

Variable Clinical Classifications and Diagnostic Coding Systems of Colorectal Neuroendocrine Tumor

Byung Chang Kim, Cheol Hee Park¹, Tae Il Kim², Suck-Ho Lee³, Jin-Oh Kim⁴, Hyun Soo Kim⁵, Dong-Hoon Yang⁶, Bora Keum⁷, Sung Pil Hong², Seong-Eun Kim⁸, Hyun Gun Kim⁴, Jeong Eun Shin⁹, Jae Myung Cha¹⁰, Young Eun Joo¹¹, Dong Il Park¹², Hwang Choi¹³, Kyu Chan Huh¹⁴, Seung-Jae Myung⁶, Dong Kyung Chang¹², Seun Ja Park¹⁵

National Cancer Center, Goyang, Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine¹, Anyang, Yonsei University College of Medicine², Seoul, Soonchunhyang University College of Medicine³, Cheonan, Soonchunhyang University College of Medicine⁴, Seoul, Yonsei University, Wonju College of Medicine⁵, Wonju, University of Ulsan College of Medicine⁶, Korea University College of Medicine⁷, Ewha Womans University School of Medicine⁸, Dankook University College of Medicine⁹, Kyung Hee University School of Medicine¹⁰, Seoul, Chonnam National University Medical School¹¹, Gwangju, Sungkyunkwan University School of Medicine¹², The Catholic University of Korea College of Medicine¹³, Konyang University College of Medicine¹⁴, Daejeon, Kosin University College of Medicine¹⁵, Busan, Korea

The incidence of colorectal carcinoid tumor is recently increasing as screening colonoscopy increased. Traditional carcinoid tumor had been known as low grade, malignant neuroendocrine cell origin tumor. In 2000, World Health Organization (WHO) suggested that carcinoid was called well-differentiated neuroendocrine tumor (NET). It recently updated in 2010 by WHO; according to the differentiation and malignant potential, NET classified with NET Grade 1, Grade 2, and neuroendocrine carcinoma. They suggested that NET had malignant potential in accordance with histopathologic characteristics. Therefore, WHO recommended the behavior code of NET as malignant. However, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) proposed the behavior of NET to four grades based on the histopathologic features; benign, benign or low grade malignant, low grade malignant, and high grade malignant. Also, American Joint Committee on Cancer (AJCC) suggested that topography codes of NET were defined as malignant. Korean Standard Classification of Diseases (KCD) described the different codings of carcinoid (NET). The discrepancies of behavior code or coding system exist among WHO, ENETS, AJCC and KCD. Also, there were differences in the perception for topographic coding system between clinicians and pathologists. NETs of colorectum were reported with the variable clinical characteristics (especially, metastasis) and long term prognosis from many studies. Especially, risk of metastasis and long term prognosis of small sized NET (<1 cm) had some discrepancies and should be investigated prospectively. Therefore, the consensus about topographic codes of NET should be needed with multidisiplinary approach among gastroenterologists, pathologists and surgeons. (**Intest Res 2013;11:14-22**)

Key Words: Carcinoid tumor; Neuroendocrine tumor; Neuroendocrine carcinoma

서론

카르시노이드 종양은 1907년에 독일의 병리학자 Oberndorfer에 의

해서 일반적인 샘암종에 비해서 비교적 저등급의 악성 임상경과를 보이는 종양이라는 의미로 “karzinoid” (carcinoma-like)라고 처음 소개되었다. 그 후 1914년에 Gosset과 Masson 등이 내분비관련 종양임을 확인하였으며, 1963년에 Williams와 Sandler는 발생기원에 따라서 앞창자(폐, 위, 상부 공장, 췌장), 중간창자(하부 공장, 회장, 충수, 맹장), 뒤창자(대장, 직장) 카르시노이드 종양으로 분류하였다.^{1,2}

카르시노이드 종양은 장크롬친화성세포(enterochromaffin cell, EC 세포), 가스트린 세포 등 여러 세포에서 발생할 수 있어 다양한 호르몬을 분비하게 되고, 이와 관련한 다양한 임상양상을 보일 수 있으

Received March 26, 2012. Revised September 20, 2012.

Accepted September 21, 2012.

Correspondence to Cheol Hee Park, Department of Internal Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, 22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 431-796, Korea. Tel: +82-31-380-3710, Fax: +82-31-380-4118, E-mail: pch216@yahoo.co.kr

나, 과거에는 비교적 드문 질환이고 병에 대한 정확한 이해가 부족하여 명확하게 분류되지 못했다. 1980년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 췌장과 갑상샘의 내분비 종양, 부신경절종(paraganglioma), 폐의 소세포암, 피부의 Merkel 세포 종양을 제외한 대부분의 내분비 종양을 카르시노이드 종양으로 분류하였다. 그러나, 다양한 임상양상을 보이는 이 종양에 적용하기에 제한이 있어, 호르몬과 임상양상에 관계없이 분화가 좋은 신경내분비 종양(neuroendocrine tumor, NET)에 대해서 “카르시노이드 종양”이라는 용어가 사용되었고, 종양의 발생 빈도, 발생부위별 분포, 악성도에 따라서 분류 및 진단 기준 측면이 변화하였다.³⁻⁵

2000년 WHO 분류에서는 소화기계와 내분비계 분야에서 서로 다른 분류를 제시하였다. 즉 내분비 종양 분류에서는 “카르시노이드 종양”보다는 신경내분비 종양이라는 용어 사용을 권고하였고, 분화도와 악성도에 따라서 3가지(well-differentiated endocrine tumor, well-differentiated endocrine carcinoma, poorly-differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma)로 분류할 것을 제시하였다. 2010년 WHO 분류에서는 신경내분비 종양으로 용어를 통일하였고 세포 증식 정도(Ki-지수 또는 유사분열 수)에 따라서 악성 정도를 Grade 1 (G1), Grade 2 (G2), Grade 3 (G3)로 분류하였다.^{2,6}

이와 같이 카르시노이드 종양에 대해서는 여러 가지 분류법이 제시되어 혼돈을 불러일으키고 있는데, 본 고에서는 결장 및 직장의 신경내분비 종양의 여러 가지 분류에 따른 시각 차이를 알아보고자 한다.

대장 신경내분비 종양의 분류

1. WHO 분류^{2,6}

2000년 내분비계 종양에 대한 WHO 분류에서는 조직학적 소견 및 임상양상(크기, 위치, 호르몬 생성, 분화도, 증식 비율)에 따라서 고분화 신경내분비 종양(well-differentiated NET; carcinoid, 유암종),

고분화 신경내분비 암종(well-differentiated neuroendocrine carcinoma, 저등급 악성), 미분화 신경내분비 암종(poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma, 고등급 악성)의 3군으로 구분하였다.² 2004년과 2007년 유럽내분비종양학회(European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS)에서 제시한 등급(grading) 분류와 발생 장기에 따른 병기 체계를 근거로 2010년 WHO 분류에서는 1) 발생 부위에 따라서 종양의 차이가 있는 이질성, 2) 종양세포의 분화도에 따른 차이, 3) 오랜 경과 관찰에서 신경내분비 종양이 결국 악성종양이라는 개념을 도입하였고, 분화도에 따라서 고분화 신경내분비 종양을 ‘신경내분비 종양 G1 (NET G1)’으로, 고분화 신경내분비 암종을 ‘신경내분비 종양 G2 (NET G2)’로, 미분화 신경내분비 암종은 ‘신경내분비 암종(neuroendocrine carcinoma, NEC)’으로 다시 분류하였다(Table 1).^{2,6}

등급은 형태학적인 기준과 유럽내분비종양학회에서 제안한 증식 정도를 기반으로 분류하였다(Table 2).⁷ 그러나, 이 등급 체계가 위, 십이지장, 췌장의 신경내분비 종양에는 유용하지만, 장(특히, 직장)에서 발생하는 신경내분비 종양에도 유효한지에 대해서는 아직 근거가 부족하다.⁶

결장에서 발생하는 신경내분비 종양은 매우 드물게 발생하지만,

Table 2. Grade of Neuroendocrine Tumor from Rindi et al.⁷

Grade	Mitotic count (10 HPF)*	Ki-67 index (%) [†]
G1 (low)	<2	≤2
G2 (intermediate)	2-20	3-20
G3 (high)	>20	>20

*10 HPF; high power field=2 mm², at least 40 fields (at 40× magnification) evaluated in areas of highest mitotic density.

[†]MIB1 antibody; percent of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling.

Table 1. Transition Scheme for the New Classification (WHO 2010) Including Previous Definitions for Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System (WHO 1980 and 2000)⁶

WHO 1980	WHO 2000	WHO 2010
1. Carcinoid	1. Well-differentiated endocrine tumor (WDET)* 2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) 3. Poorly-differentiated endocrine/small cell carcinoma (PDEC)	1. NET G1 (carcinoid) [†] 2. NET G2 [‡] 3. NEC (large cell or small cell type) ^{†,‡}
2. Mucocarcinoid	4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC)	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)
3. Mixed forms carcinoid-adenocarcinoma		
4. Pseudotumor lesions	5. Tumor-like lesions (TLL)	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions

WHO, World Health Organization; G, grade (for definition, see text); NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma.

*The difference between WDET and WDEC was defined according to staging features in the WHO 2000 classification. G2 NET does not necessarily translate into WDEC of the WHO 2000 classification.

[†]Definition in parentheses for the international Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) coding.

[‡]“NET G3” has been used for this category but is not advised, since NETs are by definition well-differentiated.

대부분 조직병리학적으로 미분화 신경내분비 암종이며 이미 진단 당시 전이된 경우가 많아 나쁜 예후를 보인다.⁸ 면역조직화학염색에서는 시냅토피신 양성과 소마토스타틴 양성 소견을 보인다.²

직장 신경내분비 종양은 결장에서 발생하는 종양과 비교하여 더 흔하게 발생하고 대부분 내시경 도중에 우연히 발견되며 분화도가 좋고, 크기는 1 cm 미만이며 점막하층에 국한되어 있어 전이 위험성이 낮아 결장 신경내분비 종양과 비교하여 양호한 예후를 보인다. 그러나, 고유근층을 침범하거나 크기가 2 cm 이상인 경우는 전이 위험성이 증가한다.⁶ 2004년 보완된 WHO 분류에서는 이러한 조직병리학적인 인자들을 바탕으로 소화관 신경내분비 종양의 생물학적인 습성을 네 가지 분류로 나누어 예후를 평가하였으며, 결장과 직장의 신경내분비 종양의 분류는 다음과 같다. 2 cm 이하, 비기능성이고, 점막하층에 국한된 혈관침범이 없는 경우를 '양성 고분화 신경내분비 종양(benign well-differentiated NET)'으로, 양성 고분화 신경내분비 종양의 요소에 혈관침범이 추가된 경우를 '양성 또는 저등급 악성 고분화 신경내분비 종양(uncertain malignant potential NET)'으로, 고

유근층을 침범하거나 전이가 있는 경우를 '저등급 악성 고분화 신경내분비 종양(low-grade malignant NET)'으로, 미분화 신경내분비 종양은 '고등급 악성 신경내분비 종양(high-grade malignant NET)'으로 분류하였다(Tables 3, 4).^{2,9}

대장 신경내분비 종양은 발생학적인 세포형태에 따라서 EC 세포와 엔테로글루카곤세포(enteroglucagon cell; L 세포) 종양으로 분류될 수 있다. 직장 신경내분비 종양은 약 80% 정도에서 글루카곤 유사 펩타이드(glucagon-like peptide) 및 pancreatic polypeptide/polypeptide YY- (PP/PYY-)를 생성하는 L 세포 형태를 보이며, 결장 신경내분비 종양은 주로 EC 세포 형태를 보인다. EC 세포 신경내분비 종양은 L 세포 신경내분비 종양과 달리 크로모그라닌 A, 시냅토피신, 세로토닌 등 EC 세포에서 생성하는 단백질에 양성 소견을 보이고, 속이 들어찬 등지 모양으로 종양세포들이 배열(solid nests, with peripheral palisades)되어 있으며 어떤 경우에는 샘 형태(glandular aspects) 배열을 보이기도 한다.^{6,10}

종양학에 대한 국제질병분류(International Statistical Classification

Table 3. Criteria for Assessing the Prognosis of Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract⁹

Biological behavior	Metastases	Invasion of muscularis propria	Histological differentiation	Tumor size (cm)	Angioinvasion	Ki-67 index (%) [*]	Hormonal syndrome
Benign	Negative	Negative	Well-differentiated	≤1	Negative	<2	Negative
Benign or low-grade malignant [†]	Negative	Negative	Well-differentiated	≤2	Negative/positive	<2	Negative
Low-grade malignant	Positive	Positive	Well-differentiated	>2	Positive	>2	Positive
High-grade malignant	Positive	Positive	Poorly-differentiated	Any	Positive	>20	Negative

^{*}MIB1 antibody; percent of 2,000 tumor cells in areas of highest nuclear labeling.

[†]Benign or low grade malignant means uncertain malignant potential.

Table 4. Stratified Prognosis Based on ENETS and 2004 WHO Revised Classification of Neuroendocrine Tumors of Cecum, Colon and Rectum²

A. Well-differentiated neuroendocrine tumor (carcinoid)	
a-1. Benign: nonfunctioning, confined to mucosa-submucosa, nonangioinvasive, ≤2 cm (colon-rectum) ² (<1 cm; The Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists) ¹¹	
Serotonin-producing tumor	
Enteroglucagon-producing tumor	
a-2. Benign or low grade malignant (uncertain malignant potential): nonfunctioning, confined to mucosa-submucosa, angioinvasive, or <2 cm (colon-rectum) ² (1-2 cm; The Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists) ¹¹	
Serotonin-producing tumor	
Enteroglucagon-producing tumor	
B. Well-differentiated neuroendocrine carcinoma (malignant carcinoid)	
b. Low grade malignant: invasion of the muscularis propria or beyond, or metastases	
Nonfunctioning or functioning serotonin-producing carcinoma (with carcinoid syndrome)	
Nonfunctioning enteroglucagon-producing carcinoma	
C. Poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma	
High grade malignant	

ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; WHO, World Health Organization.

Diseases and Related Health Problems-Oncology, ICD-O)코드도 변화되어 왔다. 2010년 WHO 분류는 대장에서 발생하는 신경내분비 종양, 신경내분비 암종 및 mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)를 행태코드(biological behavior code) /3으로 구분하였다. EC 세포 신경내분비 종양과 세로토닌 생성 신경내분비 종양은 /3로 분류하나, L 세포 신경내분비 종양은 /1 (경계형)으로 분류하고 있다. EC 세포 신경내분비 종양은 2000년 분류에서도 /3으로 구분되었으나, L 세포 신경내분비 종양의 행태 코드는 2010년부터 새롭게 제시되었다.⁶ 이러한 분류는 L 세포 신경내분비 종양이 EC 세포 신경내분비 종양과 달리 세로토닌 생성보다는 글루카곤 유사 펩타이드 및 PP/PYY-를 생성하고, 핵의 형태가 비교적 균일하고, 유사 분열 수가 10 고배율당 대부분 2개 미만이기 때문이다. L 세포 신경내분비 종양은 크로모그라닌 A가 거의 대부분 음성이지만 전립선 산 프로테아제(prostatic acid protease) 양성이 80% 이상에서 관찰된다.⁶ 그러나, 아직 EC 세포 신경내분비 종양과 L 세포 신경내분비 종양을 정확하게 구분할 수 있는 객관적인 진단 기준 및 합의가 없는 상태이다.

2. 국제종양학분류(ICD-O)¹²

ICD-O는 신생물의 형태분류에 대한 내용으로 2000년도에 개정 3판(ICD-O-3)이 발행되었는데 개정 이전의 분류와 연계해서 사용의 편의를 돕기 위해 새로이 제정한 신생물 형태의 부호화된 명명법

을 고시하였다. 부호를 포함하여 살펴보면 형태 분류번호는 5자리로 구성되어 있는데 처음 4자리 수는 신생물의 조직학적 형태(morphology code)를 표시하고 사선 뒤의 5째 자리 수는 행동양식을 표시하는 행태코드이다. 행태코드에서 양성종양은 /0으로, 원발 부위의 악성은 /3, 양성 또는 악성여부가 불확실한 종양 또는 경계형 악성 또는 낮은 악성 잠재성 또는 불확실한 악성 잠재성은 /1, 상피내 신생물(intraepithelial neoplasia grade III)과 비침윤성 암의 경우 /2를 부여하였다.

카르시노이드 종양(충수 제외), EC 세포 카르시노이드, 악성 EC 유사세포 종양, 그리고 신경내분비 암종은 행태 코드를 /3을 부여하나, 불확실한 악성 잠재성의 카르시노이드 종양, EC 유사세포 카르시노이드, 관상 카르시노이드 등은 /1를 부여하고 있다(Table 5).¹² ICD-O-3 코드는 조직학적으로 같은 종양이라도 발생 장기 및 부위에 따라 행태 코드를 포함하여 코드가 달라질 수 있다는 점을 감안해야 한다.

3. 유럽내분비종양학회(ENETS)⁷

유럽내분비종양학회에서도 '카르시노이드 종양'을 분화도와 발생 위치에 따라 구분하였다.¹³ 고분화 카르시노이드 종양(WHO 분류에 의하면 NET, G1), 고분화 카르시노이드 암종 또는 악성 카르시노이드(WHO 분류에 의하면 NET, G2) 및 미분화된 소세포 내분비 암종

Table 5. Biologic Behavior Codes of ICD-O-3 in Colon and Rectum¹²

Code	Disease	ICD-10 Classification	ICD-O-3
/0	Benign	D12	
/1	Uncertain behavior whether benign or malignant	D37.4-37.5	Carcinoid tumor of uncertain malignant potential (M8240/1)
	Borderline malignancy		EC like cell carcinoid (M8242/1)
	Low malignant potential		Tubular carcinoid (M8245/1)
	Uncertain		Carcinoid tumor at appendix (M8240/1)
/2	Carcinoma <i>in situ</i>	D01.0-D01.2	
	Intraepithelial		
	Noninfiltrating		
	Noninvasive		
/3	Malignant, primary site	C18, C19, C20	Carcinoid tumor (except appendix) (M8240/3)
			EC cell carcinoid (M8241/3)
			NEC (M8246/3)
			EC cell like carcinoid, malignant (M8242/3)
/6	Malignant, metastatic site		
/9	Malignant, secondary site		
	Malignant, uncertain		
	whether primary or metastatic site		

ICD-O, International Statistical Classification Diseases and Related Health Problems-Oncology; EC, enterochromaffin; NEC, neuroendocrine carcinoma.

(WHO 분류에 의하면 NEC)으로 나누었다.¹³

조직병리 소견을 보면, 고분화된 카르시노이드 종양은 균일한 형태 세포, 유사 분열 세포가 거의 없고, 점액 생산이 없고, 점막하층에 주로 분포하고, 림프관, 혈관, 신경, 근육층 침범이 거의 없다. 고분화 카르시노이드 암종 또는 악성 카르시노이드는 고분화된 카르시노이드 종양보다 유사분열 수가 많고, 근육층과 림프관 및 혈관 침범 소견이 관찰된다. 미분화된 소세포 내분비 암종은 중심부에 괴사가 관찰되고, 많은 유사 분열수를 갖는 심한 이형성, 근육층을 넘어서는 침범이 흔하고 혈관 및 림프관 침범이 더 많이 관찰된다.^{13,14} 직장 내에서 발생하는 신경내분비 종양은 현미경 소견에서 기둥모양(trabecular pattern) 형태가 특징이고, 결장내 종양은 소장에서 주로 관찰되는 섬모모양 또는 등지 모양 형태 또는 혼합 형태를 보인다.^{6,10}

신경내분비 종양의 예후 예측에는 종양세포의 분화도와 증식도가 도움이 될 수 있다. 분화도는 고분화 또는 미분화로 분류되고, 증식도는 유사분열 수 혹은 증식 지수(high proliferative index)를 사용하며, 증식 지수는 Ki-67/MIB1 염색을 통해서 결정된다.

조직병리학적으로 전이 위험 요소에는 림프관 또는 혈관 침범, 크기, 고유근층 침범 등이 있다. 그러나, 이러한 위험 요소들이 없어도 경과 관찰하는 도중에 재발하는 경우가 있어 유럽내분비종양학회에서는 유사분열 수와 증식 지수를 기준으로 G1부터 G3까지 3단계로 고분화 신경내분비 종양을 구분하였다(Table 2).⁷

T 병기는 7판 American Joint Committee on Cancer (AJCC) 병기와 동일하게 T1 병기를 1 cm 미만은 T1a, 1-2 cm는 T1b로 구분하

였다. T2는 2 cm 초과하거나, 고유근층까지 침범하는 경우로 정의하였다(Table 6).^{7,15} 유럽내분비종양학회에서는 T1a, T1b을 기준으로 Stage IA와 IB로 구분하지만 WHO와 7판 AJCC에서는 구분하지 않고 Stage I으로 정의하였다.

4. 대장 신경내분비 종양의 7판 AJCC 분류(Table 5)¹⁵

신경내분비 종양의 병기 체계는 7판 AJCC 분류에서 새로이 추가되었으며, 발생 장기에 따라서 다른 병기체계를 사용하였다. 7판 AJCC 분류는 카르시노이드 종양, 고분화 신경내분비 종양, 비정형 카르시노이드 암종, 고분화 신경내분비 암종 등에는 신경내분비 종양 병기가 적용되는 반면, 고등급 신경내분비 암종 또는 혼합형 샘신경내분비세포 암종(mixed glandular/well-differentiated NEC)에 대해서는 샘종성 암종의 병기가 적용되었다.¹⁵

예후 인자는 발생 장기에 따라 차이가 있으며, 다른 연구들에서와 같이 혈장 크로모그라닌 A, 소변 내 5-hydroxyindolacetic acid (5-HIAA)의 양 및 유사분열 수 등이 연관이 있다. 조직학적 등급을 분류할 때 세포의 다형태성(pleomorphism)이 유용하지 않고, 높은 증식 지수가 나쁜 생물학적인 행태를 보였다. 특히, 중간창자의 신경내분비 종양은 높은 유사분열 수를 보이는 경우가 더 침습적이므로 전신 항암치료를 권유하기도 한다.¹⁵

분류 코드는 ICD-O-3를 따르며, 위치에 따라서 직장은 C20.9, 소장은 C17.0-C17.9, 대장은 C18.0-C19.9로 코드를 부여한다. 조

Table 6. Proposal for TNM Classification, and Stages for Endocrine Tumors of Colon and Rectum by ENETS^{7,15}

TNM		Stages (ENETS)	T	N	M
T-primary tumor		IA	T1a	N0	M0
TX	Primary tumor cannot be assessed	IB	T1b	N0	M0
T0	No evidence of primary tumor	IIA	T2	N0	M0
T1	Tumor invades mucosa or submucosa	IIB	T3	N0	M0
T1a	Size <1 cm	IIIA	T4	N0	M0
T1b	Size 1-2 cm	IIIB	Any T	N1	M0
T2	Tumor invades muscularis propria or size >2 cm	IV	Any T	Any N	M1
T3	Tumor invades subserosa/pericolic/perirectal fat				
T4	Tumor directly invades other organs/structures and/or perforates visceral peritoneum	WHO AJCC 7th	T	N	M
For any T add (m) for multiple tumors		I	T1	N0	M0
N-regional lymph nodes		IIA	T2	N0	M0
N _x	Regional lymph node status cannot be assessed	IIB	T3	N0	M0
N0	No regional lymph node metastasis	IIIA	T4	N0	M0
N1	Regional lymph node metastasis	IIIB	Any T	N1	M0
M-distant metastases (subspecification as in small bowel)		IV	Any T	Any N	M1
M _x	Distant metastasis cannot be assessed				
M0	No distant metastases				
M1	Distant metastasis				

ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society.

직학적 행태에 따라서는 M8240 (카르시노이드 종양)-M8242 (장크롬 친화성 유사세포 종양), M8246 (신경내분비 암종) 및 M8249 (비정형적 카르시노이드 종양) 등을 부여하였다.¹⁵

5. 한국표준질병사인분류(Korean Standard Classification of Disease, KCD)¹⁶

KCD 분류는 통계청에서 통계기준 설정의 일환으로 WHO의 권고에 따라 1952년 ICD를 번역하여 공표한 이래 2010년까지 모두 6차례의 개정을 시행하였는데, 6차 개정까지 모두 WHO에서 권고하고 있는 ICD의 기준과 체계를 따르고 있다. 특히, 우리나라에서 많이 발생하는 300대 질병에 대해서 세분화하였고, WHO의 ICD-10의 업데이트 내용을 반영하였다.

KCD의 항목분류는 ICD와 마찬가지로 위치에 따라 3단위로 분류하고 세부 항목은 4단위로 분류하였다. 결장과 직장의 악성신생물은 C18 (결장), C19 (직장구불결장이행부), C20 (직장) 코드로 분류되며 세부위치에 따라 4단위로 나뉜다. 상피내 신생물(제자리 신생물)은 D00-D09의 3단위 코드로 구분되는데 4단위 코드의 경우 결장은 D01.0, 직장구불결장이행부는 D01.1, 직장은 D01.2로 분류되었다. 그러나, 점막하층에서 발생하는 신경내분비 종양은 D01 분류에 해당 사항이 없다. D12 코드는 결장의 양성종양을 D12.6으로, 직장의 양성종양은 D12.7로 세분화할 수 있다. 2010년도에 개정된 KCD-6에서는 악성신생물인 경우 진행정도를 표기하기 위해서 5단위를 추가하면서 국내 고유코드를 도입하였다. 5단위에서 0은 초기, 1은 진행성, 9는 상세불명으로 사용한다(Table 7).¹⁶ KCD 코드는 악성 신생물의 조직 형태에 상관없이(암종, 육종, 증피종 등) 포괄적

Table 7. The KCD Classification of Neoplasm and Subclassification of Colorectum¹⁶

Malignant neoplasm (C18, C19, C20, C21)	KCD-6 (Korean unique code)	<i>In situ</i> neoplasm (D01.0-D01.3)	Benign neoplasm (D12.0-D12.9)
C18; Colon	e.g.)	D01; CIS of other and unspecified digestive organs	D12; Benign neoplasm of colon, rectum, anus and anal canal
C19; Rectosigmoid junction	☉; early		
C20; Rectum	☉; advanced		
C21; Anus and anal canal	☉; unspecified		

KCD, Korean Standard Classification of Diseases; ☉, Korean unique code; CIS, carcinoma *in situ*.

Table 8. Results of Questionnaire for ICD-O-3 Code of Gastrointestinal Carcinoid Tumor (The Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists)¹¹

Organ or subject		Diagnosis	ICD-O-3 code (n=240)					
			0	1	2	3	6	NA
Carcinoid tumor								
	All except appendix and rectum		2	6	8	210	14	
Appendix	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine tumor: Size <1 cm, no invasion)		3	216	7	14		
	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine carcinoma: Any size, mesoappendix invasion, metastasis, angioinvasion)			2	2	235	1	
Rectum	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine tumor: size <1 cm, no invasion)		2	<u>213</u>	7	17	1	
	Carcinoid tumor (=well differentiated neuroendocrine carcinoma: Any size, muscle invasion, angioinvasion, node or distant metastasis)			2	3	<u>234</u>	1	
The proposition on the 1st Education Program for Gastrointestinal Pathology sponsored by the Korean Society of Pathologists in 2011								
	All gastrointestinal carcinoid tumor except appendix and rectum					/3		
Rectum	NET G1, L cell type (size <1cm, no angioinvasion)			/1				
	NET G1, EC cell, or L cell (with risk factors)					/3		
	NET G2					/3		
	NEC					/3		

NA, not available; G, grade; L cell, Enteroglucagon cell; EC cell, Enterochromaffin cell; NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma.

Risk factors; any size, muscle invasion, angioinvasion, node or distant metastasis.

으로 적용하는 코드이며 이러한 조직학적인 행태를 보완하기 위해서 ICD-O 행태코드를 추가해서 사용하도록 권고하고 있다. 따라서 신경내분비 종양은 KCD 항목에서 D 코드(D12), C 코드(C18-21)에 대한 정확한 언급은 없고 ICD-O 행태 코드에 대한 언급만 있다.

6. 병리학자를 위한 소화기계 암등록에 대한 제안¹¹

2008년 대한병리학회 소화기병리연구회에서는 2000년에 WHO에서 제시한 것과 같이 카르시노이드 종양보다는 “고분화 신경내분비성 종양”으로 기술하기로 하고, 증상 없이 우연히 발견된 크기가 작은 종양이라도 악성종양의 가능성을 가지고 있으므로 적어도 ICD-O-3의 /1 이상의 행태코드를 부여하였다. 일반적으로 카르시노이드 종양은 분화, 크기, 혈관침윤, 증식도, 전이, 주변 장기로의 침윤, 호르몬 분비 등에 따라 예후가 결정되고, 발생하는 위치에 따라서 크기가 같은 경우일지라도 생물학적인 특성과 예후가 다르다. ICD-O-3 행태코드와 유사하게 충수의 관상 카르시노이드 종양을 제외한 카르시노이드 종양에 대해서 행태코드 /3을 부여하였다. 충수에 우연히 발견되는 1 cm 미만의 혈관침범이 없는 작은 신경내분비 종양은 2004년 보완된 WHO 분류에 근거하여 행태코드 /1을 부여하는 것이 타당하다고 하였다. 또한 직장의 1 cm 미만의 ‘고분화 신경내분비 종양’은 악성종양의 가능성은 있지만, 점막하층에 국한되고 혈관침범이 없는 경우 국소 절제만으로 적절하게 치료된다는 점에서 행태코드 /1을 부여하는 것이 타당하다고 하였다. 그러나, 근층 또는 혈관 침범 소견을 보이는 경우는 크기에 관계없이 행태코드 /3을 권고하였다(Table 4, 8).^{2,11}

2010년 WHO 분류가 개정된 후 2011년 개최된 소화기병리연구회 연수교육에서 직장 신경내분비 종양 행태코드 부여는 크기가 1 cm 미만이고, 혈관계 침범이 없으며, L 세포 형태인 신경내분비 종양 G1을 /1로 하고 나머지 직장 신경내분비 종양은 /3로 할 것을 제안하였다(Table 8).¹¹

7. 대장 신경내분비 종양 전이 위험인자

종양 악성화의 대표적인 요소는 림프절 및 다른 장기로의 원격전이이다. 직장 신경내분비 종양의 전이와 연관된 병리 요소들은 종양의 크기, 림프관 및 혈관 침윤, 침윤 깊이, 및 유사 분열 수 등이 있다. 신경내분비 종양이 붉은색을 띠는 경우와 함몰 및 궤양의 소견을 가지는 경우에 전이 위험이 증가한다.

직장 신경내분비 종양의 크기에 따른 전이 위험은 다양하게 보고되고 있다. 대부분의 연구에서는 2 cm 이상 직장 신경내분비 종양인 경우 림프절 및 원격 전이 위험성이 45-74%로 매우 높다. 1-2 cm 크기의 직장 신경내분비 종양인 경우 전이 확률은 7-27.6%이며, 점막하층에 국한된 경우 18.6%까지 보고되고 있다. 1 cm 이하의 직장 신경내분비 종양의 경우에도 전이 위험성은 0-9.7%까지 매우 다양하게 보고되었다.¹⁷⁻²⁴

1 cm 이하의 직장 신경내분비 종양에서 림프절 전이는 림프관 또는 혈관 침윤, 높은 유사 분열 수, 고유 근층 침윤 등이 있는 경우 발

생하나, 이들 위험 요소가 없는 경우에도 림프절 전이가 가능하다.¹⁸

국내에서는 이와 관련된 두 가지 다기관 연구가 보고되었다.^{25,26} Park 등²⁵은 2 cm 미만의 402예의 직장 신경내분비 종양을 대상으로 분석하였다. 전이와 연관된 인자는 크기, 유사분열 비율, 림프관 및 혈관 침윤이었고, 1 cm 이하에서는 전이 소견이 없었으며, 크기는 14 mm 미만이고 다른 전이 위험인자가 없다면 전이 위험성이 거의 없었다. 크기에 관계 없이 직장 신경내분비 종양을 진단받은 514예를 대상으로 한 연구에서는²⁵ 1 cm 이하인 경우 림프절 전이율은 1.99%가 관찰되었고, 추가적인 위험인자에 따른 전이 위험성은 분석하지 않았다.

8. 직장 신경내분비 종양 분류의 문제점

앞서 언급한 여러 가지 기준을 보면, 2 cm가 넘는 직장의 신경내분비 종양은 악성으로 진단하는 것에는 이견이 없는 것으로 보인다. 그러나, 경계 영역인 1-2 cm 사이는 양성 또는 악성(저등급 악성; 불명확한 악성도)으로 유럽내분비종양학회에서는 분류하였지만 전이 위험성이 10-15%로 있으며, 특히 Soga²³는 27.6%까지 전이가 있다고 보고하고 있어, 1-2 cm 사이의 직장 신경내분비 종양은 악성으로 분리하자는 의견도 있다.⁷ 특히 1 cm 미만의 직장 신경내분비 종양에 대해서는 D코드로 진단을 할지 아니면 C코드로 진단해야 하는지에 대해 논란이 많다.

1) D코드 입장

직장 신경내분비 종양은 결장 신경내분비 종양에 비해서 좋은 경과를 가지며, 특히 혈관 침윤이 없고 2 cm 이하인 경우 2004년 개정 WHO 및 유럽신경내분비종양학회 분류에서는 양성으로 분류하였으나,⁵ 2007년 ‘대한병리학회 소화기병리연구회’에서는 1 cm 이하이면서 점막하층에 국한되어 있고, 혈관 침범이나 원격 전이 소견이 없는 분화가 좋은 신경내분비 종양에서도 3%에서 전이가 있을 수 있으므로 ICD-O-3 /1 code인 ‘불명확한 악성도’로 분류할 것을 제안하였다.¹¹ Konishi 등²⁰도 1 cm 이하이며 혈관 및 림프관 침범이 없는 경우, 국소적인 치료가 가능하고 림프절이나 원격 전이 가능성은 낮다고 하였다. 1 cm 미만의 직장 신경내분비 종양은 국제종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network) 가이드라인에서는 고유 근층 침범이 없고 림프절 전이소견이 없는 경우 국소절제 후 추적 관찰이 필요 없는 것으로 권고하고 있다.²⁷

2) C코드 입장

2007년 ‘대한병리학회 소화기병리연구회’에서는 크기에 관계없이 근육층 또는 혈관 침윤이 있는 경우와 림프절 또는 원격전이가 있는 경우는 악성으로 분류할 것을 제안하였다.¹¹ 이러한 위험 인자들이 없는 1 cm 이하에서도 진단 당시 림프절 전이 소견(1.7-3.4%)이 관찰되거나 국소치료 후 추적 관찰 도중에 재발하는 경우가 보고되기도 한다.^{9,14,18,23,25,28,29} 특히 Soga²³는 5 mm 이하인 카르시노이드 종양에서도 림프절 또는 원격전이를 3.7%로 보고하였고, 0.5-1.0 cm 크기에서는 13.2%로 보고하였다. 그러므로 크기가 1 cm 미만이라도 국

소 및 원격 전이의 위험이 있는 악성도가 존재한다.

그러나, 최근 2010년 WHO 개정판에서 신경내분비 종양의 세포 형태에 따른 분류를 추가하여 형태 코드도 각각 악성과 불명확한 악성도로 구분하였으나 병리학적인 명확한 진단 기준이 정립되어 있지 않아 임상적으로 적용하기 위해서는 더 많은 연구가 필요하다.

결론

지금까지 대장 신경내분비 종양에 대해서 WHO 분류, 유럽신경내분비종양학회 분류, 그리고 AJCC 분류 기준과 질병 등록 코드 및 한국에서 사용하고 있는 코드를 살펴 보았다. 대장 신경내분비 종양의 특성과 예후는 아직 명확하게 밝혀지지 않았다. 현재 대장 신경내분비 종양의 예후와 전이 위험인자에 대한 연구들이 많이 보고되고 있는데, 향후 1 cm 미만의 직장 신경내분비 종양에 대한 전이 위험인자 및 장기 예후에 대한 연구가 필요하며, 직장 신경내분비 종양의 질병 코드에 대해서는 소화기내과, 병리과 등을 포함한 다학제적 의견 교환에 의한 정립이 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Van Eeden S, Quaedyvlieg PF, Taal BG, Offerhaus GJ, Lamers CB, Van Velthuysen ML. Classification of low-grade neuroendocrine tumors of midgut and unknown origin. *Hum Pathol* 2002;33:1126-1132.
2. Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann NY Acad Sci* 2004;1014:13-27.
3. Chetty R. An overview of practical issues in the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132:1285-1289.
4. Klimstra DS, Modlin IR, Adsay NV, et al. Pathology reporting of neuroendocrine tumors: application of the Delphic consensus process to the development of a minimum pathology data set. *Am J Surg Pathol* 2010;34:300-313.
5. Washington MK, Tang LH, Berlin J, et al; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroendocrine tumors (carcinoid tumors) of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:176-180.
6. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: IARC, 2010.
7. 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.
8. Grabowski P, Schönfelder J, Ahnert-Hilger G, et al. Expression of neuroendocrine markers: a signature of human undifferentiated carcinoma of the colon and rectum. *Virchows Arch* 2002;441:256-263.
9. Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch* 2007;451(Suppl 1):S9-S27.
10. Hamilton SR, Aaltonen LA. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. 1st ed. Lyon: IARC, 2000.
11. Cho MY, Kang YK, Kim KM, et al. Proposal for creating a guideline for cancer registration of the gastrointestinal tumors (I). *Korean J Pathol* 2008;42:140-150.
12. Fritz A, Jack A, Parkin DM, et al. International classification of diseases for oncology (ICD-O). 3rd ed. Geneva: World Health Organization, 2000.
13. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al; European Neuroendocrine Tumour Society. 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.
14. Ramage JK, Goretzki PE, Manfredi R, et al; Frascati Consensus Conference participants. Consensus guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine tumours: well-differentiated colon and rectum tumour/carcinoma. *Neuroendocrinology* 2008;87:31-39.
15. Edge SB. AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York; London: Springer, 2009.
16. Statistics Korea. Korean standard classification of diseases and causes of death 2010. Daejeon: Statistics Korea, 2010.
17. Shields CJ, Tiet E, Winter DC; International Rectal Carcinoid Study Group. Carcinoid tumors of the rectum: a multi-institutional international collaboration. *Ann Surg* 2010;252:750-755.
18. Fujimoto Y, Oya M, Kuroyanagi H, et al. Lymph-node metastases in rectal carcinoids. *Langenbecks Arch Surg* 2010;395:139-142.
19. Tsukamoto S, Fujita S, Yamaguchi T, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of rectal well-differentiated neuroendocrine tumors. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:1109-1113.
20. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al; Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum. Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 2007;56:863-868.
21. Läufer JM, Zhang T, Modlin IM. Review article: current status of gastrointestinal carcinoids. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:271-287.
22. Naunheim KS, Zeitels J, Kaplan EL, et al. Rectal carcinoid tumors--treatment and prognosis. *Surgery* 1983;94:670-676.
23. Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer* 2005;103:1587-1595.
24. Kobayashi K, Katsumata T, Yoshizawa S, et al. Indications of endoscopic polypectomy for rectal carcinoid tumors and clinical usefulness of endoscopic ultrasonography. *Dis Colon Rectum* 2005;48:285-291.
25. Colonoscopy Study Group of Korean Society of Coloproctology. Clinical characteristics of colorectal carcinoid tumors. *J Korean Soc Coloproctol* 2011;27:17-20.
26. Park CH, Cheon JH, Kim JO, et al. Criteria for decision making after endoscopic resection of well-differentiated rectal carcinoids with regard to potential lymphatic spread. *Endoscopy* 2011;43:790-795.
27. Clark OH, Benson AB 3rd, Berlin JD, et al; NCCN neuroendocrine tumors panel members. NCCN clinical practice guidelines

- in oncology: neuroendocrine tumors. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:712-747.
28. Fahy BN, Tang LH, Klimstra D, et al. Carcinoid of the rectum risk stratification (CaRRs): a strategy for preoperative outcome assessment. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1735-1743.
29. Li AF, Hsu CY, Li A, et al. A 35-year retrospective study of carcinoid tumors in Taiwan: differences in distribution with a high probability of associated second primary malignancies. *Cancer* 2008;112:274-283.