



크기가 작은 췌장 신경내분비종양의 관리

백우현¹, 이경주², 장성일³, 조재희³

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²연세대학교 원주의과대학 내과학교실, ³연세대학교 의과대학 내과학교실

Management of Small Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm

Woo Hyun Paik¹, Kyong Joo Lee², Sung Ill Jang³, Jae Hee Cho³

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, ²Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, ³Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Received May 11, 2021

Revised May 14, 2021

Accepted May 16, 2021

Corresponding author:

Kyong Joo Lee

E-mail: smild123@yonsei.ac.kr

<https://orcid.org/0000-0002-9175-9164>

The incidence of small and asymptomatic pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNENs) has been increased due to the widespread use of high-resolution imaging techniques and endoscopic procedures in screening programmes. Most of PNENs are indolent neoplasms with slow-growing. However, sometimes, PNENs show local invasion or metastasis with poor prognosis. The management of small, nonfunctioning PNENs remain under debate. The National Comprehensive Cancer Network guidelines recommend observation in selected cases of small PNENs less than 2 cm. Pancreatic surgeons are divided into two factions: "the hawks," who indicate the high risk of malignancy even in small PNENs and, therefore, the need for an aggressive surgical treatment, and the "the doves," who accepts the risk of malignancy in some ≤ 2 cm PNENs, advocate that the risk of overtreating many benign ≤ 2 cm PNENs would be much higher. As the pancreatic surgery remains a high-risk operation with a 28–30% morbidity and 1% mortality, the decision for small PNENs is challenging.

Key Words: Pancreatic neuroendocrine neoplasm; Small; Asymptomatic; Non-functional

INTRODUCTION

췌장 신경내분비종양(pancreatic neuroendocrine neoplasms, PNENs)은 비교적 드문 질환으로 췌장 악성 종양의 3%를 차지하고 있다. 최근 진단 기술의 발전과 초음파내시경으로 인한 조직검사가 향상되며 PNENs의 발생률은 증가하는 추세이다[1]. PNENs은 호르몬 분비에 따라 증상이 발현될 수 있어, 기능성(functional)과 비기능성(nonfunctional)으로 나뉜다. PNENs은 인슐린, 가스트린, 글루카곤, 혈관작용성장펩티드(vasoactive intestinal peptide)와 같은 호르몬을 분비할 수 있으며 카시노이드 증후군을 일으킬 수 있다[2].

1907년 Oberndorfer가 카시노이드종양을 처음 명칭

하고 100년이 지났지만, 병리학 및 임상적으로 이질적인 질환에 대해 명칭과 분류를 통일하는 것은 어려웠다[3]. 2010년에 처음으로 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서는 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)에서 제안한 분류를 채택하여 신경내분비종양으로 명칭을 통일하였고, 유사분열수(mitotic count)와 증식활동(Ki-67 index)를 이용하여 저등급(grade 1, G1), 중등급(grade 2, G2), 고등급(grade 3, G3)으로 분류하였다[4,5]. 일반적으로, G1과 G2는 신경내분비종양(neuroendocrine tumor, NET)을 지칭하고 G3은 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma, NEC)을 지칭한다. G3에서도 두 가지 다른 종양이 존재한다는 연구결과에 따라 2017년 WHO 분류에서는 고분화

성 및 저분화성 세포 분화도를 가지는 NET/NEC로 재분류되었다(Table 1) [6].

이처럼 다양한 특징을 가지는 PNENs에서의 표준치료는 아직까지 근치적 완전절제이나, 크기가 2 cm 이하의 작은 종양의 경우 수술을 보류하고 경과 관찰해 볼 수 있다. 그러나 아직까지 이들 작은 종양에 대한 치료 방침을 결정할 근거가 충분치 않으며 논란의 여지가 있는 바, 본고에서는 실제 임상에서 크기가 작은 PNENs에서의 관리지침에 대하여 기술하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

크기가 작은 PNENs에서 악성 위험도

크기는 PNENs의 악성 위험도를 예측하는 데 있어 중요한 예후 인자로 알려져 있으며, ENETS 컨센서스 가이드라인에서는 우연히 발견된 2 cm 이하의 PNENs의 경우 6%에서만 악성으로 보고하였다[7,8]. 최근 국내 다기관 연구에서 158명의 조직학적 확진된 2 cm 이하의 작은 PNENs에서 추적관찰 기간 동안 전이 또는 수술 후 재발 등 악성 잠재력을 보여준 경우는 11명(7%)로 가이드라인과 비슷한 발생률을 보여주었다[9].

종양의 크기에 따라 좀 더 세분화하여 위험 계층화를 하자는 주장도 제기되고 있다. 이전 연구에서 1 cm 미만의 PNENs의 경우에는 관찰 기간 동안 사망, 림프절 전이, 유의한 종양의 진행, 전이, 재발 등이 없었기 때문에, 이 경우에는 수술보다 추적 관찰을 우선적으로 고려해볼 수 있겠다[9,10]. Jung 등[11]이 진행한 국내 연구에서는 145명의 작은 비기능성 PNENs을 추적했을 때 종양의 크기가 1.5 cm 이상인 경우, 나이가 55세 이상인 경우, 의미 있게 종양이 커진 경우(20% 이상 또는 5 mm 이상)에 NET G2 또는 G3와 연관이 있다는 결과를 보였다. 종양 크기가 1.5 cm 미만이고 무증상의 비기능성 PNENs에서는 짧은 추적이 가능함을 제시하였다. Kishi 등[12]이 진행

한 일본 연구에서는 91명의 작은 PNENs을 추적했을 때, 1 cm 미만에서는 종양이 악화될 가능성이 매우 낮았으나 1.5 cm가 넘으면 전이 또는 재발의 위험성이 증가한다고 보고하였다. 중국 NET 그룹에서는 1 cm 미만인 경우를 제외하고 작은 PNENs에서는 수술을 권유하였다[13]. 이상을 종합하여 1 cm 미만의 PNENs에서는 추적관찰을 먼저 고려해 볼 수 있겠으나 그 이상의 크기에서는 악성 잠재력을 대한 추가적인 평가가 필요하겠으며, 특히 1.5 cm 이상의 종양에서는 수술을 적극적으로 고려해 볼 수 있겠다.

크기 이외에 PNENs의 예후를 예측하는 데 있어 중요한 인자가 WHO 등급으로 등급이 높을수록 향후 재발 또는 전이가 발생할 가능성이 높았다[9,14,15]. 최근 국내 다기관 연구에서 2 cm 이하의 작은 PNENs 중 G2 NET의 비율은 16.6%였으며, 종양의 크기, 영상학적 특성, 크기 변화 등을 포함하여 다변량 분석하였을 때 WHO 등급 G2가 악성 잠재력을 예측하는 유일한 인자였다(위험 비율 13.97, 95% 신뢰구간 2.60–75.03) [9]. G3 NET/NEC는 전체 PNENs에서 차지하는 비중은 1–2%로 현재 가이드라인에서는 임파선 절제술을 포함한 근치적수술을 권고하고 있으며 G3 NEC는 선암에 준한 치료를 권유하고 있다[16]. 초음파내시경 유도하 세침흡인검사를 이용하여 작은 PNENs에서 수술 전 미리 WHO 등급을 확인해 볼 수 있으며, 초음파내시경 유도하 세침흡인검사와 수술을 이용하여 얻은 조직을 각각 비교해 본 연구에서 Ki-67 index가 높은 일치율을 보여주었다[17,18]. 그러나 세침흡인검사는 종양의 매우 적은 일부만 획득하여 분석하기 때문에 종양 이질성(tumor heterogeneity)으로 인한 WHO 등급 판정에 오류가 있을 수 있음을 염두에 두어야 하며[18,19], 세포병리결과와 조직병리결과의 Ki-67 index 결과가 잘 일치하지 않는다는 최근 연구 결과에 따라 세침흡인검사로 WHO 등급을 평가 시에는 조직병리를 이용하는 것을 추천한다[20].

그 외에 영상학적 소견에서 조영증강이 잘 되지 않거나

Table 1. World Health Organization 2017 Classification for Neuroendocrine Neoplasm

NET-G1	NET-G2	NET-G3	NEC-G3
Well-differentiated	Well-differentiated	Well-differentiated	Poorly differentiated
Mitotic count < 2/2 mm ²	Mitotic count < 2–20/2 mm ²	Mitotic count > 20/2 mm ²	Mitotic count > 20/2 mm ²
Ki-67 ≤ 3%	Ki-67 3–20%	Ki-67 > 20%	Ki-67 > 20%

NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma.

주체관 확장이 동반되어 있을 경우 악성 위험도가 높아질 수 있다[21-24]. 특히 조영증강이 잘 되지 않는 작은 췌장 종양의 경우, PNENs 이외에 췌장선암, 고형 가성 유두상 종양(solid pseudopapillary tumor), 림프종 등 다른 악성 또는 경계성 종양을 감별해야 한다. 그러나 실제 임상에서 PNENs의 진단 과정에서 초음파내시경 유도하 조직검사를 시행하는 경우가 1/3 정도에 불과하기 때문에 적극적인 초음파내시경 유도하 조직검사의 활용이 필요하다[20,25].

크기가 작은 비기능성 PNENs의 관리

2012년 ENETS에서 2 cm 이하 작은 PNENs에 대하여 “watch-and-wait”를 제시하여 논란이 되고 있다[8]. ENETS 컨센서스 가이드라인에서는 작은 PNENs 경우 대부분 양성이고 우연히 발견된 경우 6%에서만 악성인 점을 고려했을 때, 수술보다는 첫 1년은 3개월마다, 그 이후 3년까지는 6개월마다 추적하기를 권유하였다[7,8]. Massironi 등[26]은 PNENs 환자 51명을 추적하였고, 이 중 작고 비기능성인 환자 15명은 수술 없이 ENETS 가이드라인처럼 추적하였다. 4년째 추적했던 15명은 모두 생존하였고 이중 한 명에서만 질병이 진행하였다. 결론적으로 고분화도, 저등급의 작은 PNENs에서는 “watch-and-wait”이 안전하다고 하였다. Sallinen 등[27]은 9개의 논문을 메타분석하였고, 344명의 작고 비기능성 PNENs를 32–45개월 추적했을 때, 22%에서 종양이 성장하였고, 0%에서 전이가 관찰되었고, 12%에서 수술을 진행하였다(대부분 종양이 성장하여 수술). Sallinen 등[27]도 낮은 종양성장과 수술의 필요성, 매우 낮은 전이 가능성을 고려했을 때 수술보다는 “watch-and-wait”을

제시하였다.

그러나 작고 비기능성인 PNENs에서도 공격적인 행태를 갖고 전이가 될 수 있어 수술을 해야 한다는 보고도 있다. Sharpe 등[28]은 미국 암데이터베이스를 통해 380명의 작고 비기능성인 PNENs 환자를 분석하였다. 이 중 81%에서 수술을 받았고, 19%에서는 수술 없이 추적하였다. 5년 생존율은 수술군에서 82.2%였고, 추적군에서 34.3%를 보여주었다. 수술했던 군에서 추적군에 비해 높은 생존 이점을 보였다. Finkelstein 등[29]은 11개의 논문을 메타분석하였고, 714명의 작은 PNENs 환자 중 587명이 수술을 진행하였고 127명은 추적하였다. 1, 3, 5년 생존율을 비교했을 때, 모두 수술군에서 추적군보다 향상된 생존율을 보여주었다. 수술 방법에서는 단순 적출술이 기존의 수술에 비해 수술 시간이 짧고, 출혈량이 적으나 수술 후 췌장누공이 잘 발생하였다. 췌장 수술은 아직까지도 높은 이환율 및 사망률을 수반한 치료법이기 때문에 작은 PNENs의 치료 방침 결정에 있어 종양의 위치, 동반 질환, 수술 위험도 등도 충분히 고려하여야 한다.

기능성 PNENs는 크기가 작더라도 호르몬을 분비하고 이로 인한 증상이 발생할 수 있기 때문에 수술을 먼저 고려해야 한다[30]. 인슐린종이 가장 흔하며 기능성 PNENs의 35–40%를 차지하고, 악성 인슐린종은 인슐린종의 5–10%를 차지한다[31].

최근에는 초음파내시경 유도하 에탄올 소작술 또는 고주파 절제술(radiofrequency ablation)을 이용하여 작은 PNENs를 치료한 연구들이 발표되고 있어 수술 고위험군에서는 활용해 볼 수 있겠다[32-34].

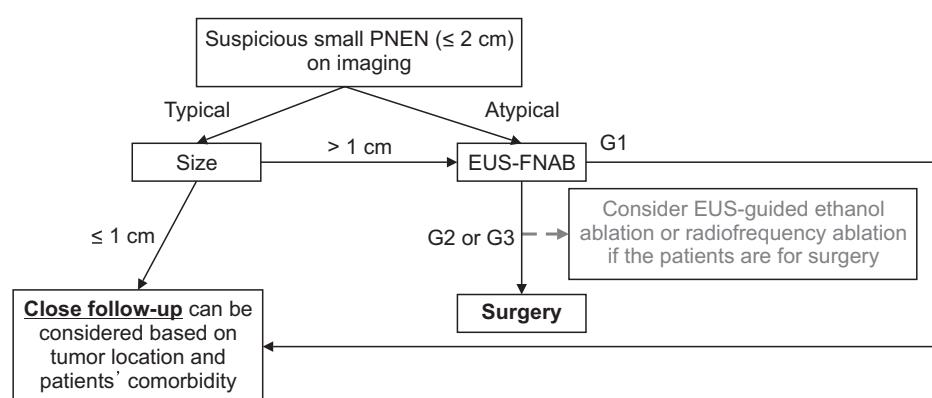


Fig. 1. The modified algorithm for management of small pancreatic neuroendocrine neoplasms (PNENs). The atypical imaging of PNENs means iso- or hypoenhancement pattern in arterial phase or dilation of the main pancreatic duct. EUS-FNAB, endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy.

CONCLUSION

2 cm 이하의 작은 PNENs의 관리에 있어 종양의 크기를 좀 더 세분화하여 분류하여 이에 맞는 치료 방침을 정할 수 있도록 가이드라인의 수정이 필요하다. 최근 연구들을 토대로 1 cm 미만의 PNENs에 대해서는 “watch-and-wait”를 강력히 권유할 수 있으며, 작은 PNENs의 기준은 2 cm에서 1.5 cm 또는 그 이하로 낮추는 것을 생각해 볼 수 있다. 또한, 작은 PNENs에서 초음파내시경 유도하 조직검사를 적극적으로 시행하여 잠재적 악성 위험도를 평가하는 것을 추천한다. 특히, 영상학적 소견에서 비전형적 PNENs이 관찰될 때에는 PNENs의 확진과 악성 위험도의 평가를 위하여 초음파내시경 유도하 조직검사를 시행하는 것이 도움이 되겠다. 수술적 절제가 필요하거나 수술이 적합하지 않은 환자군에서는 초음파내시경 유도하 에탄올 소작술 또는 고주파 절제술 등의 새로운 치료법 등도 시도해 볼 수 있겠다(Fig. 1).

SUMMARY

고해상도 영상기법과 내시경술기의 발전으로 인해 작고 무증상인 췌장 신경내분비종양의 발생률은 증가하고 있다. 대부분의 췌장 신경내분비종양은 느리게 성장하나 때로 예후가 좋지 않은 국소 침윤 또는 전이를 보인다. 작고 비기능성인 췌장 신경내분비종양의 관리 방법에 대해서는 아직 정립되지 않았다. 미국종합암네트워크 지침은 2 cm 미만의 작은 췌장 신경내분비종양에서는 관찰을 권장한다. 외과 의사의 의견은 두 부류로 나뉘어진다. 작은 췌장 신경내분비종양에서도 악성의 위험이 높으므로 공격적인 수술 치료가 필요하다는 “매”파와 악성의 위험이 있지만 과도하게 치료할 위험이 훨씬 더 높다고 주장하는 “비둘기”파가 있다. 췌장수술은 28~30%의 이환율과 1%의 사망률로 고위험 수술이기 때문에 작은 췌장 신경내분비종양에 대한 치료 결정은 어렵다.

색인단어: 췌장 신경내분비종양; 작은; 무증상; 비기능성

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was supported by National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded

by the Korean government (MSIP) (No. NRF-2019R1C1C1006851 and -2019R1F1A1042044).

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Woo Hyun Paik, Kyong Joo Lee, Sung Ill Jang, Jae Hee Cho. Supervision: Jae Hee Cho. Writing—original draft: Woo Hyun Paik, Kyong Joo Lee. Writing—review & editing: Sung Ill Jang, Jae Hee Cho.

ORCID

Woo Hyun Paik, <https://orcid.org/0000-0001-8708-3280>
Kyong Joo Lee, <https://orcid.org/0000-0002-9175-9164>
Sung Ill Jang, <https://orcid.org/0000-0003-4937-6167>
Jae Hee Cho, <https://orcid.org/0000-0003-4174-0091>

REFERENCES

1. Khashab MA, Yong E, Lennon AM, et al. EUS is still superior to multidetector computerized tomography for detection of pancreatic neuroendocrine tumors. *Gastrointest Endosc* 2011;73:691-696.
2. Oberg K. Pancreatic endocrine tumors. *Semin Oncol* 2010;37:594-618.
3. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: a statement. *Virchows Arch* 2010;456: 595-597.
4. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology* 2004;80:394-424.

5. Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, et al. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 2007;451:757-762.
6. Han X, Xu X, Ma H, et al. Clinical relevance of different WHO grade 3 pancreatic neuroendocrine neoplasms based on morphology. *Endocr Connect* 2018;7:355-363.
7. Bettini R, Partelli S, Boninsegna L, et al. Tumor size correlates with malignancy in nonfunctioning pancreatic endocrine tumor. *Surgery* 2011;150:75-82.
8. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms of the digestive system: well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology* 2012;95:120-134.
9. Paik WH, Lee HS, Lee KJ, et al. Malignant potential of small pancreatic neuroendocrine neoplasm and its risk factors: a multicenter nationwide study. *Pancreatology* 2021;21:208-214.
10. Kurita Y, Hara K, Kuwahara T, et al. Comparison of prognosis between observation and surgical resection groups with small sporadic non-functional pancreatic neuroendocrine neoplasms without distant metastasis. *J Gastroenterol* 2020;55:543-552.
11. Jung JG, Lee KT, Woo YS, et al. Behavior of small, asymptomatic, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PNETs). *Medicine (Baltimore)* 2015;94: e983.
12. Kishi Y, Shimada K, Nara S, Esaki M, Hiraoka N, Kosegure T. Basing treatment strategy for non-functional pancreatic neuroendocrine tumors on tumor size. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2882-2888.
13. Yang G, Ji M, Chen J, et al. Surgery management for sporadic small (≤ 2 cm), non-functioning pancreatic neuroendocrine tumors: a consensus statement by the Chinese Study Group for Neuroendocrine Tumors (CSNET). *Int J Oncol* 2017;50:567-574.
14. Lee KJ, Cho JH, Lee SH, et al. Clinical outcomes of everolimus in patients with advanced, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:799-805.
15. Martin-Perez E, Capdevila J, Castellano D, et al. Prognostic factors and long-term outcome of pancreatic neuroendocrine neoplasms: Ki-67 index shows a greater impact on survival than disease stage. The large experience of the Spanish National Tumor Registry (RGETNE). *Neuroendocrinology* 2013;98:156-168.
16. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS Consensus Guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology* 2016;103:186-194.
17. Larghi A, Capurso G, Carnuccio A, et al. Ki-67 grading of nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors on histologic samples obtained by EUS-guided fine-needle tissue acquisition: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2012;76:570-577.
18. Hasegawa T, Yamao K, Hijioka S, et al. Evaluation of Ki-67 index in EUS-FNA specimens for the assessment of malignancy risk in pancreatic neuroendocrine tumors. *Endoscopy* 2014;46:32-38.
19. Howe JR, Merchant NB, Conrad C, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus paper on the surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2020;49:1-33.
20. Boutsen L, Jouret-Mourin A, Borbath I, van Maanen A, Weynand B. Accuracy of pancreatic neuroendocrine tumour grading by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: analysis of a large cohort and perspectives for improvement. *Neuroendocrinology* 2018;106:158-166.
21. Mizumoto T, Toyama H, Terai S, et al. Prediction of lymph node metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors by contrast enhancement characteristics. *Pancreatology* 2017;17:956-961.
22. Takumi K, Fukukura Y, Higashi M, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: correlation between the contrast-enhanced computed tomography features and the pathological tumor grade. *Eur J Radiol* 2015;84:1436-1443.
23. Hyodo R, Suzuki K, Ogawa H, Komada T, Naganawa S. Pancreatic neuroendocrine tumors containing areas of iso- or hypoattenuation in dynamic contrast-enhanced computed tomography: spectrum of imaging findings and

- pathological grading. *Eur J Radiol* 2015;84:2103-2109.
- 24. Nanno Y, Matsumoto I, Zen Y, et al. Pancreatic duct involvement in well-differentiated neuroendocrine tumors is an independent poor prognostic factor. *Ann Surg Oncol* 2017;24:1127-1133.
 - 25. Mintziras I, Keck T, Werner J, et al. Implementation of current ENETS guidelines for surgery of small (≤ 2 cm) pancreatic neuroendocrine neoplasms in the German surgical community: an analysis of the prospective DGAV StuDoQ|Pancreas registry. *World J Surg* 2019;43:175-182.
 - 26. Massironi S, Rossi RE, Zilli A, Casazza G, Ciaffardini C, Conte D. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget* 2016;7:18978-18983.
 - 27. Sallinen V, Le Large TY, Galeev S, et al. Surveillance strategy for small asymptomatic non-functional pancreatic neuroendocrine tumors - a systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 2017;19:310-320.
 - 28. Sharpe SM, In H, Winchester DJ, Talamonti MS, Baker MS. Surgical resection provides an overall survival benefit for patients with small pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Surg* 2015;19:117-123;discussion 123.
 - 29. Finkelstein P, Sharma R, Picado O, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (panNETs): analysis of overall survival of nonsurgical management versus surgical resection. *J Gastrointest Surg* 2017;21:855-866.
 - 30. Turaga KK, Kvols LK. Recent progress in the understanding, diagnosis, and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *CA Cancer J Clin* 2011;61:113-132.
 - 31. de Herder WW, Niederle B, Scoazec JY, et al. Well-differentiated pancreatic tumor/carcinoma: insulinoma. *Neuroendocrinology* 2006;84:183-188.
 - 32. Paik WH, Seo DW, Dhir V, Wang HP. Safety and efficacy of EUS-guided ethanol ablation for treating small solid pancreatic neoplasm. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2538.
 - 33. Rimbaş M, Horumbă M, Rizzatti G, et al. Interventional endoscopic ultrasound for pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Endosc* 2020;32:1031-1041.
 - 34. Imperatore N, de Nucci G, Mandelli ED, et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review of the literature. *Endosc Int Open* 2020;8:E1759-E1764.