



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사 학위논문

크기가 작은 췌장의 신경 내분비
종양의 자연경과

Natural history of small
nonfunctioning pancreatic
neuroendocrine tumors

2016년 12 월

서울대학교 대학원

의학과 내과학 전공

최진호

A thesis of the Master' s degree

Natural history of small
nonfunctioning pancreatic
neuroendocrine tumors

크기가 작은 췌장의 신경 내분비
종양의 자연경과

December 2016

Seoul National University

College of Medicine, Graduate school

Department of Internal Medicine

Jin Ho Choi

크기가 작은 철회장의 신경 내분비 중양의 자연경과

지도교수 김 용 태

이 논문을 의학석사 학위논문으로 제출함

2016년 12월

서울대학교 대학원

의학과 내과학 전공

최 진 호

최진호의 의학석사 학위论문을 인준함

2017년 01월

위원장 _____ (인)

부위원장 _____ (인)

위원 _____ (인)

초 록

서론

췌장의 비기능성 신경내분비종양은 드문 질환이지만 이전 보다 빈번히 진단되고 있다. 이번 연구의 목적은 크기가 작은 췌장의 비기능성 신경내분비종양의 자연경과에 대해서 확인해보는 것이다.

연구 방법

이 연구는 후향적 연구로서 1999년부터 2015년 까지 췌장의 비기능성 신경내분비종양으로 진단받은 18세 이상의 환자들을 대상으로 했다. 이들은 조직학적으로 확진이 되거나 영상검사를 비롯한 임상적인 증거를 통해 췌장의 비기능성 신경내분비종양으로 진단받았다. 호르몬 과분비에 의한 증상이 있거나 20 mm 를 초과하는 크기의 종양을 가졌거나, 주위 조직 침윤소견이 있거나, 원격전이가 있거나, 추적관찰 기간 동안 2회 미만의 영상검사를 시행한 경우, 추적관찰 기간이 6개월 미만인 경우는 제외하였다.

연구 결과

크기가 작은 췌장의 비기능성 신경내분비종양을 가진 환자들 중, 진단 후 경과관찰을 한 환자들(69 명, 평균 나이 58.9 ± 11.1 세)은 주로 췌장의 두부(32 명, 46.4%)에 위치하고 있었고, 진단 당시 평균 크기는 10.9 ± 3.1 mm 였다. 평균 추적관찰 기간은 52.2 ± 38.7 개월 이었다. 종양의 크기는 추적관찰 기간 동안 하기와 같은 크기 변화를 보였다 : 크기 증가 (9 명, 13.0%), 크기 유지 (58 명, 84.1%), 크기 감소 (2 명, 2.9%). 종양의 평균 성장속도는 0.9 ± 2.9 mm/년 이었으며 과혈관성 종양이 아닐 수록 크기가 증가하는 경향을 보였다. ($P=0.04$) 13 명 (18.8%) 의 환자가 평균 32.9 ± 42.6 개월의 추적관찰 후 수술을 받았다. WHO 2010 분류에 따라, 유사분열 1등급은 18 명, 2등급은 1 명이 확인되었으며 3등급은 없었다. 수술적 절제술을 받은 종양의 조직학적 병기(AJCC 7판)는 Ia 가 7명, Ib 가 1명, IIa 가 2명, IIb 가 1명이었다. 두 명의 환자 (10.0%)가 각각 수술 후 34, 50.1 개월 후 원격 전이 형태로 재발하였고 이에 대해 치료받았다. 전체 환자들 중 질병관련 사망은 없었고, 원격 전이는 수술 후 재발한 2 명(2.9%)에서만 확인되었다.

결론

크기가 20 mm 보다 작은 췌장의 비기능성 신경내분비종양이 진단 당시 진행성 질병의 증거가 없는 경우 양성 질환경과를 보이기에 수술 대신 추적검사를 하며 경과관찰 하는 것이 가능해 보인다.

주요어: 췌장의 신경내분비종양, 비기능성, 치료

학번 : 2015-21975

목 차

초록.....	i
목차.....	v
서론.....	1
연구대상 및 방법.....	5
연구결과.....	10
고찰.....	26
참고문헌.....	36
초록(영문).....	43

그림 목록

그림 1	11
그림 2	15
그림 3	18

표 목 록

표 1	12
표 2	16
표 3	19
표 4	23
표 5	25

I. 서론

척장신경내분비종양은 척장 섬세포로부터 발생한 전체 종양들 중 1-2% 에 불과한 드문 종양이다. 척장의 신경내분비종양은 기능성과 비기능성 종양으로 나누게 되며, 과거에는 다양한 임상증상이 동반되는 기능성 신경내분비종양이 주된 진단 및 치료대상이었으나, 최근 진단기술의 발달과 영상검사 시행의 증가로 무증상의 비기능성 신경내분비종양의 발견 빈도가 전체의 50% 까지 증가하여 이에 대한 치료 역시 중요해지는 추세다.^{1,2} 이들은 다른 장기에 발생하는 신경내분비종양에 비해 5 년 생존율이 좋지 않고, 특히 비기능성 신경내분비 종양은 악성 양상으로 진행하기 전까지는 증상을 일으키지 않기 때문에 진단 당시 원격 전이를 동반하는 경우가 많아 더욱 좋지 않은 예후를 보이고 있다.^{3,4} 최근에는 우연히 진단되는 경우가 많아 크기가 작고 양성 질환의 경과를 보이는 경우가 늘어나고 있는 것으로 생각되기에 질병 초기의 치료방침을 적절히 결정하는 것이 중요하다. 척장신경내분비종양의 치료를 결정함에 있어서 진단 당시의 기능성 여부, 진단 당시 병기, 유사분열의 등급 등이 중요한 기준이 되며, 최근 다양한 가이드라인이 제시되고 있어

임상에서는 이를 적절하게 참고하여 치료한다.⁵⁻⁷

췌장신경내분비종양에 대해서는 수술적 치료 이외에도 항암 화학요법, 표적치료제, 소마토스타틴 유사체, 화학색전술, 알코올소작술 등의 다양한 치료들이 시도되고 있으나, 여전히 근치적 절제만이 완치를 가능하게 하는 치료법으로 알려져 있다.⁸ 따라서 췌장의 신경내분비종양이 호르몬 과분비 혹은 종괴 효과로 인해 증상을 유발하는 경우에 적극적인 수술적 치료가 필요하며, 최근에는 전이가 있는 진행성 종양의 경우에도 수술을 할 경우 생존율의 상승이 증가되는 연구결과가 보고되고 있어 췌장의 신경내분비 종양은 가능하다면 수술적 절제를 하는 것이 합리적이다.^{9,10} 하지만 췌장의 비기능성 신경내분비 종양에서 크기가 작고 증상이 유발되지 않을 경우 수술을 할지 주기적인 검사를 하며 외래에서 추적관찰을 할지에 대해서 여전히 일치된 치료방침은 없으며, 임상주의 판단에 따라 수술여부를 결정하고 있는데, 크기가 20 mm 보다 작은 경우 그 판단이 특히 어렵다.

수술적 절제술은 생존률을 증가시키고 전이를 포함하여 진행성 질병으로 진행할 가능성을 막을 수 있지만 과도한 적응증 기준으로 시행한 수술의 합병증으로 인해 환자의 삶의 질이 크게 저하되거나 사망과 같은 치명적인 합병증이 발생할 수 있기에 신중

하게 결정할 필요가 있다.¹¹⁻¹⁵ 전이가 없고 진행성 질병의 경과를 보일 가능성이 낮다고 판단되어 수술 적절한 검사를 통해 경과관찰을 하는 것은 과잉 치료를 막고 환자의 삶의 질을 유지한다는 장점이 있지만 질병의 자연경과에 대한 이해가 부족하여 진행성 질환이나 전이의 위험인자에 대해 명확히 알려진 바가 없고, 추적관찰의 방법과 기간에 대해 전문가들의 일치된 견해가 없다는 단점이 있다. 대표적으로 European Neuroendocrine Tumor Society (ENET) 가이드라인에 따르면 2 cm 미만의 전이의 증거가 없는 신경내분비종양이 유사분열 등급이 낮을 경우 수술적 절제 없이 추적관찰 하되 5 mm 이상 크기가 성장하거나 20 mm 이상으로 크기가 증가할 경우 수술적 절제를 권고한다.⁷ 한편, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서는 전이가 없는 췌장의 비기능성 신경내분비종양에 대해서 금기가 없다면 수술적 절제를 하되, 크기가 1 cm 미만이라면 경과관찰을 해볼 수도 있다고 권고하고 있다.¹⁶ 이러한 의견의 불일치는 신경내분비종양에 대한 자연경과나 악성의 위험인자를 보고한 연구가 제한적이며 대다수가 적은 수의 환자를 대상으로 하였고 적절한 구분 없이 이질적인 군을 합쳐서 분석한 경우가 많았고, 특히 크기가 작은 종양을 한정지어 수행한 연구가 매우 부족하기 때문이다.¹⁷⁻²²

이번 연구에서는 크기가 2cm 미만인 췌장의 비기능성 신경내분비종양의 자연경과 및 그에 따른 임상적 결과들을 면밀히 살펴보고 분석하여 이들의 적절한 치료방침에 대해 생각해보고자 한다.

II. 연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 1999년 1월부터 2015년 12월까지 서울대학교병원을 방문한 18세 이상의 환자들 중, 췌장의 비기능성 신경내분비종양으로 진단된 환자들을 대상으로 실시하였다. 연구 대상을 선정하기 위해 췌장의 비기능성 신경내분비종양으로 진단된 환자를 의료정보실을 통해 검색하였고, 검색시 신경내분비종양과 연관되어있는 진단 코드명을 이용하여 환자를 확보하였다. 이들 중 최초 진단시 악성 종양으로 진단되고 기능성 신경내분비종양으로 발현한 경우를 제외하고 비기능성 신경내분비종양을 추려내었다. 이 환자들은 조직검사를 통해 확진이 되거나 영상검사를 비롯한 추가적인 검사결과가 합당하여 신경내분비종양으로 진단받고 외래에서 추적관찰 하였다. 영상검사의 경우 초기 진단은 컴퓨터단층촬영(CT) 혹은 복부초음파를 이용하여 전형적인 신경내분비종양이 의심되는 경우 진단하였다. 진단이 확실하지 않은 경우 자기공명영상(MRI)을 추가로 촬영하거나 EUS 를 시행하기도 하였으나 이는 임상주의 판단에 따

라 시행하는 경우의 차이가 컸다. 추적관찰의 경우 대부분 CT 로 추적관찰을 하였고, 임상상의 판단에 따라 복부초음파나 MRI 로 추적관찰 하기도 하였다. 증상이 있더라도 신경내분비종양에 의한 증상이 아닌 것으로 판단될 경우 비기능성 종양으로 정의하였다.

다음과 같은 기준에 해당하는 환자를 제외하였다 : 1) 진단 당시 크기가 20 mm 를 초과하는 종양, 2) 신경내분비종양과 연관된 호르몬의 과분비로 인한 증상이나 징후를 보이는 환자, 3) 진단 당시 초기 치료로 수술을 결정하고 절제를 시행한 환자, 4) 진단 당시 국소침윤, 림프절 전이, 원격전이의 증거가 있는 환자, 5) 총 추적관찰 기간이 6개월 미만인 환자, 6) 제 1형 다발성 내분비종양이나 분히펠린다우 증후군 (Von-Hippel-Lindau syndrome)으로 진단된 환자, 7) 외래 방문 기간 동안 추적 관찰 목적으로 시행한 영상검사가 2 회 미만이거나 최초 진단 당시 영상검사를 확인할 수 없는 환자.

2. 연구목적

이번 연구는 질병의 자연경과를 확인하고자 하는 관찰 연구로써, 일차적인 연구 목적은 크기가 20 mm 보다 작은 췌장의 비기능성

신경내분비종양의 크기 변화를 확인하고자 하였다. 이차적인 연구목적은 췌장의 비기능성 신경내분비종양의 전이여부, 질병관련 사망여부, 수술 혹은 조직검사를 시행한 경우 조직학적으로 확인되는 질병의 특성을 확인하고자 하였다.

3. 연구방법

의무기록을 통해 정보를 후향적으로 수집하였으며, 환자의 나이, 성별, 진단방법, 치료 및 치료 후 추적관찰 결과, 추적관찰 기간, 수술여부, 수술을 시행하게 된 동기 등을 확인하였다. 동반된 기저질환의 경우 Adult Comorbidity Evaluation-27 을 통해 평가하였다.²³ 영상검사를 통해 종양의 크기, 추적 검사를 통한 크기의 변화, 초기 진단 당시 낭종변성 여부, 괴사 여부, 과혈관성, 석회화, 주췌관의 확장여부와 정도, 췌장의 위축과 같은 종양의 특성, 국소 침윤성 전이, 국소 림프절 전이, 원격 전이를 확인하였다. 조직검사 혹은 수술적 절제술을 받은 경우에 병리검사 결과를 통해 유사분열 수, Ki-67, AJCC 7판을 참조한 임상적 병기, WHO 2010 가이드라인에 따른 유사분열 등급을 조사하여 종양의 조직학적 특성에 대해 확인하였다. 최초 진단 이후 치료에 대한 방침은 담당 의사가 작성

한 기록을 토대로 조사하여 최초 치료계획이 수술이었는지 경과관찰이었는지 구분하였고, 추적관찰 중 수술적 절제를 받은 환자들의 경우 그 이유를 면밀히 조사하였다.

추적관찰 기간은 최초로 신경내분비종양이 진단된 시점을 시작 시점으로, 마지막 외래 방문 혹은 마지막 영상의학검사 시행 날짜를 종료 시점으로 삼았다. 외래에서 경과 관찰 하는 동안 병변의 추적 목적으로 반복적인 영상 검사를 시행했는데, 그 기간이나 검사 방법에 대해서는 임상 의사의 판단을 통해 다르게 결정되었기에 환자마다 일관되지 않았다. 영상의학적 특성은 CT, MRI, 복부초음파, 초음파내시경 등을 통해 평가되었다. 종양의 크기는 종양의 장축을 기준으로 측정하였고, 크기 증가는 최초의 크기에 비해 최종 측정된 크기가 20% 이상 변화를 보이면서 5 mm 이상 크기가 증가한 경우로, 크기 감소는 최초의 크기에 비해 최종 측정된 크기가 20% 이상의 변화를 보이는 것으로, 이에 해당하지 않는 변화는 크기 유지로 정의하였다.²⁴ 종양의 성장속도는 최초 측정된 크기와 최종 측정된 크기의 차이를 해당 추적관찰 기간으로 나누어 단위길이를 1 년이 되도록 계산하였다. 최종 측정된 크기는 수술을 받은 경우는 수술 직전의 크기로 정의하였고, 그렇지 않은 경우에는 추적관찰 기간 동안 가장 마지막에 촬영한 영상검사에서 측정된 크기로 정의하였

다.

4. 통계 분석

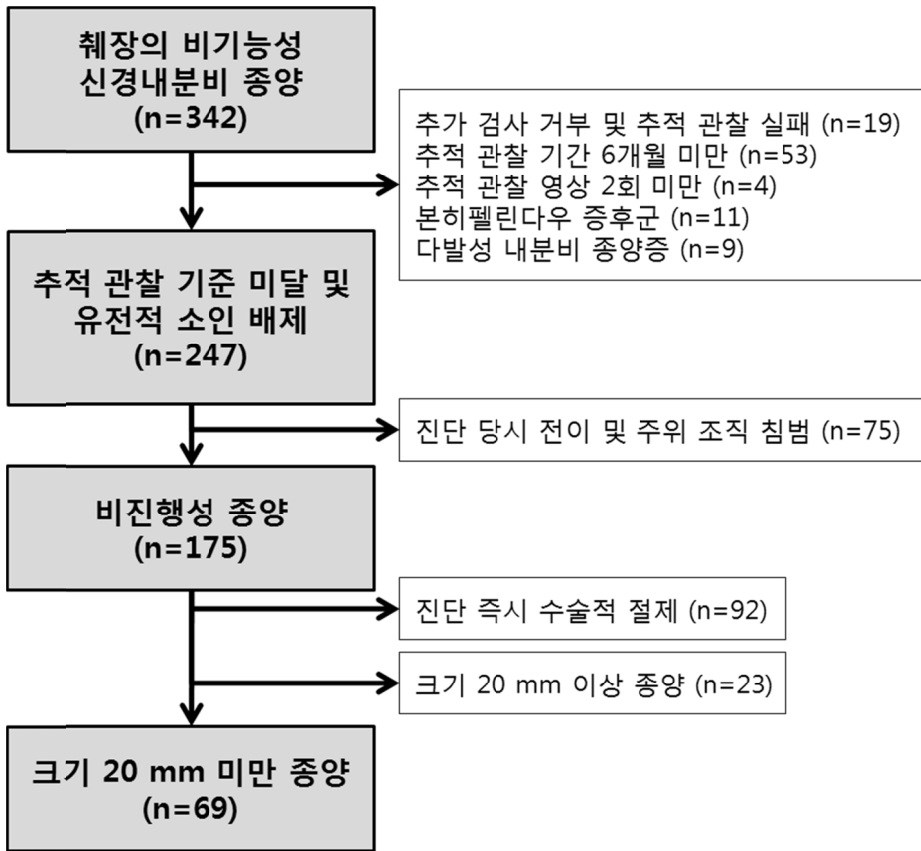
통계분석은 한글 SPSS version 23.0 (SPSS 23.0K for windows SPSS Korea, Seoul, Korea)를 사용하였다. 서로 다른 두 군의 차이여부를 통계적으로 확인하는 데에 Pearson' s chi-square, Fisher' s exact test, Student T-test 를 사용하였고 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미 있다고 판정하였다.

III. 연구 결과

1. 연구 대상 선정 결과

총 342 명의 췌장의 비기능성 신경내분비종양으로 진단된 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 추가 검사 거부 및 추적관찰 실패한 19 명, 추적 관찰 기간이 6 개월 미만인 53 명, 추적 관찰 중 영상 촬영이 2 회 미만이었던 4 명을 제외하였으며, 본히펠린다우 증후군으로 진단된 11 명, 다발성 내분비종양증으로 진단된 9 명을 제외한 247 명을 추려내었다. 이들 중 진단 당시 전이 및 주위 조직으로의 침범이 있었던 75 명을 제외하고 비진행성 종양들을 추려내었고, 이들 중 진단 즉시 수술적 절제를 시행한 92 명과 크기가 20 mm 이상인 종양을 가진 23 명을 제외하여 최종 적으로 크기가 20 mm 미만인 췌장의 비진행성 신경내분비종양 69 명을 대상으로 연구를 수행하게 되었다. (그림 1)

그림 1. 연구 대상 선정 과정의 요약



2. 환자의 기본 특성

체장의 비기능성 신경내분비종양을 진단받은 69 명의 환자에 대해서 분석하였는데, 이들 중 25 명은 조직학적으로 확진되었고, 44 명은 영상검사를 통해 진단받았다. (표 1) 환자들의 평균나

이는 58.9 ± 11.1 세였고 47.8% (69 명 중 33 명)는 남성이었고, 평균 추적관찰 기간은 52.2 ± 38.7 개월 이었다. 대부분은 무증상이었으나, 체중감소와 소화불량을 호소하는 환자가 각각 한 명씩 있었으며 이들은 채식종양과는 무관한 증상으로 평가하여 기록되어 있었다. 환자의 기저질환은 Adult Comorbidity Evaluation-27 을 기준으로 분류하였고, 32 명에서는 동반 기저질환이 없었고, 24 명은 경증, 10 명은 중등도, 3 명은 중증의 동반질환을 가지고 있었다.

표 1. 채식의 비기능성 신경내분비종양이 진단된 환자들의 기본특성

전체 환자 수 (명)		69
나이(세), 평균 ± 표준편차		58.9 ± 11.1
성별, n(%)	남 (%)	33 (47.8)
	여 (%)	36 (52.2)
기저질환, n(%)	없음	32 (46.4)
	경증	24 (34.8)
	중등도	10 (14.5)
	중증	3 (4.3)
진단 방법, n(%)	영상 검사	44 (63.8)
	조직학적 확진	25 (36.2)
증상	없음	67
	체중감소	1

소화불량		1
추적관찰기간 (월), 평균 ± 표준편차		52.2 ± 38.7 (7.0 - 167.6)
최초 크기(mm), 평균 ± 표준편차		10.9 ± 3.1 (5.0-19.0)
	크기 < 10, n(%)	20 (29.0)
	크기 10~20, n(%)	49 (71.0)
위치, n(%)	두부/경부	32 (46.4)
	체부	21 (30.4)
	미부	16 (23.2)
영상검사상 특성, n(%)	낭성 변화	10 (14.5)
	과혈관성 종양	57 (82.6)
	괴사	2 (2.9)
	석회화	2 (2.9)
	주춧관 > 5mm	7 (10.1)
	상류 채장 위축	5 (7.2)

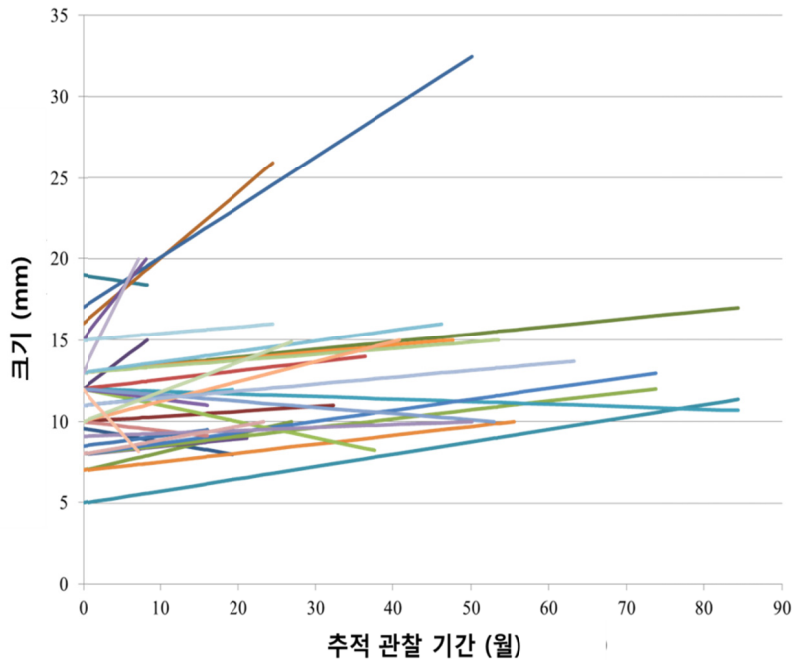
종양의 최초 크기는 평균 10.9 ± 3.1 mm 이었고, 이들 중 크기가 10 mm 미만인 경우가 29.0% (69 명 중 20 명), 10 mm 에서 20 mm 사이에 해당하는 경우가 71.0% (69 명 중 49 명) 이었다. 종양은 채장 두부와 경부에 46.4% (69 개 중 32 개), 체부에 30.4% (69 개 중 21 개), 미부에 23.2% (69 개 중 16 개) 위치 하였다. 영상검사에서 보여지는 종괴의 특성을 살펴보면, 낭성 변화 부위를 포함한 종괴는 14.5% (69개 중 10 개), 과혈관성을 보인

종괴는 82.6% (69개 중 57 개), 괴사가 된 종괴가 2.9% (69개 중 2 개), 석회화된 종괴가 2.9% (69 개 중 2 개) 였다. 주춧관의 확장이 5 mm 이상 확인된 경우는 10.1% (69 명 중 7 명) 였으며 종양의 상류부위 체장에서 위축이 관찰되는 경우는 7.2% (69 명 중 5 명) 이었다.

3. 체장의 비기능성 신경내분비종양의 자연경과와 임상상

추적 관찰을 마치고 확인한 종양의 최종 크기는 평균 1.4 ± 3.2 mm 증가 하였고, 13.0% (69 명 중 9 명)은 크기 증가, 84.1% (69 명 중 58 명)은 크기 유지, 2.9% (69 명 중 2 명)은 크기 감소가 관찰되었다. 종양의 평균 성장속도는 1 년에 0.9 ± 2.9 mm 이었다. (표2) 추적관찰 기간에 따른 크기의 변화 정도를 그림 2 에 나타내었으며, 크기가 급격한 변화를 보이는 종양들도 관찰되는 반면 대부분은 큰 변화를 보이지 않는 양상이다.

그림 2. 췌장의 신경내분비종양의 추적관찰 기간에 따른 크기 변화



추적관찰 기간 동안 수술 받은 환자는 18.8% (69 명 중 13 명)이었으며, 81.2% (69 명 중 56 명) 의 환자는 외래에서 영상 검사를 하며 추적관찰 하였다. 추적관찰 기간 중 전이는 2.9% (69 명 중 2 명) 의 환자에서 발생하였고, 이들은 모두 수술 후 재발한 경우로 재발에 대하여 치료를 하며 추적관찰 중에 있다. 추적관찰 기간 중 사망은 4.3% (59 명 중 3 명) 의 환자에서 발생하였고, 이들은 모두 췌장의 신경내분비종양과는 무관한 이유로

사망하였기에 전체 연구기간 중 질병관련 사망은 없었다. 이러한 임상상의 변화와 치료결과를 그림 3 에 요약하여 정리해 제시하였다.

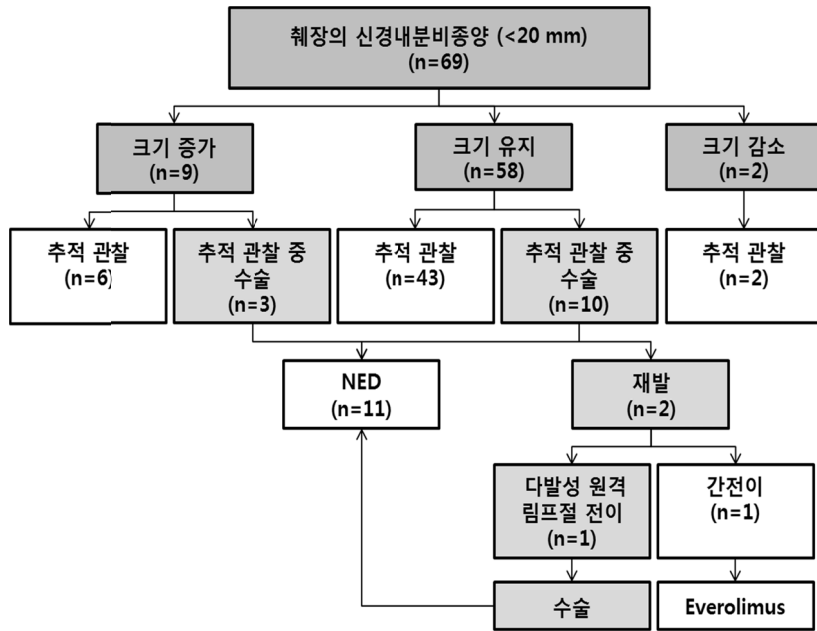
수술을 시행한 13 명의 검체 및 조직검사를 시행한 환자들 중 유사분열에 대해 평가가 된 6 명의 검체를 확인해본 결과로, Grade 1 에 해당하는 경우가 94.7% (19 명 중 18 명) 이었고 Grade 2 에 해당하는 경우가 5.3% (19 명 중 1 명) 이었으며 Grade 3 는 없었다.

표 2. 추적관찰을 종료한 비기능성 신경내분비종양들의 자연경과 및 임상상

최종 크기 (mm)		11.7 ± 3.9
크기 변화, n(%)	증가	9 (13.0)
	유지	58 (84.1)
	감소	2 (2.9)
평균 크기 변화 (mm)		1.4 ± 3.2
평균 성장 속도 (mm/year)		0.9 ± 2.9
관찰기간 동안 치	경과 관찰	56 (81.2)
료, n(%)	수술	13 (18.8)
원격 전이, n(%)		2 (2.9)

사망, n(%)		3 (4.3)
질병관련 사망, n(%)		0 (0)
수술 시행 이유	크기 증가	6
	악성 고위험군	2
	환자의 희망	1
	타종양과 동시수술	1
	국소림프절 전이	1
	확인 불가	2
유사분열 (WHO)	등급 G1	18
	G2	1
	G3	0
	확인되지 않음	50

그림 3. 대상 환자의 자연경과와 치료 결과 요약



4. 수술적 절제술의 치료 성적

추적관찰 기간 중 수술적 절제를 시행한 13 명의 환자들에 대해서는 표 3 을 통해 자세한 정보를 제시하였다. 환자들은 처음 진단된 시점부터 평균 32.9 ± 46.2 개월 후 수술을 받았으며, 이들 중 4 명은 중앙적출술, 3 명은 유문보존 췌장십이지장절제술, 3 명은 원위췌장절제술, 2 명은 부분췌장절제술, 1 명은 췌장십이지장절제술(Whipple's operation)을 받았고 수술의 절제연은 R0 절제

가 12 명, R1 절제가 2 명 이었다. 병리학적 소견에서 WHO 2010 가이드라인의 기준에 따라 분류한 유사분열 정도는 1등급이 12 명, 2등급이 1 명이었고, AJCC 7th 가이드라인에 따라 병기를 분류해보면 Ia 가 7 명, Ib 가 1 명, IIa 가 2 명, IIb 가 1 명 이었다.

표 3. 수술을 시행 받은 환자들의 특성 및 치료 결과

	성별 [†] /나이	위 치 [†]	크기 (mm)		수 술	수술 근거	WHO 등급	AJCC 병기	재발	최종 평가 †
			최초	수술전						
1	F/66	B	17	33	S	크기 증가	1	Ib (T2N0)	-	NED
2	M/64	H	12	12	P	주춧돌 확 장	1	Ia (T1N0)	+	NED
3	F/51	H	7	10	P	크기 증가	1	Ia (T1N0)	-	NED
4	F/31	B	10	10	S	환자의 회 망	1	Ia (T1N0)	-	NED
5	M/45	B	8.5	19	D	타종양과 동시수술	1	Ia (T1N0)	-	NED
6	F/47	H	17	17	P	악성 양상	1	Ia (T1N0)	-	NED
7	F/59	B	15	20	D	크기 증가	1	IIa (T3N0)	-	NED
8	F/49	H	7	10	W	국소림프 절확대	1	IIb (T1N1)	-	NED
9	M/69	T	11	15	D	크기 증가	2	Ia (T1N0)	+	SD

10	M/59	B	12	11	E	확인 안됨	1	Ia (T1N0)	-	NED
11	M/41	H	10	13	E	크기 증가	1	IIa (T3N0)	-	NED
12	M/56	H	15	15	E	확인 안됨	1	-	-	NED
13	M/51	B	11	14	E	크기 증가	1	-	-	NED

†M : male, F : female ; ‡H : head, B : body, T : tail ; *S : subtotal pancreatectomy, P : pylorus preserving pancreatoduodenectomy, D : distal pancreatectomy, W : Whipple's operation, E : enucleation ; ¶NED : no evidence of disease, SD : stable disease

수술 받은 환자들 중 6 명은 종괴의 크기가 증가하여 수술하였고, 2 명은 악성의 가능성이 높아 수술하였으며, 1 명은 환자가 희망하여 수술하였고, 1 명은 추적관찰 중에 국소 림프절이 크기가 커져 전이를 의심하여 수술하였고, 1 명은 진단 당시 수술을 권유하였으나 환자가 원치 않아 수술 시점을 미루다 다른 수술을 하면서 함께 절제하였고, 2 명은 의무기록과 객관적인 검사소견만으로는 명확한 수술시행 이유를 확인할 수 없었다. 크기가 증가하여 수술 받은 6 명은 처음 진단 당시 평균 11.8 ± 3.6 mm 의 크기였으며, 수술 전까지 평균 4.5 ± 6.0 mm 크기증가를 보였고, 수술 전 크기는 평균 17.5 ± 8.3 mm 였다. 악성의 가능성이 높다고 평가된 환자들 중 한 명은 초기 진단 당시 시행한 CT 소견에 비해서 약 4 개월 뒤 추적관찰 하며 촬영한 종양의 초음파 소견이 악성 양상을 보인다고 판단되어 수술적 절제를 시행 하였고, 다른 한 명은 주체

관의 확장이 최초 5 mm 에서 최종 12 mm 로 증가하는 양상 보여 악성 양상으로 진행할 가능성을 높게 보고 수술하였다.

수술 받은 환자들 중 15.4% (13명 중 2명)에서는 종양이 재발하였는데 그 중 1 명은 64세 남자환자로 진단 후 7.87 개월에 주췌관 확장이 악화되어 유문보존 췌십이지장절제술을 시행하였고, 수술 후 50.1 개월에 췌장 주위의 다발성 림프절 재발 의심소견으로 수술적 절제술을 시행하였다. 이후 특별한 치료 없이 경과관찰 중이며 이후 53.9 개월 동안 질병의 증거 없는 상태로 경과관찰 중이다. 다른 1 명은 69세 남자환자로 진단 후 3.9 개월에 원위췌장 절제술을 시행받고 경과관찰 중, 수술 후 34 개월에 간의 다발성 전이로 재발 소견을 보였고, 가장 큰 전이 종괴는 43 mm 로 측정되었다. 이에 대해서 everolimus 를 이용한 화학요법으로 치료 중에 있으며 안정 병변 (stable disease) 으로 평가되어 22.3 개월 동안 약제를 유지하고 있다. 연구 기간 동안 수술 받은 환자들 중 한 명의 환자가 사망하였고, 질병이나 수술과 무관한 사망이었다.

5. 크기 10 mm 를 기준으로 구분한 두 군의 비교

췌장의 신경내분비종양을 최초 진단 시 크기에 따라 10 mm

미만인 종양 (1군) 과 10 mm 이상 20 mm 미만인 종양 (2군)의 두 군으로 나누어서 환자들의 특성을 비교해보아 크기에 따른 특성이나 예후의 차이를 나타내는지 확인해보았다. (표4) 각각 1군에는 20 명의 환자가, 2군에는 49 명의 환자가 포함되었고, 양군의 크기는 각각 7.4 ± 1.2 mm 와 12.4 ± 2.4 mm ($P < 0.001$) 로 유의미한 차이를 보였다. 남녀 비율과 기저질환의 분포, 종양의 특성은 양군에서 유의미한 차이를 보이지 않았다. (표 4) 경과관찰 후 수술적 절제를 받은 환자는 1군에서 15%(20명 중 3명)과 2군에서 20.4%(49명 중 10명)로 그 비율은 통계적으로 유의미한 차이를 보이지 않았다. ($P=0.74$) 수술 후 재발한 2명의 환자는 모두 최초 진단 당시 크기가 10 mm 보다 컸으나 그 수가 작아 양군 간의 통계적 유의성을 계산하기 부적절 하였다. 사망한 경우 역시 모두 최초 크기가 10 mm 보다 큰 경우였으나 모두 질병과 무관한 사망이었다.

수술 검체가 있거나 진단시 조직검사를 시행하여 WHO 등급을 평가한 경우, 유일하게 2 등급으로 평가된 경우는 2군에 속하였고, 나머지는 모두 WHO 1 등급이었다. 수술한 경우 AJCC 병기의 평가가 가능한 11 명을 비교해보았을 때, 양군에서 유의미한 분포의 차이는 보이지 않았으며 IIb 에 해당하는 경우가 각 군에 1 명씩

있었다. 종양의 크기가 증가하거나 유지되는 것의 차이는 두 군에서 유의미하지 않았으나, 크기가 감소한 2 명의 경우 2 군에 해당하였다. 크기 증가나 성장 속도 역시 두 군간의 차이는 없었다.

표 4. 크기 10 mm 를 기준으로 분류한 두 군의 임상상 비교

		1군 크기 < 10 mm (n = 20)	2군 크기 10~20 mm (n = 49)	P 값
최초크기(mm), 평균±표준편차		7.4 ± 1.2	12.4 ± 2.4	<0.01
성별	남성/여성	8/12	25/24	0.41
나이, 평균±표준편차		58.7 ± 10.5	58.9 ± 11.4	0.92
위치	두부/경부	9	23	0.85
	체부	7	14	
	미부	4	12	
치료	수술	3	10	0.74
	경과관찰	17	39	
수술 후 재발		0	2	
사망 (질병관련사망)		0 (0)	3 (0)	
유사분열등급 (WHO)	1	4	14	
	2	0	1	
	3	0	0	

병기 (AJCC)	Ia	2	5	0.83
	Ib	0	1	
	IIa	0	2	
	IIb	1	0	
크기 변화	증가	3	6	0.64
	유지	17	41	
	감소	0	2	
크기 증가 (mm), 평균±표준편차		1.74 ± 3.96	1.26 ± 3.32	0.58
성장 속도 (mm/year), 평균±표준편차		0.89 ± 2.53	0.96 ± 3.05	0.92

6. 크기증가 여부를 기준으로 구분한 두 군의 비교

크기가 증가한 경우와 그렇지 않은 경우의 두 군으로 구분하여 크기 증가에 영향을 주는 인자를 찾아보고자 하였다. (표5) 대부분의 모든 종양의 특성과 환자의 특성은 양 군에서 유의미한 차이를 보이지 않았고, 종양이 과혈관성 종양이 아닌 경우가 크기가 증가한 군에서 증가하지 않은 군에 비해서 많이 발견되었고 통계적인 유의성을 가졌다. (P=0.04, OR 0.192, 95% C.I 0.042-0.871) 유사 분열 등급의 경우 WHO 2 등급에 해당했던 1 레에서 크기증가는 관찰되지 않았으나 절대적인 수가 부족하여 양 군의 차이를 확인하

는 것은 불가능 하였다.

표 5. 췌장의 비기능성 신경내분비종양을 크기 증가 여부로 구분한 두 군간에 환자및 종양의 특성의 비교 결과

		증가 군 (n=9)	비증가 군 (n=60)	P 값
성별	남성/여성	3/6	30/30	0.48
나이, 평균±표준편차		62.3±10.6	58.3±11.1	0.32
	55 세 이상	7	39	0.71
최초크기, 평균±표준편차		11.4±4.1	10.9±2.9	0.65
	크기< 10 mm	3	17	0.71
	크기10~20 mm	6	43	
위치	두부/경부	4	28	0.52
	체부	4	17	
	미부	1	15	
영상검사에	낭성 변화	1	9	1.00
서 종양의	과혈관성 종양	5	52	0.04
특성	괴사	1	1	0.25
	석회화	1	1	0.25
	주춧관 > 5mm	2	5	0.22
	상류 췌장위축	2	3	0.12
유사분열	G1	4	14	
등급(WHO)	G2	0	1	

IV. 고찰

체장의 신경내분비종양은 드문 질환이지만 최근 우연히 진단되는 비기능성 종양의 수가 늘어나고 있어 임상적 중요도가 높아지고 있다. 특별한 증상을 유발하지 않는 크기가 작고 원격 전이가 없으며 주위로의 침윤이 없는 비진행성 상태의 비기능성 신경내분비종양이 진단되면, 수술적 절제여부를 결정하는 것이 가장 핵심의 사결정이다. 향후 수술을 통해 원격 전이나 질병 연관 사망을 줄일 수 있다는 확실한 이득이 있다면 수술을 하는 것이 합리적인 접근으로 보여진다.

현재까지 알려진 진행성 질환으로의 진행에 대한 위험인자는 종양의 크기가 클 때, Ki-67 값이 클 때, WHO 유사분열 2 혹은 3 등급, 나이가 55세 이상일 때, PET 소견이 의심될 때 등이 있다. 종양의 크기의 경우 가장 많은 연구가 되어있으나 절단값 (cut-off value)이 15 mm 부터 30 mm 까지 매우 다양하게 보고되고 있어 일관성이 부족하고, Ki-67 의 경우 해당 검사 자체가 가지는 부정확성이 있으며, 나이의 경우 충분한 확인이 되지 못하고

있으며, PET 소견은 최근 제시된 것으로 충분한 검증이 필요한 상황이다. 결국 충분한 비침습적인 검사결과만을 가지고는 악성양상으로 진행할지 여부는 질병의 초기에 쉽게 알기 어려우며, 크기가 작은 병변에 대해서 침습적인 조직 검사를 통해 병리결과를 확인하는 것은 검사의 실패가능성이나 따른 합병증 가능성, 재검사의 가능성 등을 고려하면 비용 효과 측면에서 타당성이 떨어지리라 생각된다.^{18-20,22,25-27}

종양의 크기는 비침습적으로 측정가능하며 임상적으로 가장 적용하기 좋은 지표로 보여지나 특정 크기 미만에서 수술 없이 경과 관찰하는 치료방침을 실제로 적용할 수 있을지에 대해서는 다양한 논쟁이 있다. 그 이유는 앞서 언급한 바와 같이 질환의 자연경과가 충분히 알려지지 않았고, 크기가 증가하거나 진행성 질환이 되는 위험 인자에 대해서 정확히 알고 있지 못하기 때문이다. 이러한 경과관찰을 우선적으로 하는 치료방침이 실제로 설득력을 얻기 위해서는, 첫째로 크기를 비롯한 종양의 특성이 장기간 관찰 시에도 급격히 변하지 않아야 하며, 둘째로 국소 침윤 혹은 원격 전이와 같은 진행성 질환의 발생률이 매우 낮거나 없어야 하며, 셋째로 질병관련 사망의 발생률이 매우 낮거나 없어야 하며, 마지막으로 진행성 질환이 될 위험인자를 알아내어 최초 진단시 혹은 추적관찰 중 위험도

가 높은 병변이 될 위험인자가 확인되는 병변에 대해서 선제적인 치료를 할 수 있어야 할 것이다.

본 연구 결과를 이러한 측면에서 다시 살펴보면, 20 mm 보다 작은 비기능성 췌장 신경내분비종양의 자연경과는 대부분이 양성 질환의 경과를 보였고, 외래에서 추적관찰 하며 필요 시 수술한 치료방침의 성적은 매우 준수하였다.

우선, 평균 52.2 (범위 7.0 - 167.6) 개월의 장기간 추적 관찰한 결과 크기가 증가한 경우는 13.0% 에 불과하였고, 전체적으로는 평균 1.4 mm 정도의 크기 증가가 확인되었고, 평균 성장속도를 계산해보면 1년 마다 0.9 mm 성장하여 느리게 성장하는 양상임을 확인할 수 있었다. 또한 병리학적 검사가 가능했던 종양들 중에서 WHO 유사분열 등급이 94.7% 에서 1 등급으로 확인되며, 수술 후 확인한 병기 역시 한 명만이 AJCC 병기 IIb 로 확인된 바 있다. Stage IIb 로 진단된 환자는 49세 여자로서, 진단 당시 크기는 7 mm 였으며 외래에서 55.5 개월 추적관찰 후 크기가 10 mm 로 증가하고 국소 림프절 확대 소견이 관찰되어 수술하였고, Whipple 씨 수술을 시행 받은 뒤 국소림프절 전이가 19 개 중 2 개 에서 발견되었다. 이후 19.2 개월 동안 추적관찰 중에 있으며 재발의 증거는 없는 상태이다.

또한, 추적관찰 기간 동안 사망자는 3 명 있었으나 이들은 모두 질병과 무관한 이유로 사망하였다. 매우 낮은 확률로 원격 전이가 발생하는 것을 확인했다. 본 연구 대상 환자의 2.9% 에서 원격 전이가 발생하였는데, 이는 기존 연구에서 보고된 전이율에 비해서 더 낮은 수준이었다.²² 전이가 확인된 환자들은 모두 수술 후 재발소견을 보였던 경우였으며 각각 수술과 화학약물요법을 통해 질병의 증거가 없는 상태와 안정 병변 상태로 장기간 외래에서 추적관찰 하고 있어 그 예후가 나쁘지 않았다. 따라서 이번 연구의 결과들은 크기가 20 mm 미만인 췌장의 비기능성 신경내분비종양에 대해서 충분한 경과관찰 기간을 가지고 필요시 수술하는 치료방침을 뒷받침 해줄 수 있다.

최근 크기가 작은 췌장의 신경내분비 종양에 대해 수술을 하지 않고 경과관찰을 하는 것에 대한 연구가 이루어지고 있는데, 이는 수술의 명확한 적응증에 대한 필요성이 요구되기 때문이라 보인다. Gaujoux 등이 시행한 관찰연구에서 크기가 2 cm 미만인 췌장의 비기능성 신경내분비종양 환자들을 추적관찰 한 결과 그 중 17% (41 명 중 8 명) 만이 수술적 치료가 필요했으며 수술적 절제를 받은 환자 모두 ENET 병기 기준으로 I 혹은 II 이며 WHO 유사분열 등급도 모두 1 등급으로 확인되었으며, 이들 중 사망이나 재

발, 전이가 발생한 경우는 없었기에 2 cm 미만의 비기능성 신경내분비종양에 대해서 경과관찰을 하는 것이 가능하다는 주장하고 있다.²⁸ 유일한 케이스-컨트롤 유형의 비교연구는 Sadot 등이 발표한 것으로, 이에 따르면 이들은 3 cm 이하의 종양에 대해서 수술하는 것과 경과관찰 하는 것이 5 년 생존율이 각각 91%, 99% 로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않는다고 주장하고 있으며, 이는 작은 크기의 종양에서 수술적 절제 대신 경과관찰을 하는 것에 견고한 증거가 될 수 있는 연구이다.¹⁹ Lee 등의 연구에서도 종양 크기 10 mm 의 비기능성 신경내분비종양을 진단받은 77 명의 환자를 수술 없이 경과관찰 하였고 국소 침윤이나 전이, 질병 연관 사망은 발생하지 않았음을 보고한 바 있다.¹⁷ 이외에 다양한 연구들이 췌장의 신경내분비 종양에 대한 자연경과에 대해서 보고하고 있으며, 다양한 변수로 그룹을 나누어서 수술적 절제를 한 것과 경과관찰을 한 경우에 대해서 비교 한 결과를 제시하고 있다.²⁹⁻³¹

하지만 이러한 치료방침에 대해서는 추후 더욱 확실한 다수의 연구결과들이 뒷받침 되어야 할 것으로 보이는데, 최근 본히펠린다우 증후군에서 발생한 췌장의 신경내분비 종양에 대한 연구 중, 15 mm 보다 크기가 작은 비기능성 종양을 수술적 치료 없이 경과관찰 한 것 보다 수술적 절제를 한 경우가 장기간 치료성적이 좋다

는 보고가 있으며,³² 비기능성에만 국한된 것이 아니라 수술적 치료가 생존율을 증가시킬 수 있다는 보고는 예전부터 있어왔다.^{33,34} 한편, 본히펠린다우 증후군으로 진단된 환자들에서 확인한 바로는 췌장의 비기능성 신경내분비종양이 선형 패턴의 성장을 하지 않는다는 보고가 있으며,⁷ 크기만을 가지고는 췌장의 신경내분비종양에 대한 평가를 내리고 수술여부를 결정하는 것이 무리가 있기에 크기와 상관없이 수술적 절제 등 적극적인 치료가 필요하다는 주장들도 있다. Haynes 등이 시행한 비기능성 췌장의 신경내분비종양의 수술 검체를 통한 후향적 연구에서 크기가 20 mm 보다 큰 경우 높은 확률로 진행성 질환을 예측할 수 있으나, 크기가 20 mm 보다 작은 경우에서도 진행성 질환으로 확인되고 병리학적으로 악성인 경우도 확인되었으며 질병 관련 사망도 발생하였기에 크기를 기준으로 수술 여부를 결정해서는 안된다고 주장한다.²¹ 또한 Kuo 등의 연구는 미국의 SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) 데이터를 분석한 것으로, 크기가 20 mm 미만인 경우에도 악성 양상을 보일 수 있음을 확인하였다.²² 이들이 제시한 수술을 받은 크기가 20 mm 미만인 췌장의 비기능성 신경내분비종양으로 진단받은 263명 중, 림프절 전이가 27.3%, 원격 전이가 9.1%에서 확인되었다. 하지만 이러한 연구들은 대부분 수술을 받은 환자

들에게서 얻은 검체를 기반으로 하고 있기에 수술을 받지 않고 경과관찰 중에 있는 환자들의 경우가 배제된 상태이므로 수치 그대로 받아들여 결론을 내기에는 무리가 있다.

본 연구에서 추가로 확인하고자 했던 것들이 두 가지 있는데, 하나는 크기를 세분화 하여 분석할 경우 크기 기준에 따라서 의미 있는 결과를 확인할 수 있을 것이라는 가정이었다. 즉, 크기가 더 작은 경우가 그 임상양상이 양성에 가까울 것이라는 가정을 해 볼 수 있어 10 mm 미만의 크기를 가지는 경우나 10~20mm 사이의 크기를 가지는 경우의 양 군으로 나누어서 비교해보았으나 임상적인 특징이나 병리학적 결과, 수술 성적 등을 비교해보았을 때 양 군에 의미 있는 차이는 확인할 수 없었다. 다른 하나는 크기가 증가하는 종양이나 수술 후 전이하는 종양의 위험인자를 확인한다면 초기 진단 시에 치료를 결정함에 있어서 도움을 받을 수 있을 것이라 생각하여 분석하고자 하였고, 과혈관성을 보일수록 크기 증가를 보일 위험도가 낮아진다는 결과를 얻을 수 있었다. 하지만 이는 조심스럽게 받아들여야 하는데, 종양의 크기가 증가한 환자가 9 명으로 환자 수가 매우 적었는데, 그 중 조직검사나 수술로 확진이 된 경우는 3 명이었고 과혈관성이 아니면서 확진이 되지 않은 경우가 2 명이었기 때문에 진단의 불확실성이 있음을 염두에 두고 결과를 해석

해야하기에 과혈관성을 보이지 않는 것을 위험인자로 받아들이기에는 추가적인 연구가 필요하리라 생각한다. 이외에 수술 후 전이하는 종양의 특성의 경우 그 수가 적어 통계적인 의미를 부여할만한 결과를 도출할 수 없었다.

앞선 논의들과 더불어 향후 중요한 것은 추적관찰을 어떻게 할지에 대한 것이다. ENET 가이드 라인에서는 내시경초음파, MRI 혹은 CT 를 6-12 개월마다 촬영하여서 변화가 없다면 경과관찰을 지속하되 만약 크기에서 5 mm 이상의 증가가 있거나 크기가 20 mm 를 초과하게 된다면 수술을 할 것을 추천하고 있으나 추적관찰의 종료나 추적관찰 간격 연장에 대해서는 언급하고 있지 않다.⁷ NCCN 가이드 라인에서는 크기와 관계없이 되도록 수술을 할 것을 권유하고 있으며, 수술을 한 이후 10 년 까지 생화학적 지표자와 영상검사 (CT 혹은 MRI)를 촬영할 것을 권유하고 있으나 추적관찰 간격에 대해서는 명확히 언급하고 있지 않다.¹⁶ 대표적인 가이드 라인들에서도 명확히 추천하기 어려운 이유는 비기능성 종양에 대한 자연경과에 대한 이해가 부족하고 악성 양상을 나타내는데에 관여하는 위험인자를 알지 못하며 마땅히 추적관찰 할 표지자가 없고 굉장히 느리게 자라고 전이되기 때문에 추적관찰 간격이나 추적관찰 종료시점에 대해서는 쉽게 결론을 내리지 못하고 있으며 더 많

은 연구가 진행되어야 할 것이라고 이야기 하고 있다.

이번 연구의 제한점은 첫 번째로 이번 연구가 후향적 연구 이면서 세부적인 비교를 하기에는 충분하지 않은 부족한 환자 수를 기반으로 한 연구라는 점이다. 채장의 비기능성 종양은 빈도가 낮은 질환으로 단일기관에서 많은 수의 환자를 얻기 쉽지 않은 것이 현실이다. 또한 현재까지 나와있는 연구들은 서로 메타분석을 하기도 굉장히 이질적인 환자를 대상으로 하고 있어 향후 비슷한 환자군 선택기준을 가진 연구들이 많아진다면 메타분석을 통한 분석이 도움이 되리라 생각한다. 두 번째로 전체 환자들 중 63.8% 이 조직학적 확진 없이 영상소견을 바탕으로 진단된 채장의 신경내분비종양이기에 실제로는 다른 종류의 종양이 섞여 있을 수 있다는 점이다. 특히 부비강과 감별이 어려운 경우가 많은데, 최초 진단시 비강 스캔을 하거나 MRI 를 추가로 촬영하여 비교하고자 하는 노력을 하였으나 임상과의 판단에 따라 시행여부는 불규칙적이었으며 CT 의 조영이 되는 시간차이를 면밀히 살펴 최대한 부비강이 의심되는 경우는 제외하고자 노력하였다. 하지만 대부분 임상에서 만나게 되는 치료 방향의 결정이 어려운 환자는 조직학적 확진을 하지 않고 영상검사만으로 진단하게 되는 경우가 많은 점을 감안하면 이러한 접근이 어느 정도 불가피한 측면이 있다고 생각한다.

결론적으로, 수술이 여전히 유일하게 완치를 기대할 수 있는 치료법이지만 크기가 20 mm 미만인 췌장의 비기능성 신경내분비종양이 진행성 질환임을 나타내는 국소 침윤, 전이 등 소견이 보이지 않는다면 수술보다는 충분한 경과관찰을 하면서 임상 양상 변화에 따라 수술이 필요한 경우에 절제 하는 치료방침이 적용 가능할 것이라 보여진다. 하지만 향후 많은 연구가 필요하며 대규모의 환자를 대상으로 한 자연경과 및 위험인자에 대한 연구가 필요하며 수술과의 전향적 비교연구가 필요하겠다. 이와 더불어 추적관찰 중 수술 시행에 대한 적절한 적응증에 대한 논의와 추적관찰 방법과 종료 시점에 대한 논의가 충분히 이루어 져야 할 것이다.

참고문헌

1. Cloyd JM, Poultsides GA. Non-functional neuroendocrine tumors of the pancreas: Advances in diagnosis and management. World journal of gastroenterology 2015;21:9512-25.
2. Fitzgerald TL, Hickner ZJ, Schmitz M, Kort EJ. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. Pancreas 2008;37:134-8.
3. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut 2012;61:6-32.
4. Jang JY. Surgical Results of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Korean J Med DE - 2011-04-01 KUID - 0007KJM/2011804386 2011;80:386-92.
5. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. Annals of surgical oncology

2010;17:1471–4.

6. Flejou JF. [WHO Classification of digestive tumors: the fourth edition]. *Annales de pathologie* 2011;31:S27–31.

7. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2016;103:153–71.

8. Kulke MH, Shah MH, Benson AB, 3rd, et al. Neuroendocrine tumors, version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2015;13:78–108.

9. Birnbaum DJ, Turrini O, Vigano L, et al. Surgical management of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: short-term and long-term results from an international multi-institutional study. *Annals of surgical oncology* 2015;22:1000–7.

10. Gaujoux S, Gonen M, Tang L, et al. Synchronous resection of primary and liver metastases for neuroendocrine tumors. *Annals of surgical oncology* 2012;19:4270–7.

11. Boggi U, Amorese G, Vistoli F, et al. Laparoscopic pancreaticoduodenectomy: a systematic literature review. *Surgical endoscopy* 2015;29:9–23.
12. Leichtle SW, Kaoutzanis C, Mouawad NJ, et al. Classic Whipple versus pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in the ACS NSQIP. *The Journal of surgical research* 2013;183:170–6.
13. Reid-Lombardo KM, Farnell MB, Crippa S, et al. Pancreatic anastomotic leakage after pancreaticoduodenectomy in 1,507 patients: a report from the Pancreatic Anastomotic Leak Study Group. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2007;11:1451–8; discussion 9.
14. Fischer L, Kleeff J, Esposito I, et al. Clinical outcome and long-term survival in 118 consecutive patients with neuroendocrine tumours of the pancreas. *The British journal of surgery* 2008;95:627–35.
15. Smith JK, Ng SC, Hill JS, et al. Complications after pancreatectomy for neuroendocrine tumors: a national study.

The Journal of surgical research 2010;163:63–8.

16. NCC. N. NCCN clinical practice guidelines in oncology; version 2.2016.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf. 2016.

17. Lee LC, Grant CS, Salomao DR, et al. Small, nonfunctioning, asymptomatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): role for nonoperative management. *Surgery* 2012;152:965–74.

18. Regenet N, Carrere N, Boulanger G, et al. Is the 2-cm size cutoff relevant for small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: A French multicenter study. *Surgery* 2016;159:901–7.

19. Sadot E, Reidy–Lagunes DL, Tang LH, et al. Observation versus Resection for Small Asymptomatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A Matched Case–Control Study. *Annals of surgical oncology* 2016;23:1361–70.

20. Cherenfant J, Stocker SJ, Gage MK, et al. Predicting aggressive behavior in nonfunctioning pancreatic

neuroendocrine tumors. *Surgery* 2013;154:785–91; discussion 91–3.

21. Haynes AB, Deshpande V, Ingkakul T, et al. Implications of incidentally discovered, nonfunctioning pancreatic endocrine tumors: short-term and long-term patient outcomes. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2011;146:534–8.

22. Kuo EJ, Salem RR. Population-level analysis of pancreatic neuroendocrine tumors 2 cm or less in size. *Annals of surgical oncology* 2013;20:2815–21.

23. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *Jama* 2004;291:2441–7.

24. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2009;45:228–47.

25. Jung JG, Lee KT, Woo YS, et al. Behavior of Small, Asymptomatic, Nonfunctioning Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NF-PNETs). *Medicine* 2015;94:e983.

26. Squires MH, 3rd, Volkan Adsay N, Schuster DM, et al. Octreoscan Versus FDG-PET for Neuroendocrine Tumor Staging: A Biological Approach. *Annals of surgical oncology* 2015;22:2295-301.
27. Partelli S, Gaujoux S, Boninsegna L, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node involvement in nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors (NF-PanNETs). *JAMA surgery* 2013;148:932-9.
28. Gaujoux S, Partelli S, Maire F, et al. Observational study of natural history of small sporadic nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013;98:4784-9.
29. Rosenberg AM, Friedmann P, Del Rivero J, Libutti SK, Laird AM. Resection versus expectant management of small incidentally discovered nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2016;159:302-9.
30. Sallinen V, Haglund C, Seppanen H. Outcomes of resected nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: Do size and symptoms matter? *Surgery* 2015;158:1556-63.

31. Massironi S, Rossi RE, Zilli A, Casazza G, Ciafardini C, Conte D. A wait-and-watch approach to small pancreatic neuroendocrine tumors: prognosis and survival. *Oncotarget* 2016;7:18978–83.
32. de Mestier L, Gaujoux S, Cros J, et al. Long-term Prognosis of Resected Pancreatic Neuroendocrine Tumors in von Hippel–Lindau Disease Is Favorable and Not Influenced by Small Tumors Left in Place. *Annals of surgery* 2015;262:384–8.
33. Yang M, Zeng L, Zhang Y, Su AP, Yue PJ, Tian BL. Surgical treatment and clinical outcome of nonfunctional pancreatic neuroendocrine tumors: a 14-year experience from one single center. *Medicine* 2014;93:e94.
34. Kazanjian KK, Reber HA, Hines OJ. Resection of pancreatic neuroendocrine tumors: results of 70 cases. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* 2006;141:765–9; discussion 9–70.

Abstract

Natural history of small nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors

Jin Ho Choi

Department of Internal Medicine

The Graduate School

Seoul National University

Introduction

Asymptomatic sporadic nonfunctioning pancreatic
neuroendocrine tumors (NF-PNETs) are rare disease but are

diagnosed more frequently than before. The aim of this study was to evaluate the natural course of small NF-PNETs.

Patients and Method

We performed retrospective study of patients with suspected NF-PNETs from 1999 to 2015. Patients older than 18 years with NF-PNETs diagnosed either by pathology or other clinical evidences were included. Patients with clinical symptoms of hormonal hypersecretion, more than 20 mm in size, local invasion, nodal or distant metastasis, the imaging examination during the follow-up period less than two, and follow-up period of less than 6 months were excluded.

Results

Small NF-PNETs in patients initially recommended surveillance (n=69 ; mean age, 58.9 ± 11.1 yrs) were mainly

located in the pancreatic head (n=32, 46.4%) with mean mass size of 10.9 ± 3.1 mm. The average follow-up period was 52.2 ± 38.7 months. Tumor size changes during the follow-up period were as follows : increased (n=9, 13.0%), sustained (n=58, 84.1%), decreased (n=2, 2.9%). The mean growth rate of increasing tumor was 0.9 ± 2.9 mm/year and non-hypervascular tumors showed a tendency to increase in size. (P=0.04) Thirteen patients (18.8%) underwent surgery later during the follow-up at average 32.9 ± 42.6 months. According to the WHO 2010 grade classification, grade 1 was found in 18 patients, grade 2 in 1 patients, and grade 3 in 0 patient. The pathologic AJCC TNM stage of surgical resected tumor was Ia in 7 patients, Ib in 1 patient, IIa in 2 patient, IIb in 1 patients. Two patients (10.0%) received retreatment for recurred tumor at 34 and 50.1 months after surgery. There were 2 distant metastases cases (2.9%) who were relapsed after surgery and no disease related death.

Conclusion

Most of small NF-PNET does not increase in size and does not show metastasis during follow-up. Wait-and-see strategy can be applied for NF-PNETs less than 2cm in size without any evidence of invasiveness.

Keywords: Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, Nonfunctioning, Therapy

Student number : 2015-21975