

REVIEW ARTICLE

췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사 임상 진료지침: 대한소화기내시경학회

정문재, 박세우¹, 김성훈², 조창민³, 최준호⁴, 최은광⁵, 이태훈⁶, 조은애⁷, 이준규⁸, 송태준⁹, 이재민¹⁰, 손준혁¹¹, 박진석¹², 오치혁¹³, 박동아¹⁴, 변정식⁹, 이수택², 김호각¹⁵, 전훈재¹⁰, 최호순¹⁶, 박찬국¹⁷, 조주영¹⁸

연세대학교 의과대학 세브란스병원 내과, 한림대학교 의과대학 동탄성심병원 내과¹, 전북대학교 의과대학 전북대학교병원 내과², 경북대학교 의과대학 경북대학교병원 내과³, 단국대학교 의과대학 단국대학교병원 내과⁴, 제주대학교 의과대학 제주대학교병원 내과⁵, 순천향대학교 의과대학 천안순천향대학교병원 내과⁶, 전남대학교 의과대학 전남대학교병원 내과⁷, 동국대학교 의과대학 동국대학교일산병원 내과⁸, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 내과⁹, 고려대학교 의과대학 고려대학교안암병원 내과¹⁰, 인제대학교 의과대학 인제대학교일산백병원 내과¹¹, 인하대학교 의과대학 인하대학교병원 내과¹², 경희대학교 의과대학 경희대학교병원 내과¹³, 한국보건과학연구원 의료기술평가사업본부¹⁴, 대구가톨릭대학교 의과대학 대구가톨릭대학교병원 내과¹⁵, 한양대학교 의과대학 한양대학교서울병원 내과¹⁶, 조선대학교 의과대학 조선대학교병원 내과¹⁷, 차의과학대학교 분당차병원 내과¹⁸

Clinical and Technical Guideline for Endoscopic Ultrasound-guided Tissue Acquisition of Pancreatic Solid Tumor: Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy

Moon Jae Chung, Se Woo Park¹, Seong-Hun Kim², Chang Min Cho³, Jun-Ho Choi⁴, Eun Kwang Choi⁵, Tae Hoon Lee⁶, Eunae Cho⁷, Jun Kyu Lee⁸, Tae Jun Song⁹, Jae Min Lee¹⁰, Jun Hyuk Son¹¹, Jin Suk Park¹², Chi Hyuk Oh¹³, Dong-Ah Park¹⁴, Jeong-Sik Byeon⁹, Soo Teik Lee², Ho Gak Kim¹⁵, Hoon Jai Chun¹⁰, Ho Soon Choi¹⁶, Chan Guk Park¹⁷ and Joo Young Cho¹⁸

Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine¹, Hwasung; Department of Internal Medicine, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University-Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonbuk National University Medical School², Jeonju; Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University³, Daegu; Department of Internal Medicine, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine⁴, Cheonan; Department of Internal Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju National University College of Medicine⁵, Jeju; Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine⁶, Cheonan; Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School⁷, Gwangju; Department of Internal Medicine, Dongguk University Medical Center, Dongguk University College of Medicine⁸, Goyang; Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, Ulsan University College of Medicine⁹, Seoul; Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Korea University College of Medicine¹⁰, Seoul; Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine¹¹, Goyang; Department of Internal Medicine, Inha University Hospital, Inha University College of Medicine¹², Incheon; Department of Internal Medicine, KyungHee University Medical Center, Kyung Hee University College of Medicine¹³, Seoul; Division of Healthcare Technology Assessment Research, Office of Health Technology Assessment Research, National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency¹⁴, Seoul; Department of Internal Medicine, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu Catholic University School of Medicine¹⁵, Daegu; Department of Internal Medicine, Hanyang University Medical Center, Hanyang University College of Medicine¹⁶, Seoul; Department of Internal Medicine, Chosun University Hospital, Chosun University College of Medicine¹⁷, Gwangju; Department of Internal Medicine, Cha University Bundang Medical Center, Cha University¹⁸, Seongnam, Korea

Received April 7, 2021. Revised April 30, 2021. Accepted May 5, 2021.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박세우, 18450, 화성시 큰재봉길 7, 한림대학교 의과대학 동탄성심병원 소화기내과

Correspondence to: Se Woo Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 7 Keunjaebong-gil, Hwaseong 18450, Korea. Tel: +82-31-8086-2858, Fax: +82-31-8086-2029, E-mail: britnepak@hallym.or.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1603-7468>

Financial support: By the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE) Task Force for Clinical Guideline. Any costs for literature searching, conferences, and other statistical activities were covered by a research fund provided by the KSGE.

Conflict of interest: None.

* 이 종설은 The Korean Journal of Gastroenterology와 The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract, Clinical Endoscopy, Gut and Liver에 공동 발간됨(This article is co-published by The Korean Journal of Gastroenterology, The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract, Clinical Endoscopy and Gut and Liver to facilitate widespread distribution).

Endoscopic ultrasound (EUS)-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor requires a strict recommendation for its proper use in clinical practice because of its technical difficulty and invasiveness. The Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy appointed a Task Force to draft clinical practice guidelines for EUS-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor. The strength of recommendation and the level of evidence for each statement were graded according to the Minds Handbook for Clinical Practice Guideline Development 2014. The committee, comprising a development panel of 16 endosonographers and an expert on guideline development methodology, developed 12 evidence-based recommendations in eight categories intended to help physicians make evidence-based clinical judgments with regard to the diagnosis of pancreatic solid tumor. This clinical practice guideline discusses EUS-guided sampling in pancreatic solid tumor and makes recommendations on circumstances that warrant its use, technical issues related to maximizing the diagnostic yield (e.g., needle type, needle diameter, adequate number of needle passes, sample obtaining techniques, and methods of specimen processing), adverse events of EUS-guided tissue acquisition, and learning-related issues. This guideline was reviewed by external experts and suggests best practices recommended based on the evidence available at the time of preparation. This guideline may not be applicable for all clinical situations and should be interpreted in light of specific situations and the availability of resources. It will be revised as necessary to cover progress and changes in technology and evidence from clinical practice. (*Korean J Gastroenterol* 2021;78:73-93)

Key Words: Endoscopic ultrasound; Pancreatic solid tumor; Tissues; Technique; Guideline

서 론

초음파 내시경 유도하 세침흡인 검사(endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, EUS-FNA)는 췌장고형종양의 정확한 조직학적 진단 및 개인 맞춤형 치료 기반을 구축하는 데 매우 중요한 역할을 하며, 주요 합병증의 발생 빈도가 낮은 비교적 안전한 검사이다.¹ EUS-FNA는 민감도와 특이도가 상대적으로 높으나 그 범위가 넓고(각각 75-92%, 82-100%), 진단 정확도와 합병증의 발생률은 각각 70-100%, 0-3%로 보고되고 있다.^{2,4} 최근 초음파 내시경 유도하 세침생검(endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy, EUS-FNB)이 표준방법으로 인정되고 있으며, 유효조직(histologic core tissue)을 직접 획득함으로써 다양한 췌장고형종양의 감별 진단을 가능하게 한다. 특히 지금과 같은 개인 맞춤형 치료 시대에 분자학적 분석을 위한 최상의 유효조직 획득은 더욱 필수적이다.⁵ 췌장고형종양의 조직 획득과 관련된 검사 기술의 발전에도 불구하고, 다양한 측면에 있어 여전히 임상 및 기술적 측면에서 표준화가 필요하다. 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 대한 본 임상 및 기술적 진료지침에는 해당 검사의 적응증, 진단 정확도를 향상시키기 위한 기술적 방법론, 검체 처리 방법, 시술 관련 합병증, 그리고 일반수련의 교육 및 학습곡선에 대한 내용이 포함된다. 본 지침의 목적은 현재 임상 현장에 적용되는 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 실질적인 진료지침을 확립하고자 함이다. 본 진료지침의 대상은 조직 검사를 필요로 하는 췌장고형종양 환자를 포함한다. 저자들은 췌장고형종양 환자에서 정확한 진단을 통해 수술을 포함한 최적의 치료법 선택 및 치료 후 예후를 평가하기 위한 적절한 근거를 제공하고자 하였다. 본 진료지침의 대상 독자는 일반의부터 췌장학을 전공한 소화기내과 전문의에 이르기까지 초음파 내시

경 유도하 조직 검사를 시행하는 임상의 이외에도 췌장고형종양의 진단과 치료에 관여된 임상 연구자와 건강보존 정책 입안자를 포함한다. 본 지침의 마지막 부분에는 근거수준 및 권고안에 대한 요약이 제공된다.

본 론

1. 연구 자료 및 방법

1) 진료지침 개발위원회 구성 및 이해관계자 참여

대한소화기내시경학회 산하 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 위한 진료지침 개발위원회(Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy Task Force on Guideline for EUS-guided tissue acquisition of pancreatic solid tumor)는 초음파 내시경 전문가 16인과 임상진료지침 개발방법론 전문가 1인으로 구성되었다. 대한소화기내시경학회 지침에 따라 잠재적인 이해상충을 공개하였다. 개발위원회에 속한 모든 위원들은 본 진료지침의 개발 기간 동안 다른 이해관계자들로부터 정보제공 요청이나 개발 활동에 대한 질문을 받은 바가 없다. 진료지침 개발위원회의 내부검토위원회도 구성되었는데, 소화기내과 전문의 6인, 병리과 전문의 1인, 그리고 진료지침 개발의 방법론을 담당하는 통계 전문가 1인이 포함되었다. 또한, 6인의 외부 검토위원회 위원들에게 전체 평가를 시행하도록 요청하여 외부 검토를 거쳤다(Table 1). 이후 과정으로 역학자, 보건의료종사자, 임상의, 그리고 외과의를 포함한 다양한 분야의 외부 전문가 의견을 추가하여 본 진료지침을 평가하고 검토하였다.

2) 핵심 질문 선정

본 위원회의 위원들은 다음 8개의 항목을 선정하였는데, 췌

장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 적응증, 적절한 바늘 선택, 최적의 바늘천자횟수, 불충분하거나 결정적이지 않은 병리학적 결과에 대한 전략, 특정 내시경 기법, 검체 처리 방법, 합병증과 그 예방법, 그리고 교육 및 학습곡선과 관련한 문제가 포함되었다. 췌장고형종양의 정의와 영상 기술에 의한 췌장고형종양의 진단적 중요성은 이 지침을 개발하기 위한 주요 전제이므로 핵심 질문으로 취급하지 않았다. 이에 위의 8개 항목에 대해 핵심 질문을 준비하였고, 내부검토위원회의 의견을 토대로 수정하여 총 12개의 권고안이 만들어졌다. 핵심 질문은 PICO 과정을 통해 확립되었다. P (population)는 췌장고형종양 환자, I (intervention)는 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 포함한 주요 치료 중재, C (comparison)는 특정 중재법과 비교되는 대체 치료 중재군, O (outcome)는 진단의 정확도이다.

3) 문헌 검색 및 선택

2017년 12월까지 PubMed와 Cochrane Database를 이용하여 개별 핵심 질문에 대해 체계적 문헌 고찰을 시행하였다. 개별 핵심 질문에 대하여 주제어 및 검색 식에 대한 자세한 설명이 제시되었다. 또한, 참고할 만한 연구 결과가 부족할 때에는 수작업으로 직접 검색을 시행하였다. 문헌 검색은 임상 진료지침 개발 전문가로 이루어진 팀의 구성원들이 시행하였고, 본 위원회 위원들과의 협력 하에 검색 질문을 제안하고 검색 결과를 제시하였다. 2019년 7월에 Cochrane Library, EMBASE, KoreaMed, MEDLINE 및 Guideline International Network를 이용하여 개별 문헌 검색을 시행하였다. 검색 색

인단어는 췌장고형종양 관련 색인단어(“pancreatic” OR “pancreas” OR “pancreato”) AND [“cancer” OR “tumor” OR “carcinoma” OR “adenocarcinoma” OR “neoplasm”]), EUS 유도하 조직 획득 검사 관련 색인단어 ([“endoscopic ultrasound” OR “EUS” OR “Echoendoscopic”) AND [“aspiration” OR “biopsy” OR “histologic” OR “pathologic” OR “cytologic”])가 사용되었다. 개별 핵심 질문에 따라 검색 색인 단어를 바꾸거나 조합하여 문헌을 검색하였다. 제외 기준은 다음과 같다. 1) 핵심 질문의 대상자 또는 대상 집단을 포함하지 않은 연구, 2) 핵심 질문 관련 중재 및 비교 중재가 시행되지 않은 연구, 3) 종설, 증례보고, 출판되지 않은 연구 또는 초록으로만 발표된 연구, 4) 영어 이외의 언어로 출판된 연구, 5) 원문을 구할 수 없는 연구의 경우 등은 제외되었다. 연구 선택의 첫 단계에서 중복된 연구는 제거되었다. 각 핵심 질문별로 두 명의 위원들을 배정하고 주제어 검색에서 도출된 연구의 제목과 초록을 독립적으로 검토하여 관련 없는 문헌은 제외하도록 하였다. 그리고 선택된 전문(full-text)의 모든 내용은 선정기준 및 제외기준에 따라 선별되었다.⁶ 각 핵심 질문에 대해 2명의 독립적인 연구자가 연구의 적격성을 평가하였고, 의견이 불일치하는 경우 토론과 합의를 통해 해결하였다. 합의가 이루어지지 않는 경우, 해당 분과위원회의 팀장(박세우)이 최종 결정을 내렸다. 또한 선별된 문헌들의 참조문헌들을 통해 추가적인 문헌들을 확인하기 위한 추가 검색이 수행되었다. 마지막 검색의 최종일은 2020년 3월 31일이었다.

Table 1. Task Force Team for the Guideline for EUS-guided Tissue Acquisition of Pancreatic Solid Tumor

대한소화기내시경학회(Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy, KSGE) 임상진료지침 위원회	
이사장	전훈재(2017년 11월) 조주영(현재)
회장	이수택(2017년 11월) 김호각(2018년 11월) 박찬국(현재)
대한소화기내시경학회 TF 팀장 겸 위원장	변정식
대한소화기내시경학회 췌장고형종양의 EUS 유도하 조직 검사 임상진료지침 TF	
팀장	박세우
개발위원회 팀장	박세우, 정문재
개발위원회 위원	김성훈, 조창민, 최준호, 최은광, 이태훈, 조은애
검토위원회 팀장	이준규
검토위원회 위원	송태준, 이재민, 손준혁, 박진석, 오치혁
외부 검토위원회 위원	박동아와 연구팀
협력 학회	대한소화기학회 대한췌장담도학회

EUS, endoscopic ultrasound.

4) 문헌의 질 평가 및 권고안 도출

각 연구에서 비뒤림의 위험(risk of bias)과 이질성을 평가하기 위해 질적 체계적 고찰을 실시하였다. 비뒤림의 위험은 실행 비뒤림(performance bias), 선택 비뒤림(selection bias), 탈락 비뒤림(attrition bias), 결과 확인 비뒤림(detection bias) 및 기타 비뒤림(other biases)을 포함하였다. 무작위 대조군 연구는 revised Cochrane Risk of Bias Tool을 사용하여 평가하였고,^{6,7} 비무작위 연구는 Newcastle-Ottawa assessment scale을 사용하여 평가하였다.^{6,8} 진단 검사 정확도 연구의 평가를 위해서는 QUADAS-2 도구를 사용하였다.⁹ 위원회 위원들은 배정된 분야 내에서 각 연구의 근거수준을 결정하였으며, 개별 권고안의 권고등급과 근거수준은 2014 임상진료지침 개발을 위한 Minds handbook에 따라 결정되었다. 권고의 강도(strength)는 1) 근거의 질, 2) 연구 모집단의 균질성, 3) 위험-편의 분석 및 4) 비용 분석을 참조하여 등급화 하였다. 합의 도출과 관련하여, 총 12명의 위원들이 수정 델파이(modified Delphi) 기법에 따라 제안된 개별 권고안에 대해 투표하였으며, 다음의 점수 체계(점수 합계 1-2점: 비합의, 3점: 불만족, 4-5점: 합의)를 사용하였다. 초안 중 어느 것이든 2/3 이상의 동의 또는 매우 높은 수준의 동의(4점 또는 5점)를 달성하는 경우 확정된 권고안으로 채택되었다. 제안된 권고안이 12명의 위원 중 3분의 2 미만의 동의를 얻는 경우, 초안을 수정하거나 위원회 내 논의를 통해 권고의 강도를 수정하도록 하였으며, 이후 2/3 이상 높은 수준의 동의가 이루어질 때까지 투표가 반복되었다. 점수 합계에 따라 권고 등급은 “1: 강한 권고”와 “2: 약한 권고”의 두 가지 범주로 나뉘었는데, 각각 “권고안”과 “제안”으로 기술되었다.^{10,11} Table 2는 권고등급과 근거수준을 포함한 권고안의 요약이다.

5) 검토 및 승인

학회 내부 검토를 위해 총 34명의 대한소화기내시경학회 운영위원회 위원들과 14명의 대한소화기내시경학회 보험위원회 위원들이 개방형 질문을 이용해 초안을 검토하고 의견을 제시하였다. 진료지침의 균형성과 완결성을 보장하기 위해 의견에 따라 초안을 수정하였다. 또한 진료지침의 외부 검토를 위해 온라인 플랫폼을 채택하는 등의 수정된 e-Delphi 채택 과정을 이용하여 11명의 전문가 패널이 근거 기반 합의를 도출할 수 있도록 하였다. 이 합의는 2라운드의 웹 기반 투표로 구성되었는데, 맞춤형 온라인 투표 플랫폼을 사용하여 각 항목당 5점 척도 점수를 부여하고 매 라운드 후 업데이트된 진료지침의 반복 및 피드백에 기반한 평가 결과를 제시하였다. 1차 투표에 이어 2/3 이상의 동의 또는 강한 동의(4점 또는 5점)를 받은 진료지침은 최종 진료지침 권고안으로 채택되었다. 2/3 이상의 동의를 달성하지 못한 진료지침은 e-Delphi

채택과정에서의 논의를 바탕으로 적절한 개정을 거쳐 2차 투표를 시행하였다. 두 차례의 투표에도 2/3 이상의 합의에 이르지 못한 진료지침과 권고안은 삭제되었다.

6) 진료지침의 보급과 갱신 계획

본 진료지침의 보급 및 확산을 위하여 지침안을 Clinical Endoscopy 및 Gut and Liver, 대한소화기학회지, 대한췌담도학회지에 공동 게재하고자 한다. 또한 대한소화기내시경학회 홈페이지에 본 진료지침을 게시하고, 임상진료지침정보센터에 등록할 예정이다. 임상진료지침의 데이터베이스 등록을 통한 확산은 일선에서 환자를 진료하는 임상사에게 빠른 보급이 어려울 수 있을 것으로 예상되어 대한소화기내시경학회에서는 본 진료지침을 전자우편 등 다양한 형식으로 무료로 배포하고, 향후 다양한 학술대회, 세미나, 워크숍 등을 통해 적극적으로 홍보할 예정이다. 본 임상진료지침은 현재 시점까지의 최신 연구를 바탕으로 하여 작성된 권고안으로, 향후 보고될 최신 연구들에 의한 새로운 근거가 발생하면 이를 바탕으로 대한소화기내시경학회 임상진료지침 개발위원회에서 주기적으로 개정할 예정이다.

7) 지침의 한계 및 법적 문제

환자에 대한 진단 및 치료 계획을 수립할 때 환자 개인의 개별적 임상 상황을 고려하지 않고 본 임상진료지침만으로 모든 결정이 내려져서는 안 된다. 인구학적 배경, 동반 질환, 임상 병기, 경제적 환경과 같은 의료 상황은 개인별로 차이가 있을 수 있다. 또한 본 진료지침은 의사들이 실제 임상 상황에서 환자 진료를 위해 반드시 사용해야 하는 절대적 진단기준 또는 치료기준을 설립하고자 만들어진 것이 아니며, 권장고형종양의 정확하고 적절한 진단에 있어 근거 기반 임상 결정을 내릴 수 있도록 도움을 주는 데에 그 목적이 있다. 진료지침 개발위원회가 권고안을 작성할 때 환자 개개인의 구체적인 상태를 고려하는 것은 불가능하다. 따라서 이 실무 지침은 개별 의료행위의 적절성 평가에서 법률적 판단을 지원하는 데 사용되어서는 안 된다.

2. 권고안

1) 췌장고형종양에서 초음파 내시경(EUS) 유도하 조직 검사의 적응증: 어떤 경우에 천자(puncture) 할 것인가?

권고안: 절제 불가능한(전이형 또는 국소진행형 포함) 췌장고형종양으로 인해 항암 치료 또는 방사선 치료와 같은 항-종양 요법을 시행 받는 환자에서는 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 통한 확진이 강력히 권고된다(근거수준: 높

음, 권고등급: 강함). 절제가능한 병기인 경우에도 불필요한 수술을 최소화하거나 수술 전 양성 질환을 배제하기 위해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시행을 권고한다. 경계성 절제가능형 병기의 경우에도 적절한 선행항암화학요법을 결정하기 위해 초음파 내시경 유도하 조직 검사가 선호된다. 악성 종양과 일반적이지 않은 종양(예: 림프종, 타 장기

로부터의 전이성 췌장암, 또는 자가면역성 췌장염) 사이에서 확진을 내리기 어려운 특정 상황의 경우, 초음파 내시경 유도하 조직 검사가 필요할 수 있다(근거수준: 중등, 권고등급: 약함).

Table 2. Summary and Strength of Recommendations for EUS-guided Tissue Acquisition of Pancreatic Solid Tumor

<p>권고안 1: 절제 불가능한(전이형 또는 국소진행형 포함) 췌장고형종양으로 인해 항암 치료 또는 방사선 치료와 같은 항-종양 요법을 시행 받는 환자에서는 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 통한 확진이 강력히 권고된다(근거수준: 높음, 권고등급: 강함). 절제가능한 병기인 경우에도 불필요한 수술을 최소화하거나 수술 전 양성 질환을 배제하기 위해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시행을 권고한다. 경계성 절제가능형 병기의 경우에도 적절한 선행항암화학요법을 결정하기 위해 초음파 내시경 유도하 조직 검사가 선호된다. 악성 종양과 일반적이지 않은 종양(예: 림프종, 타 장기로부터의 전이성 췌장암, 또는 자가면역성 췌장염) 사이에서 확진을 내리기 어려운 특정 상황의 경우, 초음파 내시경 유도하 조직 검사가 필요할 수 있다(근거수준: 중등, 권고등급: 약함).</p>
<p>권고안 2: 2-1. 일반적인 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 위해서는 FNA 또는 FNB 바늘 사용이 동등하게 권고된다. 다만 검사의 주요 목적이 단순 세포의 관찰이 아닌 조직 구조를 모두 포함하는 유효조직(histologic core tissue)의 획득일 경우(예: 국소 종괴-형성 자가면역성 췌장염 또는 만성 췌장염 및 신경내분비종양 등), 본 진료지침에서는 FNB 바늘 사용을 권고한다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함). 2-2. 본 진료지침에서는 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 있어 특정 종류 또는 직경의 바늘이 다른 바늘보다 우월한 진단 정확도를 갖지 않는다고 제안한다. 그러나 22-guage 바늘의 경우, 19-guage나 25-guage 바늘에 비해 최적의 유효조직(histologic core tissue) 획득이나 샘플의 적절성에 있어 우수한 결과를 보여주는 경향이 있다고 제안한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).</p>
<p>권고안 3: ROSE가 국내 대부분의 의료기관에서 가능하지 않기 때문에, 본 진료지침에서는 췌장고형종양의 정확한 진단을 위해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 총 4회의 바늘천자로 충분하나, 2 cm 미만 크기의 췌장종양에서는 바늘천자횟수가 더 많이 필요할 수 있다고 권고한다. 또한, EUS-FNB 시술에서는 바늘천자횟수가 이보다 더 적게 필요할 수 있다고 권고한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).</p>
<p>권고안 4: 초기 세포병리 결과가 확정적이지 않은 경우(indeterminate results), 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 반복 시행함으로써 대부분 결정적 진단에 도달할 수 있으므로, 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 반복 시행이 다른 검사 방법(예: 컴퓨터단층촬영[CT] 유도하 조직 검사 또는 진단 목적의 시험적 개복술)보다 우선적으로 권고되어야 한다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함). 또한, K-ras 돌연변이 검사는 비결론(inconclusive) 검체의 진단 정확도를 높일 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).</p>
<p>권고안 5: 5-1. 본 진료지침에서는 췌장고형종양의 진단을 위한 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 ROSE의 임상적 적용이 진단 정확도나 민감도와 특이도 측면에서 반드시 우월 하지는 않다고 제안한다. 그럼에도 불구하고, ROSE의 적용은 이를 적용하지 않는 것보다 사례별 정확도를 높일 수 있을 것으로 예상된다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함). 5-2. 초음파 내시경 유도하 조직 검사에서 탐침의 장착은 검체의 적절성이나 진단을 측면에서 어떠한 장점도 보장하지 않으며 장관 내벽 조직에 의한 바늘 막힘이나 오염의 예방에 있어서도 큰 도움이 되지 않는 것으로 보인다(근거수준: 중등, 권고등급: 약함). 5-3. 본 진료지침에서는 세포충실도가 좋지 않을 것으로 예상되는 병변의 경우(예: 만성 췌장염 같은 섬유성 병변), 통상적으로 음압을 적용하는 것을 권고한다. 반면, 혈관분포가 풍부한 비섬유성 병변의 경우에는 과사와 혈액으로 인한 표본의 오염 가능성을 최소화하기 위해 권장하지 않는다(근거수준: 중등, 권고등급: 약함). 또한 slow-pull-back 기법은 표준 음압 흡인과 비교하여 더 적은 바늘천자횟수로도 보다 적절한 표본을 얻을 수 있다는 측면에서 효과적일 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함). 5-4. 본 진료지침에서는 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 fanning 기법이 기술적으로 실현가능성이 높고, 표준기법과 비교하여 더 적은 바늘천자횟수로도 적어도 동등한 진단 성능을 보장하기 때문에 전-후진 움직임(to-and-fro movement) 동안 반드시 적용할 것을 강력히 권고한다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함). 이외에도, fanning 기법과 비슷한 torque 기법 또한 표준기법과 비교하여 진단 정확도 및 최상의 유효조직 획득 측면에서 더 나은 결과를 보여주었다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).</p>
<p>권고안 6: 진단 성능은 검체의 준비 및 처리 과정(직접 도말, 액상세포 검사, 세포균집절편, 조직학적 검사) 및 염색 기법(Papanicolaou 방법, Diff-Quik, 헤마톡실린-에 오신[hematoxylin-eosin, H&E] 및 Giemsa)에 의해 크게 영향받는다. 또한, 특수 면역조직화학염색(immunohistochemistry, IHC)은 세포학적 비정형(atypia)을 가진 상피세포(epithelial component)의 진단을 돕고, 다양한 종양 세포 종류를 감별하는 데 도움을 준다. IHC 염색 및 분자/유전학적 검사의 사용은 종양학적 예측의 가치를 높이며, 맞춤형 치료로 이어질 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).</p>
<p>권고안 7: 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 매우 안전한 시술로, 상대적으로 낮은 시술 관련 사망률(0.02%)과 이환율(0.98%)을 보인다. 시술과 연관된 복통 및 시술 후 췌장염은 가장 흔한 합병증 중 하나이다. 또한 대부분의 합병증은 중증도가 낮고 자연 관해되며, 중증 합병증의 발생은 매우 드물다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함).</p>
<p>권고안 8: 초음파 내시경과 관련하여 초음파 내시경 유도하 조직 검사(FNA 또는 FNB)의 전문 역량을 습득하기 위해 수련의는 진단적 초음파 내시경 검사를 최소 225건, 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 최소 50건 이상 시행하여야 한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).</p>

EUS, endoscopic ultrasound; FNA, fine-needle aspiration; FNB, fine needle biopsy; ROSE, rapid on-site evaluation; CT, computed tomography.

초음파 내시경 유도하 조직 검사는 췌장고형종양 환자에서 가능한 치료 전략에 대한 정보를 제공할 수 있으므로 매우 중요하다. 내시경 전문의들은 초음파 내시경에서 표적 병변까지의 거리와 바늘 천자 시 방해혈관을 고려하여 시술이 기술적으로 가능한지 여부를 확인해야 한다. 일부 국가에서는 해당 국가의 건강보험 시스템의 정책에 따라 효과적인 치료반응을 보장하기 위해 항암 치료나 방사선 치료와 같은 항-종양 요법 전에 특정 세포 종류의 조직학적 확진이 의무사항이다. 최근 초음파 내시경 유도하 조직 검사 관련 유럽소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) 진료지침의 경우,¹² 현재 임상에서 추천되거나 인정되고 있는 초음파 내시경의 적응증을 새롭게 조사하여, 변경된 권고안을 제시하였다. 일반적으로 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 췌장암 진단에 있어 높은 진단 정확도(3개의 메타분석 결과,¹³⁻¹⁵ 민감도와 특이도가 각각 85-89%, 96-99%)와 함께 상대적으로 낮은 음성 예측도를 보이며, 또한 종양 파종과 같은 장기적인 합병증을 포함한 합병증의 발생률도 매우 낮은 것으로 보고되고 있다.¹⁶ 이전에는 수술적 절제가 가능한 췌장종양 환자에서 수술 전 조직학적 확진이 일반적으로 권고되지 않았다. 췌장고형종양의 가장 흔한 세포 종류는 선암

(adenocarcinoma)이지만, 감별 진단이 필요한 질환으로 기타 악성 종양(림프종, 편평세포암 및 신경내분비 종양), 전암성 종양(위장관 기질종양[gastrointestinal stromal tumor], 고형 가유두상 종양[solid pseudopapillary tumor]), 신장, 대장, 폐 또는 다른 장기로부터의 전이성 췌장암, 그리고 자가면역성 췌장염이나 종괴-형성 만성 췌장염 같은 양성 질환이 포함될 수 있다. Fig. 1은 일반적인 췌관 선암이 아닌 몇몇 췌장고형종양의 초음파 내시경 소견을 보여준다. 그 외에도, 관내 유두상 점액낭종(intraductal papillary mucinous neoplasm), 점액성 낭선종(mucinous cystadenoma), 장액성 낭선종(serous cystadenoma) 또는 일반 낭종이나 가성낭종 등 낭성 부분을 갖는 췌장종양의 경우, 췌장 절제술을 받는 환자의 약 6%를 차지하는 것으로 보고되었다.¹⁷ 그러므로 불필요한 수술을 최소화하기 위해서는 수술 전 조직학적 확인이 권고되며, 다음과 같은 질환의 감별 진단을 위해 대부분의 경우에 권고된다. 1) 절제 불가능한 췌장종양, 2) 절제가능형/경계성 절제가능형 췌장종양, 3) 자가면역성 췌장염 또는 종괴 형성 만성 췌장염, 4) 신경내분비 췌장종양 및 기타 췌장종양.

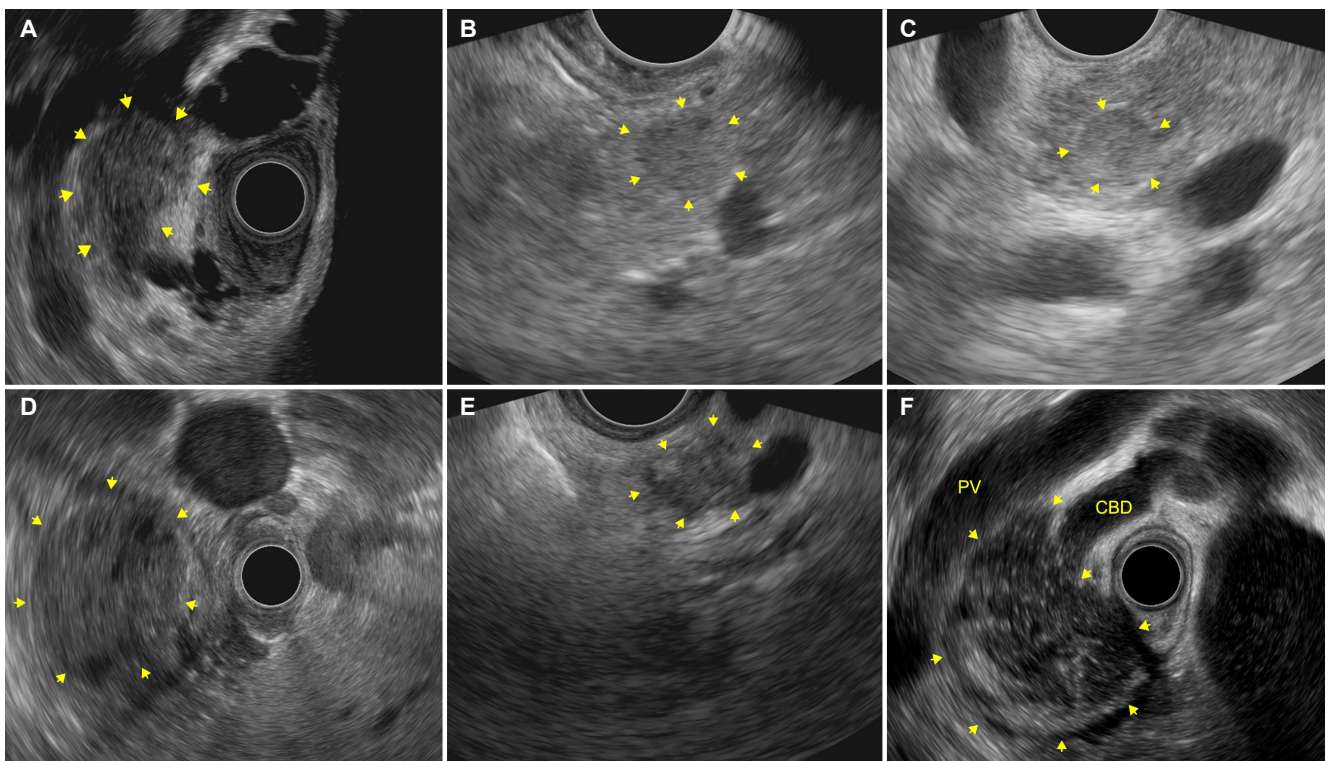


Fig. 1. Endoscopic ultrasound image of different solid pancreatic tumors (arrows of A-F). (A) Solid lesion located in the pancreatic head, corresponding to pancreatic ductal adenocarcinoma. (B) Pancreatic neuroendocrine tumor located in the pancreatic tail. (C) Insulinoma located in the pancreatic tail. (D) Solid pseudopapillary tumor located in the pancreatic tail. (E) Mass-forming chronic pancreatitis located in the pancreatic neck. (F) Mass-forming autoimmune pancreatitis located in the pancreatic head with bile duct obstruction. PV, portal vein; CBD, common bile duct.

2) 진단율, 합병증 및 병변 위치에 따른 사용 편의성을 고려하여 어떤 바늘을 사용하는 것이 권장되는가?

(1) 표준 바늘(FNA용)보다 생검용 바늘(FNB용)을 반드시 사용하여야 하는가?

권고안: 일반적인 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 위해서는 FNA 또는 FNB 바늘 사용이 동등하게 권고된다. 다만 검사의 주요 목적이 단순 세포의 관찰이 아닌 조직 구조를 모두 포함하는 유효조직(histologic core tissue)의 획득일 경우(예: 국소 종괴-형성 자가면역성 췌장염 또는 만성 췌장염 및 신경내분비종양 등), 본 진료지침에서는 FNB 바늘 사용을 권고한다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함).

(2) 다음 직경의 바늘 중 어떤 바늘을 사용하여야 하는가?: 19-gauge vs. 22-gauge vs. 25-gauge

권고안: 본 진료지침에서는 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 있어 특정 종류 또는 직경의 바늘이 다른 바늘보다 우월한 진단 정확도를 갖지는 않는다고 제안한다. 그러나 22-gauge 바늘의 경우, 19-gauge나 25-gauge 바늘에 비해 최적의 유효조직(histologic core tissue) 획득이나 샘플의 적절성에 있어 우수한 결과를 보여주는 경향이 있다고 제안한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

현재 시판되고 있는 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 사용되는 바늘의 종류와 직경은 다양하다. 또한 적절한 병리학적 평가를 위해 조직학적 구조가 보존된 유효조

직 획득이 가능하도록 특별히 고안된 새로운 종류의 바늘이 최근 소개되어 임상에 활용되고 있다. FNB 바늘로 통칭되는 이 내시경 기구는 바늘 끝에 독특한 구조를 가지고 있는데, 여기에는 측면 슬롯(core trap) 또는 특수 기하학적 구조의 커팅 팁 등이 있다(Table 3).¹⁸

세포병리학적 평가를 위해 시행되는 초음파 내시경 유도하 조직 검사 중 FNA 또는 특별히 고안된 바늘을 사용한 FNB 기술은 췌장고형종양의 진단에 있어 핵심적 기법이 되었다.¹⁹ 이러한 기하학적 구조 변형을 적용하지 않은 표준 바늘은 여기서 FNA 바늘로 분류된다. 이 중 단순 측면 포트가 있는 바늘(EZ-Shot 3, Olympus, Tokyo, Japan)은 조직 절단을 위한 구조적 변화를 갖추고 있지 않기 때문에 FNA 바늘로 분류되었다.¹⁸ 최근의 15개 병렬 시험과 12개 교차 연구를 분석한 네트워크 메타분석 결과, 어느 특정 바늘이 다른 바늘보다 진단 정확도에 있어 우월성을 입증하지 못하였다고 보고하였다.¹⁹ 세부 결과를 보면, 22-gauge FNB와 FNA 바늘 간 진단 정확도에는 차이가 없었고(상대위험도[RR] 1.02, 95% 신뢰구간[CI] 0.97-1.08), 25-gauge와 22-gauge FNA 바늘의 비교에서도 차이가 없었다(RR 1.03, 95% CI 0.98-1.07). 또한 22-gauge FNA와 19-gauge FNA 바늘(RR 1.07, 95% CI 0.78-1.46) 간에도 차이를 보이지 않았다. 이 메타분석에서 22-gauge FNB 바늘의 두 유형(Fork-Tip vs. Franseen: RR 0.96, 95% CI 0.87-1.06) 간에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 직접 메타분석의 결과와 마찬가지로 FNB와 FNA 바늘 또는 22-gauge 바늘과 25-gauge 바늘 간에 진단 정확도에는 유의한 차이가 없었다.

표본의 적절성과 관련하여, 22-gauge FNB 바늘은 직접 메타분석에서 25-gauge FNA 바늘보다 표본의 적절성이 유의하게 높았던 반면(RR 0.79, 95% CI 0.68-0.92), 22-gauge

Table 3. Available Needles in the Market of Korea for Endoscopic Ultrasound-guided Tissue Acquisition of Pancreatic Solid Tumors (modified from Ang et al.¹⁵)

Manufacturer	Model	Needle type	Needle diameter
Boston Scientific (Marlborough, MA, USA)	Expect™ Sliimline (SL)	Aspiration needle	19G, 22G, 25G
	Acquire™ Flex	Biopsy needle	22G, 25G
Cook Medical (Bloomington, IN, USA)	EchoTip Ultra	Aspiration needle	19G, 22G, 25G
	EchoTip ProCore	Biopsy needle	19G, 22G, 25G
	EchoTip ProCore	Biopsy needle	20G ^a
Olympus (Tokyo, Japan)	EZ-shot 3	Aspiration needle	19G, 22G, 25G
	EZ-shot 3 with sideport	Aspiration needle	19G, 22G, 25G
Medi-Globe (Munich, Germany)	SonoTip Pro Control	Aspiration needle	19G, 22G, 25G
FineMedix (Daegu, Korea)	ClearTip	Aspiration needle	19G, 22G, 25G
	ClearTip ^b	Biopsy needle	19G, 22G, 25G

^aA newly marketed needle designed with a core trap and bevel system to increase diagnostic yield and enhance procurement of histologic core, while other gauge needles (19, 22, and 25 gauge) have a reversed bevel system; ^bA newly marketed needle designed with a core trap and bi-bevel system to increase diagnostic yield and enhance procurement of histologic core.

FNA 바늘은 19-gauge FNA 바늘에 비해 적절한 표본을 얻을 가능성이 더 높았다(RR 1.13, 95% CI 1.00-1.28). 그러나 네트워크 메타분석 결과에서는 검증된 바늘 중 어떤 바늘도 표본 적절성에서 다른 바늘보다 우월하다는 것을 입증하지 못하였다.

한 직접 메타분석 연구 결과, 유효조직 획득률 측면에서 25-gauge FNB가 25-gauge FNA에 비해 유의하게 우월한 성적을 보였다고 보고하였다(RR 1.17, 95% CI 1.00-1.36).²⁰ 또한 22-gauge FNB가 25-gauge FNA보다 우월한 것으로 나타났다(RR 4.56, 95% CI 2.49-8.35). 이외 다른 직접 비교 연구에서 22-gauge FNB와 22-gauge FNA 바늘을 포함한 다른 바늘들의 유효조직 획득률을 비교하였을 때에도 비슷한 결과가 보고되었다(RR 1.01, 95% CI 0.89-1.15).

3) Rapid on-site cytologic evaluation (ROSE)을 적용할 수 없는 상황에서 최적의 바늘천자횟수는 몇 회인가?

권고안: ROSE가 국내 대부분의 의료기관에서 가능하지 않기 때문에, 본 진료지침에서는 췌장고형종양의 정확한 진단을 위해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 총 4회의 바늘천자로 충분하나, 2 cm 미만 크기의 췌장종양에서는 바늘천자횟수가 더 많이 필요할 수 있다고 권고한다. 또한, EUS-FNB 시술에서는 바늘천자횟수가 이보다 더 적게 필요할 수 있다고 권고한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

췌장고형종양의 정확한 진단을 위한 최적의 바늘천자횟수에 대해서는 논란이 있다. 필요한 횟수보다 불필요하게 많은 천자 시, 시술-관련 합병증을 초래할 수 있으며 시술 시간도 길어질 수 있다.²¹ 이와 반대로 필요한 천자횟수보다 적은 바늘천자 시, 위음성률이 증가할 수 있고, 재시술로 인한 불필요한 비용 지출을 초래할 수 있다. 최근 전향적 연구 결과의 per-pass 분석에 따르면,²¹⁻²⁵ 췌장고형종양의 최적 검체획득을 얻기 위해서는 표준 FNA 바늘로 3-4회 천자하거나, reversed bevel 시스템을 갖춘 FNB 바늘로 2-3회 천자해야 하며, 이는 악성 종양에 대해 90% 이상의 민감도를 보였다. 최근 한 연구에 따르면, 표준 FNA 바늘로 4회 천자하였을 때, 누적 민감도는 종양 크기가 2 cm 이하인 경우가 종양 크기가 2 cm보다 클 때와 비교하여 유의하게 낮았다. 따라서 4회 이상의 천자는 더 작은 크기의 종양일 경우 진단 민감도를 유의하게 개선시켰다고 보고하였다.²¹ 최근 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 유효조직(core tissue)의 획득에 최적화되도록 바늘 선단부의 구조 개선이 활발하게 이루어지고 있다(예: ProCore, Acquire 및 SharkCore needle). FNB와 기존 FNA 바늘을 대상으로 한 일부 전향적 비교 연구 결과, FNB 바늘

을 사용하는 경우 진단 확인을 위해 더 적은 천자 횟수가 필요하였다.²¹⁻²⁵

4) 만약 병리학적 결과가 불충분(inadequate)하거나 비결론적(inconclusive)인 경우, 어떻게 해야 하는가? 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 재시행해야 하는가?

권고안: 초기 세포병리 결과가 확정적이지 않은 경우(indeterminate results), 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 반복 시행함으로써 대부분 결정적 진단에 도달할 수 있으므로, 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 반복 시행이 다른 검사 방법(예: 컴퓨터단층촬영[computed tomography, CT] 유도하 조직 검사 또는 진단 목적의 시험적 개복술)보다 우선적으로 권고되어야 한다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함). 또한, K-ras 돌연변이 검사는 비결론(inconclusive) 검체의 진단 정확도를 높일 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

The Papanicolaou Society of Cytopathology에서는 2014년 췌장담도 세포 검체에 대한 표준 용어 및 명명법 지침을 발표하였다(Table 4).²⁶ 이는 전문가 의견, 체계적 문헌고찰, 18개월 동안 개최된 여러 국제 회의에 참석한 병리학자들 간의 토론 결과, 그리고 Papanicolaou Society of Cytopathology web site (www.papsociety.org)의 초안 문서에 대한 온라인 학회에서 도출된 의견들을 모두 반영하여 만들어졌다. 반복적인 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 췌장 악성 종양이 임상적으로 강력히 의심됨에도 불구하고 확정적이지 않은(inadequate 또는 inconclusive) 병리 결과가 나온 경우 선택 가능한 합리적인 검사 방법으로 받아들여진다.^{27,28} Eloubeidi 등²⁹은 확정적이지 않은(inadequate 또는 inconclusive) 병리 결과에 대한 초음파 내시경 유도하 조직 검사 반복 시행의 유용성에 대해 보고하였다. 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 반복하여 시행 받은 총 24명(전체 환자의 4.6%)의 환자 중 20명에서 84%의 진단 정확도로 추가적인 확진을 내릴 수 있었다. 또 다른 한 다기관 후향적 코호트 연구에서는 총 4,522건의 EUS-FNA 시술 예 중 적절한 추적 관찰을 시행한 292건에서 검사 결과 “비정형” 또는 “악성 의심” 카테고리 분류되었던 환자 중 최종진단에서 실제 악성 종양으로 진단된 비율은 각각 79.2%, 96.3%였다.³⁰ “악성 의심” 카테고리를 악성으로, “비정형” 카테고리를 양성 질환으로 정의한 경우, 양성예측도는 96.3% (95% CI 92.6-98.5), 음성예측도는 20.8% (95% CI 13.4-30.0)로 보고하여 저자들은 “악성 의심” 카테고리의 종양을 악성으로 정의하는 것이 전체적으로 진단의 민감도와 특이도를 높인다고 주장하였다.

또한 K-ras 변이 분석은 췌장고형종양의 감별 진단에 또 다른 유용한 검사 방법이 될 수 있으며, 특히 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 결과가 확정적이지 않은(inadequate 또는 inconclusive) 경우에 진단 결과를 보완할 수 있다. 한 메타분석에서 K-ras 변이 분석의 추정 민감도와 특이도는 각각 76.8%, 93.3%였으며, EUS-FNA와 K-ras 변이 분석을 함께 병행하였을 때에는 각각 88.7%, 92%라고 보고하였다.³¹ 또한 확정적이지 않은(inadequate 또는 inconclusive) 병리 결과에 대해 K-ras 돌연변이 분석을 적용하면 위양성률을 50%로, 위양성률을 10%로, 반복 생검률을 기존 12.5%에서 6.8%로 감소시킬 수 있다고 보고하였다. 이처럼 K-ras 변이 분석이 확정적이지 않은(inadequate 또는 inconclusive) 사례에서 보조적 역할을 할 수 있고, 불필요한 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 반복을 줄여줄 수 있으나, 많은 기관들에서 항상 이용 가능한 것은 아니며, 그 결과 또한 임상적 맥락 내에서 신중하게 해석되어야 한다.³¹

5) 표본 획득 기술

(1) 항상 ROSE를 사용하여야 하는가?

권고안: 본 진료지침에서는 췌장고형종양의 진단을 위한 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 ROSE의 임상적 적용이 진단 정확도나 민감도와 특이도 측면에서 반드시 우월하지는 않다고 제안한다. 그럼에도 불구하고, ROSE의 적용은 이를 적용하지 않는 것보다 사례별 정확도를 높일 수 있을 것으로 예상된다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

ROSE를 적용한 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 진단 정확도는 대부분의 연구에서 90% 이상으로 보고되었으나,³²⁻³⁵ ROSE를 적용하지 않은 일부 연구에서도 유사한 결과가 보고되었으며, 최근의 메타분석에서 저자들은 ROSE의 적용이 진단율을 향상시킨다는 근거가 부족하다고도 하였다(비율차[risk difference, RD]=0.04, 95% CI 0.05-0.13).³⁶ 실제

Table 4. Standardized Terminology and Nomenclature of Pancreatobiliary Cytology Specimens in 2014 (modified from Pitman et al.²⁶)

카테고리	명명법	정의
I	비진단적 (non-diagnostic)	비진단적 검체란 채취된 표본이 고형 또는 낭성 췌장 병변에 대한 명백한 진단적 정보를 제공하지 않는 것을 말한다. 예를 들면, 낭종에서의 무세포 흡인물로 점액 기원의 근거(콜로이드 양상의 진한 점액, CEA 증가, KRAS/GNAS 돌연변이)(카테고리 IV 참조)가 없는 경우가 포함된다. 어떤 세포라도 비정형이 있는 경우, 비진단적 카테고리에 배제된다.
II	음성 (negative for malignancy)	음성 검체란 병변을 명확하게 평가하거나 정의할 수 있을 만큼 충분한 양의 세포내/세포외 조직을 포함한 것을 말한다. 만약 음성 카테고리를 사용하는 경우, 검사자는 임상적으로 가능하면 특정 진단을 내려야 하며, 가능한 진단명에는 다음이 포함된다. - 양성 췌장담도 조직 - 급성 췌장염 - 만성 췌장염 - 자가면역성 췌장염 - 가성낭종 - 림프상피성 낭종 - 부속비장
III	비정형 (atypical)	비정형 검체란 췌장이나 담도의 정상 또는 반응성 세포변화에 부합하지 않는 핵, 세포질 및 세포 구조를 갖는 경우로 정의하되, 종양이나 암 의증으로 분류하기에는 불충분한 경우를 말한다. 이 소견으로는 영상에서 관찰된 병변을 설명하는 이상(abnormality)을 입증하기에 불충분하기 때문에 추적 평가(follow-up)를 요한다.
IV	종양: 양성 (neoplastic: benign) 종양: 기타 (neoplastic: other)	양성 종양이란 임상적, 영상학적, 보조적 검사에서 양성 종양으로 진단 가능한 배경이 있든 없든 간에 해당 세포학적 검체가 충분히 세포성 및 대표성을 가지면서 분명히 악성이 아닌 경우를 말한다. 기타 종양이란 전암성 병변(관내 유두상 점액낭종이나 점액성 낭종 중 세포학적 기준으로 저등급, 중등급, 고등급 이형성증이 동반된 경우)이나 저등급 악성 종양(고분화 원시성 신경외배엽 종양 또는 고형 가유두상 종양)으로 정의한다. 다만 담관술질 검사를 통해 얻은 검체에서 관찰된 점액성 상피의 경우에도 암성 변화를 보일 수 있으나, 이러한 병변에 대한 세포학적 해석 및 조직학적 측면에 대한 근거 기반 문헌이 부족하므로, 담도 상피세포의 저등급 점액성 변화의 경우 "종양성(neoplastic)"보다는 "비정형(atypical)" 카테고리에 포함되는 것이 합당하다.
V	암 의증 (suspicious for malignancy)	특정 악성 종양(특히 췌장 선암)에 합당한 전형적 요소 중 일부가 관찰되나 불충분한 경우, 이 검체는 암 의증으로 분류된다. 세포학적 요소가 악성을 강하게 시사함에도 불구하고, 해당 소견이 최종진단을 내리기에 질적 또는 양적으로 불충분하거나, 조직(tissue)이 존재하지 않아 보조 검사를 통해 특정 종양으로 정의할 수 없는 경우를 말한다. 형태학적 요소들은 충분한 이형성을 갖추고 있어서 악성의 가능성이 매우 높은 상태여야 한다.
VI	악성 (positive for malignancy)	악성 세포의 특성을 뚜렷하게 나타내는 종양 집단으로 정의되며, 췌장 선암(pancreatic ductal adenocarcinoma) 및 그 변이(담관암[cholangiocarcinoma], 세엽세포암종[acinic cell carcinoma], 고등급 신경내분비 암종[소세포 및 대세포], 췌아세포종[pancreatoblastoma], 림프종, 육종, 전이성 췌장암)을 포함한다.

CEA, carcinoembryonic antigen; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; GNAS, guanine nucleotide-binding protein/ α -subunit.

악성 종양을 “높은 의심(highly suggestive)”과 “명확한 악성(definitive malignancy)”으로 정의한 표본에서, ROSE가 적용되었을 때와 적용되지 않았을 때의 악성 진단율에는 유의한 차이가 없었다(RD=0.08, 95% CI 0.09-0.25). 이러한 결과들을 종합하였을 때 ROSE의 일괄적인 적용은 진단 성능에 있어 반드시 우월한 결과를 보장하지 않는다고 할 수 있다. 또한, ROSE를 적용해도 세포 회수율에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.³⁶ 다만 바늘천자횟수가 동일하다는 가정 하에, ROSE를 적용하였을 때 이를 적용하지 않은 표본보다 더 높은 천자 횟수별 진단 정확도를 보여주었다.³⁷ 이는 사례별 진단 정확도와 바늘천자횟수 간의 관계가 ROSE 사용에 따라 영향을 받는다는 것을 의미한다.

(2) 바늘의 탐침(styilet)을 장착한 상태로 혹은 제거한 상태로 천자를 해야 하는가?

권고안: 초음파 내시경 유도하 조직 검사에서 탐침의 장착은 검체의 적절성이나 진단율 측면에서 어떠한 장점도 보장하지 않으며 장관 내벽 조직에 의한 바늘 막힘이나 오염의 예방에 있어서도 큰 도움이 되지 않는 것으로 보인다(근거수준: 중등, 권고등급: 약함).

표본의 적합성과 관련하여, 최근 한 메타분석³⁸에서 탐침을 장착하거나 장착하지 않은 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없다고 보고하였으나, 다른 한 연구³⁹에서는 탐침 없이 검사를 시행한 경우에 표본의 적합성 측면에서 더 우수하다고 보고하였다. 또한 탐침의 이론적인 장점(바늘이 장관 점막으로 인해 막히거나 오염되는 것을 예방)에도 불구하고, 탐침을 장착하거나 장착하지 않은 군 간에 세포질(cellularity)의 차이는 없었다.³⁸ 췌장고형종양 550례를 대상으로 탐침을 장착하거나 장착하지 않은 EUS-FNA의 성능을 비교한 한 무작위 전향적 연구에서 Wani 등⁴⁰은 표본의 세포질 측면에서 탐침을 장착하거나 장착하지 않은 군 간에 유의한 차이가 없다고 결론지었다. 세포병리학자들이 눈가림(blind) 되었고, 검체의 세포병리학적 특성을 비교하기 위해 사전 정의된 기준을 적용하였음에도 불구하고, 여러 연구들에서 유의한 차이가 없었던 이유는 세포병리학자들의 표본 적절성과 세포성에 대한 정의에 이질성이 관여하였기 때문으로 생각된다. 또한 EUS-FNA 검체의 평가에 있어, 세포병리학자들 사이에 관찰자 내(intra-observer) 및 관찰자 간(inter-observer) 일치도의 차이가 있었을 수 있다. 또한 이론적으로 탐침이 위장관 조직으로 인한 바늘 끝 막힘을 예방하고 오염을 방지한다는 가설이 있으나, 실제 연구에서 탐침의 장착이 위장관 세포나 혈액에 의한 오염률이나 부적절한 검체의 빈도를 바꾸지는 못하였다.³⁹

(3) 천자 후 전-후진 움직임(to-and-fro movement) 동안 흡인을 적용하는 것이 좋은가? 적용한다면 적절한 방법과 용량은?: 흡인 적용하지 않음, slow-pull-back 기법, 표준 음압 흡인(5-10 mL), 높은 음압 흡인 또는 습식 흡인

권고안: 본 진료지침에서는 세포충실도가 좋지 않을 것으로 예상되는 병변의 경우(예: 만성 췌장염 같은 섬유성 병변), 통상적으로 음압을 적용하는 것을 권고한다. 반면, 혈관분포가 풍부한 비섬유성 병변의 경우에는 괴사와 혈액으로 인한 표본의 오염 가능성을 최소화하기 위해 권장하지 않는다(근거수준: 중등, 권고등급: 약함). 또한 slow-pull-back 기법은 표준 음압 흡인과 비교하여 더 적은 바늘천자횟수로도 보다 적절한 표본을 얻을 수 있다는 측면에서 효과적일 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

흡인은 이론적으로 전-후진 움직임(to-and-fro movement) 동안 음압을 통해 더욱 많은 세포를 획득하여 궁극적으로 세포질을 증가시킬 것이라는 이해를 바탕으로 한 표준적인 임상 행위이다. 한 무작위 전향적 연구에서는 흡인 적용 여부에 따라 EUS-FNA의 결과를 비교하였을 때, 흡인을 적용하였을 때 민감도는 향상되고 혈액 오염도는 낮아진다고 보고하였으나, 이 연구에 포함된 여러 병변 중 췌장고형종양은 20% 미만으로만 포함되었다는 제한점이 있었다.⁴¹ 다른 최근의 췌장고형종양만을 대상으로 한 무작위 전향적 연구에서는 음압 흡인을 적용하면 세포질과 민감도를 모두 증가시키지만, 혈액 오염률 또한 같이 증가시킨다고 보고하였다.⁴² 이처럼 여러 연구에서 흡인의 우월한 효과가 입증되었으나 다른 한편으로는 혈액 오염을 증가시켜 표본의 질 저하로 이어질 수도 있다. Puri 등⁴³은 흡인을 적용할 때 슬라이드 수가 절대적으로 증가하여(17.8±7.1 vs. 10.2±5.5; p=0.001) 그로 인한 노동력 및 경제적 비용 발생을 초래할 수 있으며, 22-gauge 바늘 사용 시 혈액 오염률도 증가할 수 있다고 보고하였다. 81명을 대상으로 324건의 표본을 분석한 다른 연구에서는 흡인군에서 유의하게 높은 진단 정확도 (85.2% vs. 75.9%; p=0.004), 민감도(82.4% vs. 72.1%; p=0.005), 세포질(p<0.001) 및 혈액오염도(p<0.001)를 보였으나 특이도 (96.8% vs. 100%)에는 유의한 차이가 없었다고 보고하였다.⁴² 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 표준 음압 흡인의 대안으로 최근 slow-pull-back 기법이 소개되었는데,^{22,43,44} 이는 시술자가 전-후진 움직임(to-and-fro movement)을 하는 동안 보조자가 옆에서 탐침을 연속적으로 서서히 제거하여 최소한의 음압을 적용시키는 기법이다. 최근 한 무작위 전향적 연구⁴⁵에서 EUS-FNB 시 slow-pull-back 기법, 표준 음압 흡인, 비흡인 기법을 비교 분석한 결과, 표준

흡인에서 혈액 오염율이 더 높았고, 유효조직 획득률도 증가시키지 못하였다고 보고하였다.⁴⁶ 또한 저자들은 slow-pull-back 방법이 다른 기법과 비교하여 세포질을 증가시키고 혈액오염을 줄인다고 보고하였지만, 악성 종양을 진단하기 위한 유효조직의 적절성에는 양 군 간 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 또한 slow-pull-back 기법은 진단 정확도의 향상과도 깊은 관련성을 보이는데, 최근 한 연구에서는 이 기법이 표준흡인기법과 비교하여 혈액오염도를 낮추고, 슬라이드 개수를 줄이는 동시에 세포질이 충분한 표본을 얻을 수 있는 확률도 향상시켜 더 빠르고 비용-효과적인 결과를 제공하였다고 보고하였다.⁴⁷

(4) 표준 기법보다 부채질(fanning) 기법을 더 사용하여야 하는가?

권고안: 본 진료지침에서는 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 fanning 기법이 기술적으로 실현가능성이 높고, 표준 기법과 비교하여 더 적은 바늘천자횟수로도 적어도 동등한 진단 성능을 보장하기 때문에 전-후진 움직임(to-and-fro movement) 동안 반드시 적용할 것을 강력히 권고한다(근거 수준: 중등, 권고등급: 강함). 이외에도, fanning 기법과 비슷한 torque 기법 또한 표준기법과 비교하여 진단 정확도 및 최상의 유효조직 획득 측면에서 더 나은 결과를 보여주었다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

Fanning 기법은 2013년에 소개된 이후 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 표준 기법으로 받아들여지고 있다.²⁴ 이 기법은 바늘천자마다 전-후진 움직임(to-and-fro movement) 동안 내시경의 위/아래 손잡이를 사용하여 내시경 본체와 바늘을 앞뒤로 움직여서 종양 내 여러 부위를 표적으로 하는 기법이다. Bang 등²⁴은 fanning 기법이 표준 기법에 비해 정확한 진단을 위해 필요한 최소한의 바늘천자횟수가 유의하게 적었다고 보고하였으나, 결과적으로 fanning 기법과 표준 기법 간에 진단 정확도에서의 통계학적 유의한 차이는 보여주지 못하였다(96.4% and 76.9%). 이론적으로 fanning 기법을 적용하면 첫 바늘천자 후 ROSE에 따라 실제 진단을 내릴 수 있는 확률을 높일 수 있으며, 이로 인해 확정적이지 않은(inadequate 또는 inconclusive) 결과의 위험을 줄일 수 있다. 또한 fanning 기법은 추가적인 위험이나 비용을 초래하지 않는다. 하지만 이에 대한 근거는 앞서 언급한 Bang 등²⁴의 연구 한 개뿐이었으며 결과적으로도 진단 성능에 대한 우월성을 입증하지 못하였다는 제한점이 있다.

Fanning 기법과 동등하거나 더 우월한 진단 성적을 보이면서 단점은 줄인 기법을 연구하던 중, Park 등⁴⁸은 "Torque 기법"이라는 유사한 기법을 대안으로 제시하였다. Fanning

기법은 내시경 화면 내에서 바늘의 상하 움직임을 통해 표적 병변 내 다양한 부위에서 조직을 획득하는 반면 Torque 기법은 내시경의 좌/우 조절 손잡이를 사용하지 않으면서, 초음파 내시경 본체를 우측(시계 방향) 또는 좌측(반시계 방향)으로 비틀어 횡적인 움직임을 통해 표적병변 내 다양한 부위에서 조직을 획득하는 방법이다. 이 연구에서 저자들은 Torque 기법이 민감도와 진단 정확도뿐만 아니라 유효조직 획득률에 있어서도 표준 기법보다 통계학적으로 유의하게 우월하다고 보고하였다.⁴⁶

6) 검체 처리(processing) 방법

권고안: 진단 성능은 검체의 준비 및 처리 과정(직접 도말, 액상세포 검사, 세포군집절편, 조직학적 검사) 및 염색 기법(Papanicolaou 방법, Diff-Quik, 헤마톡실린-에오신 [hematoxylin-eosin, H&E] 및 Giemsa)에 의해 크게 영향을 받는다. 또한, 특수 면역조직화학염색(immunohistochemistry, IHC)은 세포학적 비정형(atypia)을 가진 상피세포(epithelial component)의 진단을 돕고, 다양한 종양 세포 종류를 감별하는 데 도움을 준다. IHC 염색 및 분자/유전학적 검사의 사용은 종양학적 예측의 가치를 높이며, 개인 맞춤형 치료로 이어질 수 있다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

(1) 표본의 준비/처리 시에 어떤 기술을 사용하여야 하는가?:
 도말세포 검사, 액상세포 검사, 세포군집절편(cell block) 또는 조직학적 검사

진단 성능은 세포학적 또는 조직학적 표본의 준비(도말, 신속세포 검사, 액상세포 검사, 세포군집절편 및 조직학적 검사)와 염색 방법에 따라 달라진다.⁴⁹ 따라서 이상적으로 췌장고형종양으로부터 나온 표본은 세포학적 및 조직학적 평가를 모두 거쳐야 한다.

① EUS-FNA 표본의 도말 및 신속세포 검사

직접 도말 검사는 빠른 염색 과정을 통해 세포학적 진단을 용이하게 하므로, 췌장고형종양의 EUS-FNA 표본을 처리하는 데 필수적인 방법이다. 보조 간호사는 바늘 통로에 탐침을 넣어 흡인된 검체를 슬라이드 위에 압출한다. 이때 최적의 현미경 검사를 위해서는 적당한 양의 검체를 슬라이드 위에 도말해야 한다. 다량의 표본을 한번에 도말하면 세포가 군집 내에 가려져 보이지 않거나 세포 간 겹치는 현상이 생길 수 있으며 또는 응고로 인한 인공허상(artifact)이 발생할 수 있는 반면, 수분이 많거나 적은 양의 표본의 경우에는 슬라이드에 도

말이 잘 되지 않아 공기-건조로 인한 인공허상이 발생할 수 있다.⁵⁰ 표본의 양이 부족하여 세포 성분을 찾을 수 없는 경우 세포원심분리(cytospin) 방법으로 처리할 수 있다. 이 방법은 표본을 먼저 식염수에 담근 후 2,000-3,000 rpm에서 2-3분간 원심분리를 시행하고 이후에 슬라이드에 적용하게 된다.⁵¹ 이때 용혈제 및 점액 유연제로 전처치를 하고 표본을 여러 소량의 aliquots로 나누어야 적절한 세포질과 최소의 인공허상으로 최적의 표본을 준비할 수 있다.

두 개의 유리 슬라이드를 사용하여 도말 표본을 만들 때, 일반적으로 한 슬라이드는 기존의 공기 건조 방법을 사용하여 Diff-Quik 방법으로 염색하여 신속세포 검사를 시행하고, 다른 슬라이드는 추후 Papanicolaou 및 H&E 방법으로 염색하기 위해 에탄올에 고정한다.⁵² Diff-Quik 방법은 Giemsa와 Papanicolaou 염색법의 신속 버전으로, 검체가 수분을 다량 함유하여 탈락 세포가 많은 상황에서도 1분 이내로 신속한 세포학적 분석을 가능하게 해준다.⁵⁰

② 액상세포 검사(liquid-based cytology, LBC)

세포학적 분석 결과가 위음성으로 나온 경우는 거의 대부분이 표본의 추출, 준비 및 해석 과정에서의 오류 때문이다. 이러한 이유로, 액상세포 검사는 적절한 표본을 준비하는 데 있어 매우 효과적인 방법으로, 검체 획득 후 자동화 과정을 통해 건당 2-4분 이내로 표본 준비가 완성되기 때문이다.⁵³ 다만 액상세포 검사(LBC)와 도말 검사 간의 췌장고형종양의 진단 성능에 대한 비교분석에서는 연구들마다 상반된 결과를 보여준다. Siddiqui 등⁵⁴은 액상세포 검사가 진단 정확도 측면에서 우월하다고 보고하였으나(액상세포 검사 vs. 도말 검사; 91% vs. 58%), Qin 등⁵⁵은 두 검사 결과가 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였고(액상세포 검사 vs. 도말 검사; 73.3% vs. 70%), 또 다른 연구에서는 도말 검사가 더 우월하다고 보고하였다(액상세포 검사 vs. 도말 검사; 61.7-75.0% vs. 91.6-97.9%).⁵⁶⁻⁵⁸ 그러나 각 연구들에서 공통적으로 액상세포 검사의 표본이 더 선명한 배경을 보인다는 데에는 의견이 일치하였다. 액상세포 검사는 표본 보존이 우수하고, 점액소(mucin), 괴사 물질 혹은 염증성 세포 등에 의한 방해로부터 자유로워 더욱 선명한 배경을 가지며, 기존의 도말 검사에 비해 인공허상과 세포외 물질이 적어 더 높은 세포성을 갖기 때문에 위음성 결과를 줄인다는 장점이 있다. 또한 액상세포 검사로 준비된 표본은 유전자 분석과 IHC를 통한 추가적인 세포학적 정보를 제공할 수 있다.

③ 세포군집절편(cell block)

세포군집절편(cell block)은 기존 도말세포 검사의 단점을 보완하고, IHC와 유전자/분자학적 분석을 통해 확실한 진단

으로 이어질 수 있는 효과적인 기법이다. 세포병리학적 분석 기술이 발전함에 따라 다양한 세포군집절편 방법들이 개발되었는데, 전통적 방식은 표본을 50% 에탄올에 세척하는 반면, 알긴산 나트륨 방식은 표본을 10% 포르말린과 1% 알긴산 나트륨으로 고정하며, 이외에도 새로운 Cellient 자동 세포 블록 시스템(Hologic Inc, Marlborough, MA, USA)이 현재 임상에 적용되고 있다. 모든 방법에는 공통적으로 모아진 세포 검체들을 파라핀에 고정하고 이를 염색 전 3-5 μm 두께로 얇게 절단하는 과정을 포함한다.⁵⁹ 세포군집절편으로 준비된 표본은 IHC와 특정 분자학적 검사에 적용되어 악성과 양성 병변을 구별하고 종양의 표현형을 결정하는 데 사용될 수 있다. EUS-FNA로 획득한 33개의 췌장고형종양과 림프절 표본으로 세포군집절편과 도말 검사의 진단 성능을 비교한 한 연구에서, 세포군집절편 방식으로 IHC를 시행하는 방법이 도말 세포 검사보다 민감도(92% vs. 60%, p=0.02) 및 정확도(94% vs. 61%, p=0.003) 측면에서 더 우월하였다고 보고하였다.⁶⁰

④ EUS-FNA/FNB 표본의 조직학적 검사

최근 EUS-FNB의 기술적 발전 및 관련 내시경 기구의 개선 또는 새로운 개발로 22-gauge 또는 25-gauge 직경의 바늘로도 충분한 조직 획득이 가능해졌다. 최근의 네트워크 메타분석 결과에 따르면,¹⁹ 두 무작위 전향연구에서 25-gauge FNB 바늘이 25-gauge FNA 바늘보다 적절한 유효조직 획득률에서 우월하다고 보고하였으며(RR 1.17, 95% CI 1.00-1.36),²⁰ 또한 22-gauge FNB 바늘이 25-gauge FNA 바늘보다 우월하다고 보고하였다(RR 4.56, 95% CI 2.49-8.35).⁶¹ 또한 22-gauge FNB와 22-gauge FNA 바늘은 최적의 유효조직 획득률에서 차이가 없었다고 보고하였다(RR 1.01, 95% CI 0.89-1.15). IHC와 분자학적 검사는 세포도말 검사나 세포군집절편을 통해 얻은 표본보다 FNB를 통해 얻은 조직 검체에서 더 쉽게 적용될 수 있기 때문에, 췌장종양에 대한 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 세포학적 검사 외에도 유효조직 획득을 통한 조직학적 평가도 함께 이루어져야 한다.

(2) 특수 검사(면역조직화학염색[IHC], 원격세포 검사 [telecytology], 분자학적 분석, 항암제 감수성 분석 [chemosensitivity]): 어떤 경우에 해야 하며, 어떻게 해야 하는가?

IHC 염색은 조직학적 이형성을 보이는 상피세포의 정확한 진단이나 조직학적 구조를 온전히 보존한 검체를 통해 다양한 종양(종괴 형성 만성 췌장염, 췌장의 신경내분비종양(pancreatic neuroendocrine tumor, PNET), 자가면역성 췌장염)의 감별 진단에 도움을 줄 수 있다. 또한 유전학적 분석은 췌장암 환자의 개인 맞춤형 치료 및 예후 예측에 도움을 줄 수 있다. 원격세포

검사(telecytology)는 온라인으로 전송되는 현미경 이미지를 기반으로 한 원격 세포병리 진단 시스템으로, 세포병리 전문가가 표본을 실시간으로 진단할 수 있다.

① IHC와 특수 염색

IHC는 EUS-FNB로부터 얻어진 유효조직 뿐 아니라 세포 군집절편 혹은 액상세포 검사로 처리한 검체에도 적용할 수 있다. IHC는 양성 및 악성 병변을 감별하고, 종양 억제 유전자 단백질(예: TP53 또는 E-cadherin)⁶²과 종양 관련 단백질(예: mesothelin, S100P 또는 fascin)⁶³을 염색하여 위음성률을 감소시킬 수 있다. 그뿐 아니라 IHC는 EUS-FNB (>2,000 cells)로 얻은 다량의 종양 조직에서 Ki-67 지수를 이용하여 해당 종양의 공격성(aggressiveness)을 평가하거나 PNET의 임상적 특성을 예측할 수 있다.⁶⁴ 또한 IHC로 종양의 표현형 및 세포 기원까지도 확인할 수 있다(Table 5).⁴⁹

② 원격세포 검사(telecytology) 또는 원격병리 검사(telepathology)

EUS-FNA로 채취한 검체에 대해 신속하게 세포학적 진단을 내릴 수 있는 가장 이상적인 시스템은 ROSE이다. 그러나 앞서 언급하였듯이, ROSE는 많은 시간과 여러 명의 숙련된 병리의사가 요구되므로 비용-효용성 측면에서 많은 제한점을 가진다. ROSE를 대체하기 위해, 1997년에 국제세포학회(International Academy of Cytology)는 원격세포 검사의

도입을 주장하였으며, 이는 세포병리학자들의 시간과 노동력을 절약하고, 심지어 지역 병원(field hospital)과 같은 원격 위치에서 시행되는 EUS-FNA 검체의 실시간 분석을 가능하게 하였다.⁶⁵ 이는 온라인으로 전송된 현미경 이미지에 기반한 원격 세포병리학적 진단 시스템으로, 인터넷 연결을 통해 양방향 의사소통이 이루어진다. 원거리 지역병원의 의사들은 EUS-FNA 비늘천자(needle pass)마다 얻어진 검체를 Diff-Quik 도말 처리하고 가장 대표적인 세포학적 이미지를 선택해서 네트워크 시스템을 통해 병리학자의 컴퓨터로 전송한다. 그 다음, 세포병리학자들은 해당 이미지의 결과를 전화로 보고해 준다. 최근 연구들에서는 각 이미지가 0.5-3초 이내에 고해상도로 전송되며,⁶⁶ 스캔과 진단에 필요한 시간을 모두 합쳐 원격세포 검사는 검체 당 평균 약 12분이 소요된다고 보고하였다.⁶⁶ 이는 전통적인 방식에 필요한 시간보다 상당히 짧은 것으로 기존에는 병리과로 검체가 이동하는 시간 및 흡인 사이의 간격을 포함하여 평균 30분 이상 소요되었다.⁶⁷ 원격세포 병리 검사와 일반적인 ROSE의 진단 정확도에 대한 한 후향적 비교분석 연구에서 최종 진단을 내리기 위한 원격세포병리 검사의 카파값(Kappa value)이 ROSE보다 작다고 보고되었지만, 그 차이가 통계적으로 유의하지는 않았다고 보고하였다.⁶⁶ 따라서 저자들은 체장고형종양에 대한 초음파 내시경 유도하 조직 검사에서 원격세포병리 검사의 적용이 ROSE의 유효한 대안이 될 수 있다고 결론지었다. 다만 원격세포 검사는 적절한 이미지 선택에 비뚤림이나 주관이 개입될 가능성을 완전히 배제할 수 없으며, 또한 병리 비전문가인 임상 내시경 의사가 과연 진단에 적절한 이미지를 선택할 수 있는지에 대한 제한점이 있으며 이러한 오류에 따라 최종 결과의 정확도가 크게 좌우될 수 있다.^{68,69} 정적(static) 원격세포 검사의 주요 단점은 이미지 추출이 주관적이라는 데에 있으며, 이는 스냅사진 이미지 한 장이 전체 슬라이드를 정확히 대표하지 않을 수도 있기 때문이다. 그러므로 표본 준비와 이미지 선택에 있어 경험이 많은 의사들이 시행하는 것이 권고된다.

③ 분자학적 분석

지금까지 체장종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사로 획득한 조직을 활용하여 연관된 유전학적 변이를 찾기 위한 많은 분자학적 분석들이 이루어졌다.⁷⁰⁻⁷² 또한 염색체 3, 7, 17, 또는 9p21의 이상 소견을 발견하기 위해 fluorescence in situ hybridization (FISH) 또는 디지털 영상 분석이 시행되었고, 민감도는 11-27%로 보고되었다.^{73,74} 이 중에서 K-ras 유전자 돌연변이는 체장암 환자 75% 이상에서 보고되었으며,⁷⁵ 발암(carcinogenesis) 과정의 초기 단계에서 작용하는 것으로 생각된다.⁷⁶ 따라서 K-ras 유전자 변이 분석은 체장암의 조기 진단을 위해 사용 가능한 바이오마커로 여겨진다. 최

Table 5. Specific Indicators of Immunohistochemistry Staining (modified from Bor et al.⁴⁷)

면역조직화학염색 표지자	표적 종양
사이토케라틴(cytokeratin, CK)	상피세포 종양
점액단백항원(mucin core protein, MUC)	
사이토케라틴(CK) 7 and 20	위장관의 선암(특히 담도암)
HepPar 1	간세포암
글리피칸(glypican) 3	
파타아단백(AFP)	
CD10	고형 가유두상 종양
베타-카테닌(β -catenin)	
크로모그라닌(chromogranin) A	신경내분비종양
시냅토포신(synaptophysin)	
트립신(trypsin)	선방세포(acinar cell) 악성 종양
리파아제(lipase)	관내 관상(intraductal tubular) 종양
BCL10	또는 관유두상(tubulopapillary) 종양
MUC6	
L26	B세포 표지자
UCHL1	T세포 표지자
LCA	악성 림프종
IgG4 아형(subtype)	자가면역성 체장염
질-닐슨(Ziehl-Neelsen)	체장 주변 결핵 림프절병증

근 췌장암에 대한 K-ras 변이 분석의 진단 정확도를 분석한 한 메타분석에서, 전통적인 세포병리학적 검사만 단독 시행한 EUS-FNA의 민감도와 특이도는 각각 80.6%, 97%였다. 그러나 EUS-FNA 검사 결과가 비결론적(inconclusive)인 경우, K-ras 변이 분석은 위음성률을 55.6%, 위양성률을 10.7%로 낮추어 도움이 될 수 있다고 보고하였다. 또한 위음성으로 조직 검사를 재시행해야 하는 비율을 12.5%에서 6.8%로 감소시켰다고 보고하였다.³¹ 그러므로, 초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 비결론적 사례들에 대해 K-ras 돌연변이 검사가 일반적으로 적용될 수 있다. 하지만 췌장고형종양의 감별 진단을 위해 K-ras 변이 분석을 추가적으로 시행함으로써 위음성률을 줄일 수 있으나 반대로 위양성률이 상대적으로 증가할 수 있다는 사실을 임상자들은 반드시 인지해야 한다. 따라서 K-ras 변이 분석은 항상 임상적 맥락 내에서 신중하게 해석되어야 한다.

④ 항암제 감수성 분석(chemosensitivity) 및 예후 예측
 췌장종양조직에서 발현되는 DNA, RNA 또는 단백질을 바탕으로 많은 분자학적 이상 소견이 확인되었고, 이 중 예후와 연관된 인자⁷⁷ 및 항암제 감수성 예측 인자^{78,79}가 실제 임상에 적용되고 있다. 이 중에서 췌장암 환자의 90% 이상에서 발견되는 K-ras 유전자의 점 돌연변이가 부정적인 예후 인자로 보고되었다.^{71,78} mRNA의 표피성장인자 수용체(epidermal growth factor receptor, EGFR)의 과발현 또한 강력한 예측 표지자로 확인되었으며,⁷⁸ 이는 EUS-FNA 표본에서 쉽게 확인할 수 있었다.⁸⁰ 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 통해 얻어진 췌장암의 조직학적 표본은 예후 인자 외에도 젬시타빈(gemcitabine) 기반의 항암화학 치료에 대한 반응을 예측할 수 있다는 보고들도 있었다.^{81,82} 최근 프랑스에서 진행된 한 연구에 따르면, 초음파 내시경 유도하 조직 획득으로 얻은 췌장암세포 17개 xenograft의 전사체 분석은 췌장암 치료에서 흔히 사용되는 몇몇 항암제의 감수성을 예측할 수 있었다.⁸³ 또한 Wakatsuki 등⁸⁴은 아데노신 삼인산(adenosine triphos-

phate) 분석키트를 사용하여 췌장암의 항암제에 대한 감수성을 평가하였는데 파클리탁셀(paclitaxel)에 대한 감수성을 확인한 후 이에 따라 치료를 진행하였으며, 그 결과 완전관해(complete response)가 유도되었고 췌장암 병변이 소실된 증례를 보고하였다.

7) 초음파 내시경 유도하 조직 검사(EUS-FNA와 EUS-FNB 포함)의 합병증과 예방

권고안: 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 매우 안전한 시술로, 상대적으로 낮은 시술 관련 사망률(0.02%)과 이환율(0.98%)을 보인다. 시술과 연관된 복통 및 시술 후 췌장염은 가장 흔한 합병증 중 하나이다. 또한 대부분의 합병증은 중증도가 낮고 자연 관해 되며, 중증 합병증의 발생은 매우 드물다(근거수준: 중등, 권고등급: 강함).

(1) 합병증의 종류 및 발생률⁸⁵

Wang 등⁸⁵은 EUS-FNA를 받은 총 10,941명의 환자를 대상으로 한 51건의 연구를 포함한 체계적 문헌고찰 결과를 보고하였는데, EUS-FNA와 관련된 전체 합병증은 0.98% (107/10,941)로 보고하였다. 이 중 췌장낭성병변 909명, 췌장고형종양 7,337명을 포함한 전체 8,246명의 EUS-FNA를 시행 받은 환자들 중 시술 관련 합병증은 85명(1.03%)으로 보고하였다. 특히 췌장염은 전체 환자들 중 36명(전체 환자의 0.44%)에서 보고되었으며 이 중 27명(75.0%)에서 경증, 6명(16.7%)에서 중등도, 3명(8.3%)에서 중증 췌장염이 발생하였다. 그리고 8명의 환자(전체 환자의 0.1%)에서 임상적으로 유의한 출혈이 발생하였다. 또한, 발열과 감염성 합병증의 전체 발생률은 각각 0.08%, 0.02%였다(Table 6). 시술 관련 합병증 전체 보고에는 췌장고형종양 환자 60명(0.81%), 췌장낭성병변 환자 25명(2.75%)이 포함되었다(Table 6).

Table 6. Procedure-related Adverse Events from Endoscopic Ultrasound-guided Tissue Acquisition for Pancreatic Lesions

	전체 췌장 병변(n=8,246)	췌장고형종양(n=7,337)	췌장낭성병변(n=909)
복통	31 (0.38)	24 (0.33)	7 (0.77)
췌장염	36 (0.44)	26 (0.36)	10 (1.10)
발열	7 (0.08)	4 (0.05)	3 (0.33)
출혈	8 (0.10)	5 (0.07)	3 (0.33)
감염	2 (0.02)	0 (0)	2 (0.22)
천공	1 (0.01)	1 (0.01)	0 (0)
담즙 유출	0 (0)	0 (0)	0 (0)
전체	85 (1.03)	60 (0.81)	25 (2.75)

Values are presented as number (%).

(2) 개별 합병증 및 예방

① 췌장염

한 미국 내 다기관 설문조사에서는 전체 4,909건의 췌장고형종양 EUS-FNA시술 중 약 14건에서 시술 관련 급성 췌장염이 보고되었는데,⁸⁶ 이 중 두부(head)에 병변이 위치한 경우가 대부분이었으며(n=12), 각각 한 명의 환자에서 체부(body) 및 미부(tail)에 병변이 위치하였다. 또한, 최근 췌장낭성병변 및 췌장고형병변의 EUS-FNA 관련 합병증을 분석한 전향적 비교 연구⁸⁷ 결과를 보면, 췌장낭성병변 환자 73명 중 단 1명에서 중등도 이상의 급성 췌장염이 발생한 반면, 췌장고형병변 환자에서는 중등도 이상의 급성 췌장염이 발생하지 않았다고 보고하였다. 다른 연구에서는 시술 후 발생한 무증상 고아밀라아제혈증(무증상이며 정상 범위 상한선 이상의 혈중 아밀라아제 농도로 정의)을 같이 분석하였는데,^{88,89} 전체 환자 중 2% 미만에서 급성 췌장염이 발생하였으며, 무증상 고아밀라아제혈증은 약 3-11%가 발생되었다고 보고하였다. 다만 시술 관련 무증상 고아밀라아제혈증에 대한 예측 인자는 확인되지 않았다.

급성 췌장염에 대한 다변량 로지스틱 회귀분석에 따르면, 종양 크기 20 mm 미만(OR 18.48, 95% CI 3.55-96.17) 및 PNET (OR 36.5, 95% CI 1.73-771.83)이 췌장염 발생과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보인 인자라고 보고하였다.⁹⁰ 따라서 PNET가 의심되는 췌장의 작은 종양에 대해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시 주의 깊은 접근이 필요하다. 그 기전이 명확하지는 않지만, 시술 관련 췌장염은 정상 췌관 또는 췌장 실질에 가해지는 기계적 손상에 의해 발생할 수 있다. 그러므로 조직 검사를 시행할 때 초음파 내시경과 표적 병변 사이의 최단거리를 확보하는 것이 주췌관 뿐 아니라 주위의 확장된 결가지들(특히 종괴로 인하여 췌관의 폐쇄가 동반되어 췌관 내 압력이 높아 췌액 유출의 위험성이 높을 것으로 생각되는 병변)의 손상도 피할 수 있는 방법이다.⁹¹

② 감염성 합병증

초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 균혈증이나 단순 감염의 발생률은 매우 낮고 대부분 증상이 미미하며, 조직 검사 없이 시행한 진단적 초음파 내시경을 포함한 일반 진단 내시경 검사의 경우와 비슷하다.⁹² 또한 초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 균혈증이 발생하였다 하더라도 대부분의 환자에서 증상을 동반한 감염성 질환으로 진행하지는 않았다. 최근에 시행된 전향적 연구에서 전체 환자들 중 초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 세 건의 경미한 감염성 합병증이 발생하였으나 대부분 자연호전 또는 항생제를 사용하여 수일 내 회복되었다고 보고하였다.⁹⁷ 또한 앞 세 건 모두 췌장낭성병변(총 73명)

을 대상으로 한 시술 후 발생하였으며, 췌장고형병변의 경우 발열과 같은 감염성 합병증은 보고되지 않았다. 이 연구에서 모든 환자들이 예방적 항생제를 투여 받았음에도 불구하고, 이러한 임상적 관행을 뒷받침하는 강력한 근거는 없다. 췌장낭성병변에서 예방적 항생제 투여를 지지하는 주장이 있지만, 이는 액체 성분을 완전히 흡인하는 것이 불가능할 때에만 적절할 것으로 생각된다.⁹³

결론적으로 현행 지침은 췌장고형종양으로 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 시행 받는 환자에서는 감염성 심내막염의 고위험군이라고 하더라도 예방적 항생제의 사용을 권장하지 않는데, 이는 감염의 위험이 다른 내시경 시술보다 높지 않기 때문이다.⁹⁴ 그러나 대상 병변이 완전 낭성병변이거나 일부 낭성인 경우, 내시경을 시행하는 임상적 필요성을 예방적 항생제에 대한 상대적 위험 및 임상적 필요성을 고려해서 판단해야 한다. 예방적 항생제의 필요성을 입증할 근거는 아직 충분하지 않으나, 바늘이 담관, 췌관 및 주요 혈관구조를 관통하는 경우에 한해 임상사들은 항생제 투여를 고려해야 한다.

③ 장관 내(intraluminal) 또는 장관 외(extraluminal) 출혈

초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 발생하는 장관 내 출혈은 대체로 경미하며 임상 증상 없이 자연 관해 되는 경우가 많다. 임상적으로 유의한 출혈은 매우 드물지만, 만약 큰 혈관이나 주요 혈관을 관통하는 경우 또는 응고장애를 동반한 환자의 경우 발생할 가능성이 있다.⁹⁵ 일본의 전국 행정 데이터베이스를 분석한 최근의 한 연구⁹⁶에서 췌장종양에 대해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시행 후 출혈이 발생한 3,090명의 환자 중 7명(0.23%)에서 수혈, 내시경적 지혈술 또는 혈관조영 중재술이 필요하였다. 또한 하위그룹 분석 결과, 시술 경험이 적은 기관에서는 시술 경험이 풍부한 기관과 비교하여 중증 출혈의 발생률이 5배 높았다고 보고하였다(p=0.045). 또한 일반적으로 초음파 내시경 유도하 조직 검사와 관련된 장관 내 출혈의 발생률은 낮지만, 만일 발생한다 하더라도 대부분 국소 아드레날린 주사나 지혈 클립으로 쉽게 조절할 수 있다.⁹⁷

장관 외 출혈은 표적 부위 주변에 에코 구별이 안되는 영역이 급격히 확장되는 것이 관찰되거나, 혈류영상 초음파에서 혈류의 흐름이 확인되는 것으로 알 수 있으며, 이는 전체 사례 중 1.3-2.6%에서 발생하는 것으로 보고되었다.⁹⁸ 또한, 낭종 내 출혈은 작은 고에코영역으로 관찰되며 수 분 내로 점진적으로 크기가 증가하거나 혈류영상 초음파 하에서 낭종 내 혈류의 흐름이 관찰되는데, 췌장 낭종에 대해 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시술을 받은 사례 중 약 6%에서 보고된다.⁹⁹ 이러한 상황에서 내시경 시술자는 즉시 추가적 움직임(종료하고 바늘천자 및 전 후진 움직임(to-and-fro movement)을 중단해야 하며, 감염 예방을 위해 항생제를 단기간 투여하여야 한다.⁹⁹

항혈전 치료와 관련하여 최근 발표된 미국소화기내시경학회(American Society for Gastrointestinal Endoscopy) 및 유럽 소화기내시경학회(European Society of Gastrointestinal Endoscopy) 지침에 따르면 티에노피리딘 계열(thienopyridines, 예: clopidogrel)과 같은 경구 항응고제를 복용하는 환자에서는 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 피해야 하나, 아스피린이나 비스테로이드성 항염증제(non-steroidal anti-inflammatory drug)를 복용하는 환자는 시술의 금기 사항이 아니다.^{87,100} 혈전증 발생 고위험군에서 항혈전 치료를 연기하거나 중단하는 것이 불가능한 경우, 대체 약제 및 위험효과비 평가를 위해 심장내과 전문의의 자문을 구해야 한다.

④ 암세포 파종(tumor seeding)

최근 몇 년간 증례 보고 횟수가 증가하고 있음에도 불구하고,¹⁰¹ 초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 바늘 경로를 따라 파종이 발생하는 것은 극히 드문 합병증으로 생각되어 왔다.¹⁰² 그러나 최근 원위부 췌장절제술을 시행 받은 301명의 환자를 대상으로 한 연구에서 수술적 절제술 전 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 시행 받은 176명 중 6명(3.4%)에서 바늘경로 파종이 확인되었다.¹⁰³ 수술 전 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 췌장 체부나 미부에서 시행하는 것이 췌장암 환자의 무재발-생존 기간(recurrence-free survival)에 명백히 부정적인 영향을 미친다는 보고는 없으나, 이 정도 규모의 바늘 경로 파종 발생률은 간과할 수 없다.

(3) 일부 기술적 요인들이 합병증의 발생에 영향을 미치는가?

초음파 내시경 유도하 조직 검사 후 합병증의 발생률과 바늘 크기의 관계는 중요한 문제이다. 이론적으로 더 굵은 직경의 바늘 사용 시 발생하는 합병증은 더 가는 직경의 바늘을 사용할 때보다 더 높을 것으로 예상된다.

8) 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 학습 관련: 숙련된 전문의의 참관 하 수련을 위한 최소 시술 횟수를 권고하는가?

권고안: 초음파 내시경과 관련하여, 초음파 내시경 유도하 조직 검사(FNA 또는 FNB)의 전문 역량을 습득하기 위해 수련의는 진단적 초음파 내시경 검사를 최소 225건, 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 최소 50건 이상 시행해야 한다(근거수준: 낮음, 권고등급: 약함).

내시경 시술의 역량 습득을 위해 요구되는 최소 시술횟수와 관련된 근거 자료는 빈약하지만 몇몇 연구에서는 일반적인 진단 초음파 내시경보다 고난이도 술기를 요구하는 췌장고형

종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 대한 학습곡선 결과를 보고하였다.¹⁰⁴⁻¹⁰⁷ 해당 연구에서 모든 수련자들은 ROSE 적용 하에 적절한 바늘천자횟수로 초음파 내시경 유도하 조직 검사시술을 적어도 132-300건 시행하였다. 이때 췌장악성 종양의 세포병리학적 진단 민감도는 시술자의 경험과 매우 밀접하게 연관되어 있으며, 적어도 20-30건의 시술 경험을 습득하였을 때 80%의 민감도를 보여주었다고 보고하였다.^{56,108}

최근의 미국소화기내시경학회 내시경 수련 진료지침은 전문 역량 자격 평가 전에 숙련된 전문의의 참관 하 최소 150건의 진단 초음파 내시경 시술을 시행해야 한다고 권고하고 있다.¹⁰⁹ 또한, 해당 150건 중 초음파 내시경 유도하 조직 검사 최소 50건, 췌담도 증례 75건, 점막 암 병기판정 증례 75건, 그리고 상피하 병변 증례를 50건 포함하도록 권장하였다.¹¹⁰ 그러나 또 다른 한 연구에서 150건의 시술 경험으로는 전문 역량을 쌓기 불충분하며, 전문역량 평가 전에 헨즈온 시술을 최소 225건 시행할 것을 권고하였다.¹¹¹ 또 다른 최근 연구에서도 초음파 내시경과 관련된 핵심기술 역량을 달성하기 위해 수련 기간 동안 수련의들이 경험해야 하는 최소 시술 건수가 약 225건이라고 보고하였다.¹¹² 또한 초음파 내시경 유도하 조직 검사의 수련 속도 측면에서는 수련의들 간에 개인적 차이가 보고된 만큼 이 숫자를 역량 평가 전에 필요한 최소 횟수로 고려해야 한다.¹¹³ 한 연구에서 1명의 초음파 내시경 전문의가 3년간 췌장고형종양에 대해 연속 시행한 300건의 초음파 내시경 유도하 조직 검사 사례를 분석하였는데, 바늘천자횟수 5회 이상을 필요로 하는 초음파 내시경 유도하 조직 검사 시술 비율이 처음 100건의 누적 시술 후 유의하게 감소하였고, 합병증 발생률은 200건의 누적 시술 후 감소하였다고 보고하였다.¹⁰⁴

결론

본 진료지침은 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 시행하는 임상의를 대상으로 최근까지 보고된 가능한 모든 근거를 바탕으로 한 표준 절차를 제안하고 있으며, 이는 불필요하거나 부적절한 의학적 치료를 예방하고, 췌장고형종양의 조직학적 확인을 위한 적절하고 실질적인 권고를 제안하기 위하여 고안되었다. 저자들은 췌장고형종양 환자의 정확한 진단과 적절한 치료를 위한 적합한 의사결정 체계를 제공하고자 하는 목적으로 본 진료지침을 작성하였다. 다만 본 진료지침은 임상 의사들이 실제 임상 상황에서 환자 진료를 위해 반드시 따라야 하는 절대적인 표준안을 확립하고자 함은 아니며, 단지 췌장고형종양의 진단에 있어 근거 기반 결정을 내릴 수 있도록 의사들을 도와주고자 하는 데에 그 목적이 있다. 그러므로 본 진료지침은 법률적 판단을 지지하거나 진료의 법적

기준의 확립에 사용되어서는 안 되며, 특정 치료를 장려, 옹호, 요구 또는 반대하기 위해 사용되어서도 안 된다. 췌장고형종양의 진단에 있어 초음파 내시경 유도하 조직 검사는 일차 진단법으로 확실히 자리 잡아왔으며, 추후 연구가 진행됨에 따라 더욱 발전을 거듭할 것이다.

요 약

췌장고형종양의 초음파 내시경(endoscopic ultrasound, EUS) 유도하 조직 검사는 기술적 난이도가 높고 침습적이기 때문에 임상에서의 적절한 사용을 위해 엄격한 권고안을 필요로 한다. 이에 대한소화기내시경학회에서는 췌장고형종양의 초음파 내시경 유도하 조직 검사를 위한 임상진료지침을 개발하기 위해 진료지침 개발위원회를 발족하였다. 권고안의 등급과 개별 권고안의 근거 수준은 2014년 출판된 임상진료지침 개발을 위한 Minds Handbook에서 제시된 체계에 기반하여 평가하였다. 본 진료지침 개발위원회는 초음파 내시경 분야의 전문가 16인과 임상진료지침 개발방법론 전문가 1인으로 구성되었으며, 8개 분야에 걸쳐 총 12건의 근거 기반 권고안을 개발하여 췌장고형종양 진단 시 임상 의들이 근거에 기반한 임상적 판단을 할 수 있도록 돕고자 하였다. 본 임상 진료지침은 췌장고형종양에서 초음파 내시경 유도하 조직 검사에 대해 다루고 있으며, 권고안에서는 해당 검사의 적응증, 진단 정확도를 최대화하기 위한 기술적 방법론(예: 바늘의 종류 및 직경의 적절한 선택, 충분한 바늘천자횟수, 조직 획득 기술적 방법론, 검체 처리 방법), 시술 관련 합병증, 그리고 숙련도와 교육에 관련된 문제들에 대해 다루고 있다. 본 진료지침은 외부 전문가의 검토를 거쳤으며, 원고 작성 시점까지 보고된 가능한 모든 최신 근거들에 기반하여 최선의 진료 방법을 권고하고 있다. 그러나 모든 임상 상황에 본 진료지침을 일괄적으로 적용할 수는 없으며, 기관의 법적/행정적 상황 및 환자의 개별 임상적 상황과 해당 자원의 가용성 등을 고려하여야 한다. 추후 내시경적 기술의 발전과 이로 인한 변화, 임상에서의 최신 근거를 토대로 본 진료지침이 개정될 수 있다.

색인단어: 초음파 내시경; 췌장고형종양; 조직; 기술; 임상진료지침

ACKNOWLEDGEMENT

By the Korean Society of Gastrointestinal Endoscopy (KSGE) Task Force for Clinical Guideline. Any costs for literature searching, conferences, and other statistical activities were covered by a research fund provided by the KSGE.

REFERENCES

1. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992;38:172-173.
2. Eisen GM, Chutkan R, Goldstein JL, et al. Role of endoscopic ultrasonography. *Gastrointest Endosc* 2000;52:852-859.
3. Maluf-Filho F, Dotti CM, Halwan B, et al. An evidence-based consensus statement on the role and application of endosonography in clinical practice. *Endoscopy* 2009;41:979-987.
4. Kida M. Pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2009;69(Suppl 2):S102-S109.
5. Park SW, Chung MJ, Lee SH, et al. Prospective study for comparison of endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition using 25- and 22-gauge core biopsy needles in solid pancreatic masses. *PLoS One* 2016;11:e0154401.
6. Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;10:ED000142.
7. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:l4898.
8. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010;25:603-605.
9. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011;155:529-536.
10. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, et al. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese Guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:405-432.
11. Park SK, Ye BD, Kim KO, et al. Guidelines for video capsule endoscopy: emphasis on Crohn's disease. *Clin Endosc* 2015;48:128-135.
12. Dumonceau JM, Polkowski M, Larghi A, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2011;43:897-912.
13. Hébert-Magee S, Bae S, Varadarajulu S, et al. The presence of a cytopathologist increases the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis. *Cytopathology* 2013;24:159-171.
14. Hewitt MJ, McPhail MJ, Possamai L, Dhar A, Vlavianos P, Monahan KJ. EUS-guided FNA for diagnosis of solid pancreatic neoplasms: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2012;75:319-331.
15. Puli SR, Bechtold ML, Buxbaum JL, Eloubeidi MA. How good is endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in diagnosing the correct etiology for a solid pancreatic mass?: a meta-analysis and systematic review. *Pancreas* 2013;42:20-26.
16. Micames C, Jowell PS, White R, et al. Lower frequency of peritoneal carcinomatosis in patients with pancreatic cancer diagnosed by EUS-guided FNA vs. percutaneous FNA. *Gastrointest*

- Endosc 2003;58:690-695.
17. van Gulik TM, Reeders JW, Bosma A, et al. Incidence and clinical findings of benign, inflammatory disease in patients resected for presumed pancreatic head cancer. *Gastrointest Endosc* 1997;46:417-423.
 18. Ang TL, Kwek AB, Seo DW, et al. A prospective randomized study of the difference in diagnostic yield between endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) needles with and without a side port in pancreatic masses. *Endosc Int Open* 2015;3:E329-E333.
 19. Facciorusso A, Wani S, Triantafyllou K, et al. Comparative accuracy of needle sizes and designs for EUS tissue sampling of solid pancreatic masses: a network meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2019;90:893-903.e7.
 20. Kamata K, Kitano M, Yasukawa S, et al. Histologic diagnosis of pancreatic masses using 25-gauge endoscopic ultrasound needles with and without a core trap: a multicenter randomized trial. *Endoscopy* 2016;48:632-638.
 21. Erickson RA, Sayage-Rabie L, Beissner RS. Factors predicting the number of EUS-guided fine-needle passes for diagnosis of pancreatic malignancies. *Gastrointest Endosc* 2000;51:184-190.
 22. LeBlanc JK, Ciaccia D, Al-Assi MT, et al. Optimal number of EUS-guided fine needle passes needed to obtain a correct diagnosis. *Gastrointest Endosc* 2004;59:475-481.
 23. Bang JY, Hebert-Magee S, Trevino J, Ramesh J, Varadarajulu S. Randomized trial comparing the 22-gauge aspiration and 22-gauge biopsy needles for EUS-guided sampling of solid pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc* 2012;76:321-327.
 24. Bang JY, Magee SH, Ramesh J, Trevino JM, Varadarajulu S. Randomized trial comparing fanning with standard technique for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of solid pancreatic mass lesions. *Endoscopy* 2013;45:445-450.
 25. Möller K, Papanikolaou IS, Toerner T, et al. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: high yield of 2 passes with combined histologic/cytologic analysis. *Gastrointest Endosc* 2009;70:60-69.
 26. Pitman MB, Centeno BA, Ali SZ, et al. Standardized terminology and nomenclature for pancreatobiliary cytology: the Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol* 2014;42:338-350.
 27. Kliment M, Urban O, Cegan M, et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: the utility and impact on management of patients. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1372-1379.
 28. Horwhat JD, Paulson EK, McGrath K, et al. A randomized comparison of EUS-guided FNA versus CT or US-guided FNA for the evaluation of pancreatic mass lesions. *Gastrointest Endosc* 2006;63:966-975.
 29. Eloubeidi MA, Varadarajulu S, Desai S, Wilcox CM. Value of repeat endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for suspected pancreatic cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:567-570.
 30. Layfield LJ, Schmidt RL, Hirschowitz SL, Olson MT, Ali SZ, Dodd LL. Significance of the diagnostic categories "atypical" and "suspicious for malignancy" in the cytologic diagnosis of solid pancreatic masses. *Diagn Cytopathol* 2014;42:292-296.
 31. Fuccio L, Hassan C, Laterza L, et al. The role of K-ras gene mutation analysis in EUS-guided FNA cytology specimens for the differential diagnosis of pancreatic solid masses: a meta-analysis of prospective studies. *Gastrointest Endosc* 2013;78:596-608.
 32. Iglesias-Garcia J, Dominguez-Munoz JE, Abdulkader I, et al. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1705-1710.
 33. Wani S, Mullady D, Early DS, et al. The clinical impact of immediate on-site cytopathology evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic masses: a prospective multicenter randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1429-1439.
 34. Ganc RL, Carbonari AP, Colaiacovo R, et al. Rapid on-site cytopathological examination (ROSE) performed by endosonographers and its improvement in the diagnosis of pancreatic solid lesions. *Acta Cir Bras* 2015;30:503-508.
 35. Cermak TS, Wang B, DeBrito P, Carroll J, Haddad N, Sidawy MK. Does on-site adequacy evaluation reduce the nondiagnostic rate in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic lesions?. *Cancer Cytopathol* 2012;120:319-325.
 36. Kong F, Zhu J, Kong X, et al. Rapid on-site evaluation does not improve endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration adequacy in pancreatic masses: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One* 2016;11:e0163056.
 37. Matynia AP, Schmidt RL, Barraza G, Layfield LJ, Siddiqui AA, Adler DG. Impact of rapid on-site evaluation on the adequacy of endoscopic-ultrasound guided fine-needle aspiration of solid pancreatic lesions: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:697-705.
 38. Kim JH, Park SW, Kim MK, et al. Meta-analysis for cytopathological outcomes in endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration with and without the stylet. *Dig Dis Sci* 2016;61:2175-2184.
 39. Sahai AV, Paquin SC, Gariépy G. A prospective comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration results obtained in the same lesion, with and without the needle stylet. *Endoscopy* 2010;42:900-903.
 40. Wani S, Early D, Kunkel J, et al. Diagnostic yield of malignancy during EUS-guided FNA of solid lesions with and without a stylet: a prospective, single blind, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2012;76:328-335.
 41. Puri R, Vilmann P, Săftoiu A, et al. Randomized controlled trial of endoscopic ultrasound-guided fine-needle sampling with or without suction for better cytological diagnosis. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:499-504.
 42. Lee JK, Choi JH, Lee KH, et al. A prospective, comparative trial to optimize sampling techniques in EUS-guided FNA of solid pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2013;77:745-751.
 43. Kudo T, Kawakami H, Hayashi T, et al. High and low negative pressure suction techniques in EUS-guided fine-needle tissue acquisition by using 25-gauge needles: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2014;80:1030-1037.e1.
 44. Nakai Y, Isayama H, Chang KJ, et al. Slow pull versus suction in

- endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic solid masses. *Dig Dis Sci* 2014;59:1578-1585.
45. Matsubayashi H, Matsui T, Yabuuchi Y, et al. Endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration for the diagnosis of solid pancreaticobiliary lesions: clinical aspects to improve the diagnosis. *World J Gastroenterol* 2016;22:628-640.
 46. Lee KY, Cho HD, Hwangbo Y, et al. Efficacy of 3 fine-needle biopsy techniques for suspected pancreatic malignancies in the absence of an on-site cytopathologist. *Gastrointest Endosc* 2019; 89:825-831.e1.
 47. Bor R, Vasas B, Fábíán A, et al. Prospective comparison of slow-pull and standard suction techniques of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic cancer. *BMC Gastroenterol* 2019;19:6.
 48. Park SW, Lee SS, Song TJ, et al. The diagnostic performance of novel torque technique for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition in solid pancreatic lesions: a prospective randomized controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2020;35:508-515.
 49. Matsubayashi H, Sasaki K, Ono S, et al. Pathological and molecular aspects to improve endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration from solid pancreatic lesions. *Pancreas* 2018;47:163-172.
 50. Kocjan G, Chandra A, Cross P, et al. BSCC code of practice—fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2009;20:283-296.
 51. Thierry R, Marie-Christine R, Marièle M, Richard B, Anca M. Modified technique of toluidine blue staining in rapid on-site evaluation. *Diagn Cytopathol* 2012;40:847-848.
 52. Lee YN, Moon JH, Kim HK, et al. A triple approach for diagnostic assessment of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration in pancreatic solid masses and lymph nodes. *Dig Dis Sci* 2014;59:2286-2293.
 53. Arbyn M, Bergeron C, Klinkhamer P, Martin-Hirsch P, Siebers AG, Bulten J. Liquid compared with conventional cervical cytology: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008; 111:167-177.
 54. Siddiqui MT, Gokaslan ST, Saboorian MH, Ashfaq R. Split sample comparison of ThinPrep and conventional smears in endoscopic retrograde cholangiopancreatography-guided pancreatic fine-needle aspirations. *Diagn Cytopathol* 2005;32:70-75.
 55. Qin SY, Zhou Y, Li P, Jiang HX. Diagnostic efficacy of cell block immunohistochemistry, smear cytology, and liquid-based cytology in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic lesions: a single-institution experience. *PLoS One* 2014; 9:e108762.
 56. LeBlanc JK, Emerson RE, Dewitt J, et al. A prospective study comparing rapid assessment of smears and ThinPrep for endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirates. *Endoscopy* 2010;42: 389-394.
 57. Lee JK, Choi ER, Jang TH, et al. A prospective comparison of liquid-based cytology and traditional smear cytology in pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2011;55:401-407.
 58. Lee KJ, Kang YS, Cho MY, Kim JW. Comparison of cytologic preparation methods in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for diagnosis of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology* 2016;16:824-828.
 59. Ieni A, Barresi V, Todaro P, Caruso RA, Tuccari G. Cell-block procedure in endoscopic ultrasound-guided-fine-needle-aspiration of gastrointestinal solid neoplastic lesions. *World J Gastrointest Endosc* 2015;7:1014-1022.
 60. Noda Y, Fujita N, Kobayashi G, et al. Diagnostic efficacy of the cell block method in comparison with smear cytology of tissue samples obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *J Gastroenterol* 2010;45:868-875.
 61. Rusch M, Nakitandwe J, Shurtleff S, et al. Clinical cancer genomic profiling by three-platform sequencing of whole genome, whole exome and transcriptome. *Nat Commun* 2018;9:3962.
 62. Gao L, Antic T, Hyjek E, et al. Immunohistochemical analysis of Ecadherin and zeste homolog 2 expression in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013;121:644-652.
 63. Dim DC, Jiang F, Qiu Q, et al. The usefulness of S100P, mesothelin, fascin, prostate stem cell antigen, and 14-3-3 sigma in diagnosing pancreatic adenocarcinoma in cytological specimens obtained by endoscopic ultrasound guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2014;42:193-199.
 64. 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.
 65. O'Brien MJ, Takahashi M, Brugal G, et al. Digital imagery/telecytology. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic cytology towards the 21st century: an international expert conference and tutorial. *Acta Cytol* 1998; 42:148-164.
 66. Kim B, Chhieng DC, Crowe DR, et al. Dynamic telecytopathology of on site rapid cytology diagnoses for pancreatic carcinoma. *Cytojournal* 2006;3:27.
 67. Nasuti JF, Gupta PK, Baloch ZW. Diagnostic value and cost-effectiveness of on-site evaluation of fine-needle aspiration specimens: review of 5,688 cases. *Diagn Cytopathol* 2002;27:1-4.
 68. Alsharif M, Carlo-Demovich J, Massey C, et al. Telecytopathology for immediate evaluation of fine-needle aspiration specimens. *Cancer Cytopathol* 2010;118:119-126.
 69. Marotti JD, Johncox V, Ng D, Gonzalez JL, Padmanabhan V. Implementation of telecytology for immediate assessment of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspirations compared to conventional on-site evaluation: analysis of 240 consecutive cases. *Acta Cytol* 2012;56:548-553.
 70. Brosens LA, Hackeng WM, Offerhaus GJ, Hruban RH, Wood LD. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape". *J Gastrointest Oncol* 2015;6:358-374.
 71. Matsubayashi H, Watanabe H, Ajioka Y, et al. Different amounts of Kras mutant epithelial cells in pancreatic carcinoma and mass-forming pancreatitis. *Pancreas* 2000;21:77-85.
 72. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016;2:16022.
 73. Levy MJ, Oberg TN, Campion MB, et al. Comparison of methods to detect neoplasia in patients undergoing endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Gastroenterology* 2012; 142:1112-1121.e2.
 74. Ribeiro A, Peng J, Casas C, Fan YS. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration with fluorescence in situ hybridization

- analysis in 104 patients with pancreatic mass. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;29:1654-1658.
75. Koorstra JB, Hustinx SR, Offerhaus GJ, Maitra A. Pancreatic carcinogenesis. *Pancreatol* 2008;8:110-125.
 76. Jhala NC, Eltoun IA, Eloubeidi MA, et al. Providing on-site diagnosis of malignancy on endoscopic-ultrasound-guided fine-needle aspirates: should it be done?. *Ann Diagn Pathol* 2007;11:176-181.
 77. Oshima M, Okano K, Muraki S, et al. Immunohistochemically detected expression of 3 major genes (CDKN2A/p16, TP53, and SMAD4/DPC4) strongly predicts survival in patients with resectable pancreatic cancer. *Ann Surg* 2013;258:336-346.
 78. Lee J, Jang KT, Ki CS, et al. Impact of epidermal growth factor receptor (EGFR) kinase mutations, EGFR gene amplifications, and KRAS mutations on survival of pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2007;109:1561-1569.
 79. Kobayashi M, Mizuno S, Murata Y, et al. Gemcitabine-based chemoradiotherapy followed by surgery for borderline resectable and locally unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma: significance of the CA19-9 reduction rate and intratumoral human equilibrative nucleoside transporter 1 expression. *Pancreas* 2014;43:350-360.
 80. Fujita H, Ohuchida K, Mizumoto K, et al. High EGFR mRNA expression is a prognostic factor for reduced survival in pancreatic cancer after gemcitabine-based adjuvant chemotherapy. *Int J Oncol* 2011;38:629-641.
 81. Ma G, Sun Y, Fu S. Evaluation of S100A4 mRNA in EUS-FNA specimens for the assessment of chemosensitivity to gemcitabine from patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:13284-13288.
 82. Preis M, Gardner TB, Gordon SR, et al. MicroRNA-10b expression correlates with response to neoadjuvant therapy and survival in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:5812-5821.
 83. Duconseil P, Gilabert M, Gayet O, et al. Transcriptomic analysis predicts survival and sensitivity to anticancer drugs of patients with a pancreatic adenocarcinoma. *Am J Pathol* 2015;185:1022-1032.
 84. Wakatsuki T, Irisawa A, Imamura H, et al. Complete response of anaplastic pancreatic carcinoma to paclitaxel treatment selected by chemosensitivity testing. *Int J Clin Oncol* 2010;15:310-313.
 85. Wang KX, Ben QW, Jin ZD, et al. Assessment of morbidity and mortality associated with EUS-guided FNA: a systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;73:283-290.
 86. Eloubeidi MA, Gress FG, Savides TJ, et al. Acute pancreatitis after EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a pooled analysis from EUS centers in the United States. *Gastrointest Endosc* 2004;60:385-389.
 87. Rodríguez-D'Jesús A, Fernández-Esparrach G, Marra-Lopez C, et al. Adverse events of EUS-guided FNA of pancreatic cystic and solid lesions by using the lexicon proposed in an ASGE workshop: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc* 2016;83:780-784.
 88. Fernández-Esparrach G, Ginès A, García P, et al. Incidence and clinical significance of hyperamylasemia after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) of pancreatic lesions: a prospective and controlled study. *Endoscopy* 2007;39:720-724.
 89. Gress FG, Barawi M, Kim D, Grendell JH. Preoperative localization of a neuroendocrine tumor of the pancreas with EUS-guided fine needle tattooing. *Gastrointest Endosc* 2002;55:594-597.
 90. Katanuma A, Maguchi H, Yane K, et al. Factors predictive of adverse events associated with endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic solid lesions. *Dig Dis Sci* 2013;58:2093-2099.
 91. Fujii LL, Levy MJ. Basic techniques in endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for solid lesions: adverse events and avoiding them. *Endosc Ultrasound* 2014;3:35-45.
 92. Janssen J, König K, Knop-Hammad V, Johanns W, Greiner L. Frequency of bacteremia after linear EUS of the upper GI tract with and without FNA. *Gastrointest Endosc* 2004;59:339-344.
 93. Guarner-Argente C, Shah P, Buchner A, Ahmad NA, Kochman ML, Ginsberg GG. Use of antimicrobials for EUS-guided FNA of pancreatic cysts: a retrospective, comparative analysis. *Gastrointest Endosc* 2011;74:81-86.
 94. ASGE Standards of Practice Committee, Banerjee S, Shen B, et al. Antibiotic prophylaxis for GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;67:791-798.
 95. Polkowski M, Larghi A, Weynand B, et al. Learning, techniques, and complications of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technical Guideline. *Endoscopy* 2012;44:190-206.
 96. Hamada T, Yasunaga H, Nakai Y, et al. Severe bleeding and perforation are rare complications of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for pancreatic masses: an analysis of 3,090 patients from 212 hospitals. *Gut Liver* 2014;8:215-218.
 97. Dumonceau JM, Deprez PH, Janssens C, et al. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline - Updated January 2017. *Endoscopy* 2017;49:695-714.
 98. Affi A, Vazquez-Sequeiros E, Norton ID, Clain JE, Wiersema MJ. Acute extraluminal hemorrhage associated with EUS-guided fine needle aspiration: frequency and clinical significance. *Gastrointest Endosc* 2001;53:221-225.
 99. Varadarajulu S, Eloubeidi MA. Frequency and significance of acute intracystic hemorrhage during EUS-FNA of cystic lesions of the pancreas. *Gastrointest Endosc* 2004;60:631-635.
 100. Veitch AM, Vanbiervliet G, Gershlick AH, et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy, including direct oral anticoagulants: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guidelines. *Gut* 2016;65:374-389.
 101. Minaga K, Kitano M, Enoki E, Kashida H, Kudo M. Needle-tract seeding on the proximal gastric wall after EUS-guided fine-needle aspiration of a pancreatic mass. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1515.
 102. ASGE Standards of Practice Committee, Eloubeidi MA, Decker GA, et al. The role of endoscopy in the evaluation and manage-

- ment of patients with solid pancreatic neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2016;83:17-28.
103. Yane K, Kuwatani M, Yoshida M, et al. Non-negligible rate of needle tract seeding after endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for patients undergoing distal pancreatectomy for pancreatic cancer. *Dig Endosc* 2020;32:801-811.
 104. Eloubeidi MA, Tamhane A. EUS-guided FNA of solid pancreatic masses: a learning curve with 300 consecutive procedures. *Gastrointest Endosc* 2005;61:700-708.
 105. Mertz H, Gautam S. The learning curve for EUS-guided FNA of pancreatic cancer. *Gastrointest Endosc* 2004;59:33-37.
 106. Harewood GC, Wiersema LM, Halling AC, Keeney GL, Salamao DR, Wiersema MJ. Influence of EUS training and pathology interpretation on accuracy of EUS-guided fine needle aspiration of pancreatic masses. *Gastrointest Endosc* 2002;55:669-673.
 107. Eisen GM, Dominitz JA, Faigel DO, et al. Guidelines for credentialing and granting privileges for endoscopic ultrasound. *Gastrointest Endosc* 2001;54:811-814.
 108. Klapman JB, Logrono R, Dye CE, Waxman I. Clinical impact of on-site cytopathology interpretation on endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1289-1294.
 109. ASGE Standards of Practice Committee, Faulx AL, Lightdale JR, et al. Guidelines for privileging, credentialing, and proctoring to perform GI endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2017;85:273-281.
 110. ASGE Training Committee, DiMaio CJ, Mishra G, et al. EUS core curriculum. *Gastrointest Endosc* 2012;76:476-481.
 111. Wani S, Coté GA, Keswani R, et al. Learning curves for EUS by using cumulative sum analysis: implications for American Society for Gastrointestinal Endoscopy recommendations for training. *Gastrointest Endosc* 2013;77:558-565.
 112. Wani S, Han S, Simon V, et al. Setting minimum standards for training in EUS and ERCP: results from a prospective multi-center study evaluating learning curves and competence among advanced endoscopy trainees. *Gastrointest Endosc* 2019;89:1160-1168.e9.
 113. Sarker SK, Albrani T, Zaman A, Kumar I. Procedural performance in gastrointestinal endoscopy: live and simulated. *World J Surg* 2010;34:1764-1770.