

RESEARCH UPDATE

## 소화기 신경내분비종양에서 소마토스타틴 유도체의 항종양 효과

조재희

가천대 길병원 소화기내과

### Antitumor Effects of Somatostatin Analogs in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors

Jae Hee Cho

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon, Korea

**Article:** Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors (N Engl J Med 2014;371:224-33)

**요약:** 소마토스타틴 유도체(somatostatin analog)는 소화기 신경내분비종양(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor, GEP-NET)에서 호르몬 과분비 억제를 통해 증상을 조절하는 약제로 사용되어 왔으나, 일부 연구에서 항종양 효과가 제시되었다. Caplin 등<sup>1</sup>은 World Health Organization (WHO) 2010 grade 1과 grade 2에 해당하는 비기능성(non-functioning) 신경내분비종양 환자를 대상으로 소마토스타틴 유도체 lanreotide의 효과 검증을 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약-대조군 연구를 진행하였다(Controlled study of Lanreotide Antiproliferative Response in Neuroendocrine Tumors, CLARINET). Lanreotide 120 mg extended-release aqueous gel formulation (Autogel<sup>®</sup>; Ipsen Biotech, Paris, France) 투약군은 101명, 대조군은 103명이었고, 일차 연구 목표는 무진행생존기간(progression free survival, PFS)의 비교, 이차 연구 목표는 삶의 질과 안정성을 비교하는 것이었다. 결과는 lanreotide군은 대조군과 비교하여 의미 있는 무진행생존기간 중앙값의 연장이 관찰되었고(not reached vs. 18 months,  $p < 0.001$ ; hazard ratio [HR] 0.47, 95% CI 0.30-0.73), 24개월째 무진행생존비율은 lanreotide군이 65.1% (95% CI 54.0-74.1)로 위약군의 33.0% (95% CI 23.0-43.3)와

비교해 우월하였다. Lanreotide 치료 시 가장 흔한 부작용은 설사였고(26% vs. 9%), QOLQ-C30, QOLQ-GI.NET21 설문지를 이용한 삶의 질 비교는 두 군 간에 차이가 없었다.

연구 결과에서 흥미로운 점은 원발 부위별로 나누어 재분석하였을 경우, 중간 창자(midgut)/췌장 기원 신경내분비종양과 비교해 뒤창자(hindgut) 기원의 신경내분비종양이 lanreotide의 효과가 떨어진다는 점이다(HR 0.35, 95% CI 0.16-0.80/HR 0.58, 95% CI 0.32-1.04 vs. HR 1.47, 95% CI 0.16-13.24). 이는 뒤창자 기원의 신경내분비종양이 단지 14명(lanreotide 11 vs. control 3)인 문제점에 기인할 가능성이 높지만, 직장 신경내분비종양 등의 뒤창자 기원 신경내분비종양은 소마토스타틴 유도체의 효과에 대한 추가적인 검증이 필요하다. 또 다른 문제점은 고분화 신경내분비종양은 진행이 느리기 때문에 생존기간 비교가 어렵다는 점이고, 연구 설계상 병이 진행할 경우 위약군에서 lanreotide 사용군으로 투약 전환이 이루어졌기 때문에 2년 생존기간의 차이를 증명하지 못하였다는 점이다. 그러나 본 연구는 증상이 없는 WHO 2010 grade 1과 grade 2 소화기 신경내분비종양 환자에서 소마토스타틴 유도체인 lanreotide가 무진행생존기간을 연장하는 항종양 약제로 사용이 가능함을 증명하였다.

© 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 © 2016. Korean Society of Gastroenterology.

**교신저자:** 조재희, 21565, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대 길병원 소화기내과

**Correspondence to:** Jae Hee Cho, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: jhcho9328@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

**해설:** 소화기계 신경내분비종양은 위장관 및 췌장의 다양한 신경내분비 세포에서 기인하는 종양으로 최근 진단 기술의 발전과 보편화로 발견 빈도가 증가하고 있다. 신경내분비종양의 기본적인 치료법은 고식적인 수술적 또는 내시경적 절제술이지만,<sup>2,4</sup> 수술 불가능(unresectable)한 진행성(advanced) 또는 전이성 신경내분비종양은 항암화학요법 및 분자표적치료 등의 다양한 치료 방법과 영상학적 국소 치료, 방사선 활성화 동위원소 치료 등이 사용되고 있고, 이는 증상 완화 및 생존 기간 연장에 도움이 된다.<sup>2</sup> 그러나 분화도가 좋은 WHO 2010 grade 1과 grade 2 소화기 신경내분비종양은 증식 속도가 느리기 때문에, 일반적인 세포독성 항암화학요법은 효과가 불충분하고 부작용 발현 빈도가 높아진다. 최근 표적 항암제인 mTOR 억제제 everolimus (RAD001, afinitor<sup>®</sup>; Novartis Pharma, Basel, Switzerland)와 multi targeted tyrosine kinase 억제제 sunitinib (sutent<sup>®</sup>; Pfizer Inc., New York, NY, USA)은 grade 1과 grade 2 췌장 신경내분비종양에서 무진행생존기간의 연장을 유도할 수 있는 약제로 각광받고 있다.<sup>5,6</sup> 하지만 이러한 표적 항암제는 췌장 이외의 소화기 신경내분비종양에서는 효과가 검증되지 못하였고, 적지 않은 부작용이 발생하고, 일차 치료 이후에도 병이 진행되는 경우가 많아 새로운 치료 방법에 대한 모색이 이루어지고 있다.

Octreotide, lanreotide 등의 소마토스타틴 유도체는 호르몬 과분비를 억제하는 약제로, 기능성 신경내분비종양의 호르몬 연관 증상 조절을 위해 사용되어 왔다. 소마토스타틴은 14개의 아미노산 펩타이드로 구성되고, 여러 호르몬 분비를 억제하기 때문에 카르시노이드 증후군, 혈관작용장펩티드(vasoactive intestinal polypeptide, VIP) 종양, 글루카곤종 등의 증상 조절에 유용하다. 흥미로운 점은 증상 조절을 위해 사용한 소마토스타틴 유도체가 항종양 효과를 보이는 경우가 있었다는 점이고, 이러한 효과는 여러 관찰 연구를 통해 증명되어 전향적인 연구의 필요성이 제기되었다.<sup>7-9</sup> PROMID (randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors) 연구는 중간 창자 기원의 고분화 전이성 소화기 신경내분비종양에서 octreotide LAR (Sandostatin LAR<sup>®</sup>; Novartis Pharma, Basel, Switzerland)의 효과를 검증한 최초의 3상 다기관 연구이다.<sup>10</sup> 이 연구는 호르몬 증상 여부에 관계 없이 중간 창자 기원 신경내분비종양 환자에서 octreotide LAR 30 mg을 한달 간격으로 사용하였고, 투약군에서 무진행생존기간 중앙값이 14.3개월로 대조군의 6개월보다 의미 있는 연장을 확인하였다(HR 0.34, 95% CI 0.20-0.59). 그러나 PROMID 연구의 한계점은 중간 창자 기원의 WHO 2010 grade 1의 고분화 신경내분비종양만을 대상으로 하였고 증상이 있는 신경내분비종양도 포함되었기 때

문에, 무증상의 다른 원발 부위 기원 grade 2 신경내분비종양에서 소마토스타틴 유도체 효과는 검증할 수 없었다. 이에 반해 CLARINET 연구는 중간 창자 기원 이외의 소화기 신경내분비종양과 Ki-67 index가 10% 미만인 WHO 2010 grade 1과 grade 2 종양을 모두 포함하고 무증상 종양만을 대상으로 하였기 때문에, lanreotide의 순수한 항종양 효과를 증명하였다. 그러나 CLARINET 연구도 몇 가지 문제점을 가지고 있는데, 96%의 대상 환자가 연구 시점에서 신경내분비종양이 안정 상태(stable disease)였고, 진단 이후 연구 시작까지의 기간 중앙값이 PROMID 연구의 4.3개월과 비교해 14.7개월로 매우 길었기 때문에, 연구 대상이 주로 종양 증식이 낮은(indolent) 신경내분비종양 환자라는 문제점이 있다. 이런 이유로 CLARINET 연구도 안정 상태의 신경내분비종양 환자에서 lanreotide 치료를 어느 시점에서 시작하여야 하는지, 언제까지 지속하여야 하는지에 대한 해답을 제시하지 못하고 있다. 저자들은 상대적으로 적은 부작용 정도와 빈도, 투약 용이성을 근거로 lanreotide가 국소 진행성 또는 전이성 grade 1과 grade 2 소화기 신경내분비종양의 효과적인 치료법임을 강조하고 있으나, 보다 적절한 치료 대상 정립을 위해서는 조기 치료를 시작해야 하는 고위험군 선별과 소마토스타틴 유도체의 항종양 효과의 유지 기간에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

아직까지 소마토스타틴 유도체는 기존 항암화학요법과 분자표적치료와 비교해 우수성이 검증되지 못하였고, 다른 치료제와 병용 요법에 대한 연구 결과가 부족하지만, 상대적으로 부작용이 적으면서 종양의 성장 지연 효과를 기대할 수 있기 때문에 췌장 신경내분비종양 환자에서 일차치료제로 사용될 수 있는 가능성이 있다. 국내에서도 lanreotide는 절제 불가능하고 분화가 좋은 국소 진행성 또는 전이성 위, 장, 췌장계 신경내분비종양에서 1차 이상의 고식적 치료 목적으로 보험급여를 받아, 향후 한국인을 대상으로 한 추가적인 흥미로운 연구 결과가 기대된다. 또한 본 연구의 결과를 토대로 현재 octreotide LAR는 신경내분비종양의 증상 경감 또는 중간 창자 기원의 진행성 신경내분비종양의 치료제로 국내 보험 적용이 가능하기 때문에, 아직은 무증상의 진행성 췌장 신경내분비종양에 대한 치료제로 사용이 제한되지만 추가적인 연구를 통한 적응증 확대를 기대한다.

## REFERENCES

1. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371: 224-233.
2. Cho JH, Song SY, Lee TH, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. 1st ed. Seoul: Korean Society of Gastrointestinal Cancer, 2012.

3. Sun JM, Jung HC. Gastrointestinal carcinoid tumor. *Korean J Gastroenterol* 2004;44:59-65.
4. Neuroendocrine Tumors (Version 2.2016). [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network (NCCN); [updated 2016 May 25; cited 2016 Jun 1]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf)
5. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
7. Aparicio T, Ducreux M, Baudin E, et al. Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Cancer* 2001;37:1014-1019.
8. Saltz L, Trochanowski B, Buckley M, et al. Octreotide as an antineoplastic agent in the treatment of functional and nonfunctional neuroendocrine tumors. *Cancer* 1993;72:244-248.
9. Arnold R, Trautmann ME, Creutzfeldt W, et al. Somatostatin analogue octreotide and inhibition of tumour growth in metastatic endocrine gastroenteropancreatic tumours. *Gut* 1996;38:430-438.
10. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.