이 있는 정도가 IPMT와 MCT와의 병리학적 감별기준이나 그것도 일부에서는 중복되거나, 없는 경우가 있어 1996년 WHO분류 이전에는 IPMT와 MCT는 췌장에서 발생하는 점액분비낭종 또는 점액성 췌관확장증 등으로 불리며 하나의 질환으로 알려졌었다.

이들 질환은 최근에 급격히 진단 및 수술이 늘어나고 있는 실정으로 본 연구진이 전국의 30개 병원에서 258례의 증례를 모아 분석한 결과 WHO 분류 이후인 1996년 이후로 특히 진단 및 수술적 절제가 급격히 늘어남을 알 수 있었다.¹⁵ IPMT와 MCT는 조직병리학적으로 약간의 이형성이 있는 세포로 구성된 중양에서부터 확실한 악성을 보이는 심한 이형성을 동반한 세포로 구성된 것까지 다양한 정도의 세포 이형성이 있는 점액 분비성 원주상피세포가 유두상 구조를 보이면서 자라는 중양이다. 두 질환은 상피세포의 이형성 정도에 따라 양성 병변인 Adenoma, 경계성 병변인 Borderline malignancy, 악성인 Malignancy로 나누고 악성의 경우 주위 조직으로의 침윤 유무에 따라 관내상피암과 침윤성 암종으로 분류한다.

전술한 바와 같이 IPMT는 MCT와의 임상병리학적인 양상이 매우 겹치기 때문에 감별 진단이 필요한 경우가 상당수 된다. 흔히 두 질환의 임상적인 감별기준은 Sugiyama 등이 발표한 바와 같이,⁶ MCT의 경우가 IPMT에 비해 상대적으로 발생연령이 낮고, 여성에 많으며, 주췌관과의 연결이 보이고 췌장의 두부에 많이 생긴다고 알려져 있다. 하지만 이것이 두 질환의 감별에 있어서 도움이 되기는 하지만 절대적인 기준이 되지 못한다. 그 이유로는 질환의 개념이 도입

된 지 얼마 되지 않아 아직까지 명확한 진단 기준이 없기 때문이기도 하지만, 최근 들어 증례가 늘어남에 따라 이전에 알려졌던 특징들이 조금씩 다르다고 알려지고 있기 때문이다. 실제로 MCT는 WHO분류 이후 초기에 나온 보고에는 질환의 병리학적 특성상 ovarian stroma가 중요한 판단기준으로 생각되었고, 이것은 여성에서만 있는 것으로 여겨졌기 때문에 MCT진단은 100% 여성에서만 가능하다고 보고되었다.⁷⁻⁹ 하지만 이후의 다른 보고를 살펴보면 Sarr 등은 84명의 환자중 16.7%가 남자에서 발생하였다고 하였고, Yamaguchi 등도 14.3%에서 남자에서 발생한다고 하였다. 일부의 남자 환자에서는 ovarian stroma도 명확하게 관찰

Table 3. Multivariate analysis of clinico-biological markers

Markers	Hazard ratio	p-value
Sex	8.570	<0.001
Age	4.787	<0.001
Location	2.532	<0.001
PR	10.631	<0.001
ER	4.244	<0.001
MUC1	0.234	0.071
MUC2	1.323	0.038
MUC5A	1.741	0.001
MUC6	0.907	0.054

가능하였다고 보고된다. 따라서 남녀의 구별이 두 질환을 명확하게 나누는 기준이 될 수는 없을 것으로 생각한다.^{10,11} 또한 MCT는 발생연령도 IPMT와는 다르게 40대에 주로 발생한다고 보고되었으나, 그 이후에 나오는 보고들은 50대에서 60대에 호발한다는 보고도 있다.¹⁰

IPMT와 MCT의 감별기준으로 다른 중요한 것 중의 하나가 췌관과의 연결 유무이다. 하지만 MCT의 경우에도 낭종의 누공형성으로 췌관과 연결된 경우도 있고, 분지형 IPMN의 경우 일부에서는 췌관과의 연결을 명확히 확인할 수 없는 경우도 있다. 위의 임상병리학적 감별 기준중 가장 문제가 되는 것이 ovarian stroma (OS)일 것이다.¹² 최근에 발표된 metaanalysis에서는 1996년부터 2005년까지 발표된 25개의 연구를 OS존재 유무에 따라 병리학적 진단을 내린 경우와 그렇지 않은 경우를 비교 분석 하였을 때 진단기준에 따라 매우 상이한 임상 양상을 보인다고 하여, MCT의 진단기준으로 OS를 반드시 포함하여야 하다고 주장하고 있다.¹³

이와 같이 두개 질환의 감별에 있어서 경우에 따라서는 병리학적 진단 기준이 모호하고, 실제로 일부의 환자에서는 두

개의 진단 중 어느 것으로 할지 명확하지 않은 경우도 있기 때문에 MCT의 세포학적인 특성을 가지지만 ovarian stroma 등이 명확하지 않은 경우에는 ‘mucinous round neoplasm’ 또는 ‘intermediate mucin-producing cystic neoplasm of the pancreas’ 라는 새로운 진단용어를 만들자는 주장도 있다.^{14,15}

현 시점에서 두 개의 진단기준이 명확하게 나누어져 있지 않는 한 그것에 대한 임상적인 특성을 비교 분석하는 것은 또 다른 오류와 잘못된 개념을 만들 수 있는 상황이다. 따라서 두 개의 질환을 좀더 명확하게 나눌 수 있는 생물학적인 지표의 개발이 절실하다고 할 수 있다.

하지만 아직까지 이것과 관련된 기초연구는 매우 드문 실정인데, 그 동안 알려진 것을 살펴보면 두 질환의 감별에 tyrosine hydroxylase, calretinin, alpha inhibin 이나,⁸ cdx2, HCG, calponin, h-caldesmon, alpha-inhibin, estrogen-receptor, progesterone-receptor 등이 거론되고 있다.^{12,17-19}

본 연구에서는 Pubmed에 발표된 개별 연구에서 2번 이상 거론된 췌장의 점액분비성 종양의 특성 및 감별에 유용하다고 알려진 인자들에 대해서 screening 검사를 시행하였는데, 이중 PR, ER이 가장 중요한 생물학적인 marker로 확인되었다. 이것은 최근의 몇 개의 보고에서도 중복되어 거론되는 인자로서 췌장의 MCT가 난소에서 생기는 MCT와 마찬가지로 여성호르몬의 영향을 상당히 받는 것으로 추측된다. 일반적으로 빈도는 낮지만 남성에서도 여성호르몬의 분비와 관련된 질환이 생기는 것을 고려한다면, 췌장의 MCT도 발생원인이 여성호르몬과 관련되어 있으며, 그로 인해 ovarian stroma가 상당수에서 발견된다는 가설이 설득력이 있음을 시사한다.^{20,21}

그 외 본 연구에서는 MUC과 관련된 인자들이 두 종양에서 발현정도에서 차이를 보임을 확인할 수 있었다. 일반적으로 MUC은 소화기 종양에서 흔히 발현되는 항원으로 종류에 따라서 종양의 침습도와 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다. 점액소라고 불리는 MUC은 분자량이 높은 당단백으로 소화기계, 호흡기 등의 상피 표면을 보호하는 역할을 한다. 현재까지 여러 점액소(MUC1-MUC9, MUC11-MUC13) 들이 알려져 있는데, 세포와 장기에 따라 발현에 차이가 많다고 알려져 있다. 또한 다수의 종양에서 이 MUC의 발현이 종양의 생성 및 특성을 나타내는 데 중요한 역할을 한다고 보고되고 있다. 정상적으로는 MUC1은 대부분의 극성(polarized) 상피세포에서 생성되고, MUC2는 소장 및 대장에서, MUC3는 주로 소장에서, MUC4는 호흡기에서, MUC5는 호흡기계 및 위 조직에서, MUC6는 위와 담낭에서 분비된다고 알려져 있다.²²⁻²⁷

MUC 중에서는 MUC1과 MUC2가 가장 많이 알려져 있다. 일반적으로는 상당수의 악성 종양에서 MUC1 발현이 증가한다는 보고가 많은데, 췌장에서 정상적으로 분비되는 MUC1의 경우에 침습도가 심할 경우 발현이 증가된다고 보고되고 있다. MUC2는 대장의 경우에는 선종과 점액암종에서 발현이 증가하고, 선종에서 기원한 비점액암종에서는 그 발현이 감소한다고 보고되었으나, 췌장에서는 MUC2, MUC5A가 정상 췌장조직에서는 분비되지 않고 종양세포로의 이행성을 보일 때 발현한다는 보고가 있다.²⁸

최근 IPMN에서 이들 MUC을 이용하여 gastric, intestinal, pancreatobiliary, oncocytic 의 형태로 나눌 수 있다는 보고가 있지만 그 임상적 의미에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않다.²⁹

본 연구에서는 MUC1의 경우에는 MCT에서 발현이 높았지만, 그 이외 MUC의 발현은 IPMT에서 높았다. 이와 같은 현상이 종양의 악성도와 관련이 있는지, 아니면 두 점액성 분비 종양의 특성과 관련이 있는지는 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다. 실제 자세한 데이터를 본고에는 언급하지 않았지만 연구에 포함된 두 질환에서 종양의 악성도에 따른 통계적인 차이가 없고, 실제로 악성도에 따라서 비교 분석하였을 때에도 악성도에 따른 MUC 발현의 차이를 확인할 수는 없었다.

결론적으로 IPMT와 MCT의 감별에 기존에 알려진 성별, 위치등과 같은 임상적인 특징 이외 PR, ER, MUC과 같은 생물학적인 지표가 종양의 감별 진단이 어려울 경우에 보조적으로 사용될 수 있을 것으로 생각한다. 또한 현재 두 종양의 병리학적 진단 기준에 모호성이 상존하고 있고, 일부에서는 두 종양의 중간에 새로운 진단의 도입을 주창하는 연구자도 있는 것을 고려하면, 향후 국내에서도 여러 임상과의 함께 병리의의 공동 연구를 통해 표준화된 진단기준을 확립하는 것이 절실할 것으로 생각한다.

참고 문헌

1. Yoon WJ, Yoon YB, Lee KH, et al. *The cystic neoplasms of the pancreas in Korea. Korean J Med* 2006;70:261-7
2. 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* 2001; 25:579-86
3. Sohn JH, Kim KM, Chae SW, et al. *Prevalence and clinicopathologic features of mucinous cystic tumor and intraductal papillary mucinous tumor of pancreas in Korea. Korean J Pathol* 2003;37:270-8.

4. Kloppel G, Luttges J. *WHO-classification 2000: exocrine pancreatic tumors. Verh Dtsch Ges Pathol* 2001;85:219-28.
5. Jang JY, Kim SW, Ahn YJ, et al. *Multicenter analysis of clinicopathologic features of intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas: is it possible to predict the malignancy before surgery Ann Surg Oncol* 2005;12:124-32
6. Sugiyama M, Atomi Y, Kuroda A. *Two types of mucin-producing cystic tumors of the pancreas: diagnosis and treatment. Surgery* 1997; 122: 617-25
7. Thompson LD, Becker RC, Przygodzki RM, et al. *Mucinous cystic neoplasm (mucinous cystadenocarcinoma of low-grade malignant potential) of the pancreas: a clinicopathologic study of 130 cases. Am J Surg Pathol* 1999;23:1-16.
8. Zamboni G, Scarpa A, Bogina G, et al.: *Mucinous cystic tumors of the pancreas: clinicopathological features, prognosis, and relationship to other mucinous cystic tumors. Am J Surg Pathol* 1999; 23:410-22.
9. 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;28:241-6.
10. Sarr MG, Carpenter HA, Prabhakar LP, et al. *Clinical and pathologic correlation of 84 mucinous cystic neoplasms of the pancreas: can one reliably differentiate benign from malignant (or premalignant) neoplasms Ann Surg* 2000;231:205-12
11. Yamaguchi K, Yokohata K, Noshiro H, Chijiwa K, Tanaka M. *Mucinous cystic neoplasm of the pancreas or intraductal papillary-mucinous tumour of the pancreas. Eur J Surg* 2000;166:141-8.
12. Izumo A, Yamaguchi K, Eguchi T, et al. *Mucinous cystic tumor of the pancreas: immunohistochemical assessment of "ovarian-type stroma". Oncol Rep* 2003;10:515-25.
13. Goh BK, Tan YM, Chung YF, et al. *A review of mucinous cystic neoplasms of the pancreas defined by ovarian-type stroma: clinicopathological features of 344 patients. World J Surg* 2006;30:2236-45.
14. Kimura W, Nomura T, Mizutani M, Ma J, Hirai I, Fuse A. *Definition of MCN (mucinous cystic neoplasm of the pancreas) and a proposal for a new concept of MRN or MSN (mucinous round or spherical neoplasm). Hepatogastroenterology* 2007;54:1954-6.
15. 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* 2006;6:17-32.
16. Gaggero G, Sola S, Mora M, et al. *Expression of the cdx2 gene in benign intestinal-type mucinous ovarian tumors. Pathologica* 2003;95:185-91.
17. Yeh MM, Tang LH, Wang S, Robert ME, Zheng W, Jain D. *Inhibin expression in ovarian-type stroma in mucinous cystic neoplasms of the pancreas. Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004;12:148-52.
18. Nijima M, Yamaguchi T, Ishihara T, et al. *Immunohistochemical analysis and in situ hybridization of cyclooxygenase-2 expression in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. Cancer* 2002;94:1565-73.
19. Terris B, Blaveri E, Cmogorac-Jurcevic T, et al. *Characterization of gene expression profiles in intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas. Am J Pathol* 2002 160:1745-54.
20. Lam MM, Swanson PE, Upton MP, Yeh MM. *Ovarian-type stroma in hepatobiliary cystadenomas and pancreatic mucinous cystic neoplasms: an immunohistochemical study. Am J Clin Pathol* 2008;129:211-8.
21. Suzuki Y, Sugiyama M, Abe N, Fujioka Y, Atomi Y. *Immunohistochemical similarities between pancreatic mucinous cystic tumor and ovarian mucinous cystic tumor. Pancreas* 2008;36:40-6.
22. Yonezawa S, Sato E. *Expression of mucin antigens in human cancers and its relationship with malignancy potential. Pathol Int* 1997;47:813-30.
23. Williams SJ, Wreschner DH, Tran M, Eyre HJ, Sutherland GR, McGuckin MA. *Muc13, a novel human cell surface mucin expressed by epithelial and hemopoietic cells. J Biol Chem* 2001;276:18327-36.
24. Jinfeng M, Kimura W, Hirai I, Sakurai F, Moriya T, Mizutani M. *Expression of MUC5AC and MUC6 in invasive ductal carcinoma of the pancreas and relationship with prognosis. Int J Gastrointest Cancer* 2003;34:9-18.
25. Hanski C, Hofmeier M, Schmitt-Gräff A, et al. *Overexpression or ectopic expression of MUC2 is the common property of mucinous carcinomas of the colon, pancreas, breast, and ovary. J Pathol* 1997; 182:385-91.
26. Ho SB, Niehans GA, Lyftogt C, et al. *Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. Cancer Res* 1993;53:641-51.
27. Park HS, Kong TS, Jang KY, et al. *Expression of MUC2 and MUC6 in colorectal adenomas and adenocarcinomas. J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:193-200.
28. Yonezawa S, Nakamura A, Horinouchi M, Sato E. *The expression of several types of mucin is related to the biological behavior of pancreatic neoplasms. J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9:328-41
29. Furukawa T, Klöppel G, Volkan Adsay N, et al. *Classification of types of intraductal papillary-mucinous neoplasm of the pancreas: a consensus study. Virchows Arch* 2005;447:794-9.