

REVIEW ARTICLE

진행성 췌장 신경내분비 종양 치료의 최신 지견

조창민^{1,2}

경북대학교 의과대학 내과학교실¹, 칠곡경북대학교병원 담도췌장암센터²

Recent Updates in the Management of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Chang Min Cho^{1,2}

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University¹; Center for Pancreatobiliary Tumors, Kyungpook National University Chilgok Hospital², Daegu, Korea

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are rare neoplasms arising from the pancreatic islet of Langerhans and can be functioning or non-functioning based on the clinical symptoms caused by hormonal secretions. pNETs are the second most common tumor of the pancreas and represent 1-2% of all pancreatic neoplasms. The incidence of pNETs appears to be rising and the prognosis seems to be improving, likely due to the improved treatment options. Recent updates of the World Health Organization classification and grading separate pNETs into 2 broad categories according to the histopathologic criteria, including the Ki-67 proliferative index and mitotic counts: well-differentiated NET and poorly-differentiated neuroendocrine carcinoma (NEC). The classification also incorporates a new subcategory of well-differentiated high-grade NEC (grade 3) to the well-differentiated NET category. This new classification algorithm aims to improve the prediction of the clinical outcomes and survival and help clinicians select better therapeutic strategies for patient care and management. The treatment of advanced or metastatic pNETs may include surgical resection, liver-directed therapies, and/or systemic treatments. In unresectable patients, the goals of these therapies are to palliate the tumor-related symptoms and prolong the lifespan. Systemic therapy consists of the following broad modalities: somatostatin analogues, molecular targeted therapy, systemic chemotherapy, and peptide receptor radionuclide therapy. In conclusion, pNETs are diagnosed increasingly throughout the world, usually with metastatic disease and requiring systemic therapy. Each patient should be evaluated thoroughly and discussed individually by a multidisciplinary and dedicated NET-expert team, which might consider all treatment options, including ongoing clinical trials before selecting the appropriate treatment sequence. (Korean J Gastroenterol 2019;73:124-131)

Key Words: Pancreas; Neuroendocrine tumors; Therapy

서론

췌장 신경내분비 종양은 랑게르한스 소도(islet of Langerhans)에서 기원한 종양을 의미하며, 종양에서 분비하는 호르몬이나 펩타이드 단백질에 의하여 발현되는 증상의 유무에 따라 기능성과 비기능성 종양으로 구분할 수 있다. 췌장 신경내분비 종양은 전체 췌장암의 약 1.3%를 차지하고, 그 발생률은 연간 10만

명당 1-3명 정도이다.¹ 2000년부터 2009년까지 국내 신경내분비 종양과 관련한 다기관 연구에서 췌장 신경내분비 종양은 전체 신경내분비 종양에서 약 8.7%를 차지하고, 매년 그 발생률은 증가하고 있는 추세이다.² 1,185명의 췌장 신경내분비 종양 환자를 대상으로 한 통계 자료에 의하면 진단 당시 14%에서는 췌장에 국한되고, 23%에서는 주위 장기로 침범을 동반하며, 54%에서는 원격전이로 나타난다고 하였고, 병기에 따른 5년

Received January 31, 2019. Revised February 7, 2019. Accepted February 14, 2019.

© 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 © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 조창민, 41404, 대구시 북구 호국로 807, 칠곡경북대학교병원 담도췌장암센터

Correspondence to: Chang Min Cho, Center for Pancreatobiliary Tumors, Kyungpook National University Chilgok Hospital, 807 Hukuk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea. Tel: +82-53-200-2608, Fax: +82-53-200-2028, E-mail: cmcho@knu.ac.kr, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9903-1282>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

생존율은 각각 79%, 62%, 27%로 보고하고 있다.³ 진단 당시 진행된 병기를 보이더라도 예후는 췌장 선암에 비하여 양호한 편이다. 최근 다양한 약제의 개발로 장기 생존을 보고하고 있지만, 어떤 약제를 우선적으로 사용해야 하는지에 대한 명확한 지침이 제시된 자료는 매우 제한적이다. 진행성 췌장 신경내분비 종양에 사용할 수 있는 치료는 소마토스타틴 유사체, streptozocin을 기반으로 하는 항암 화학 요법, 표적 치료제 등이 있다.⁴ 또한 펩타이드 수용체를 이용한 표적 방사선 요법이 제한적으로 사용되고 있다. 본고에서는 신경내분비 종양의 병기 분류와 진행된 췌장 신경내분비 종양의 치료와 관련된 최신 지견에 대하여 알아보려고 한다.

본 론

1. 신경내분비 종양의 최신 분류

세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 신경내분비 종양을 10개의 고배율시야 당 세포 분열수(mitoses), Ki-67 세포증식지수(proliferation index) 그리고 세포 분화도를 기준으로 grade 1 (G1), 2 (G2), 3 (G3)로 분류하였다. 2010년 WHO 분류에서 세포 분열수 2 미만과 Ki-67 분열 지수 2% 이하를 G1으로, 세포 분열수 2-20과 Ki-67 분열 지수 3-20% 사이를 G2로, 세포 분열수 20 이상, Ki-67 분열 지수 20% 이상을 G3 neuroendocrine carcinoma로 구분하였다. 하지만 G2에 해당하는 세포 분열수나 20% 이상의 Ki-67 분열 지수를 보이는 신경내분비 종양에서 치료 반응 및 생존율에 차이를 보여 G3에 해당하는 군을 세분할 필요성을 제기하였다.⁵ 또한 G3에서 Ki-67 분열 지수 55%를 기준으로 분류하였을 때, 항암에 반응 여부와 생존율에 차이를 보여 G3 신경내분비 종양에서 이질적인 군이 존재할 것이라고 제안하고 있다.⁶

위와 같은 연구 결과에 따라 Ki-67 세포증식지수 20% 이상에서 세포 분화도에 따라 치료 반응과 예후에 차이를 보일 것으로 예측하여, 최근 2017년 WHO 분류에서는 조직학적 분류 기준을 이용하여 G3를 고분화 신경내분비 종양과 저분화 신경내분비 암으로 구분하여 명명하고 있다(Table 1).⁷ 향후 이 분류에 따른 예후 및 치료 반응의 타당성에 대한 대규모 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

앞에서 언급한 췌장 신경내분비 종양의 WHO grade 뿐만 아니라 예후 및 치료 계획 수립을 반영하기 위해서는 Tumor-Node-Metastasis (TNM) 병기 분류 체계를 주로 이용하는데, American Joint Committee on Cancer (AJCC)와 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)에서 제시하는 병기를 주로 사용한다.^{8,9} AJCC 7판에서는 종양의 크기를 2 cm를 기준으로 T 병기를 구분하여 2 cm와 4 cm를 기준으로 구분하는 ENETS와 차이가 있었으나, 최근 개정된 AJCC 8판에서는 ENETS와 동일한 TNM 병기 기준을 사용하고 있다. 하지만 TNM stage에서 ENETS는 stage II와 III를 세분화하여 IIA, IIB, IIIA, IIIB로 분류하였으나, AJCC 8판에서는 단순히 II와 III로 구분하였다(Table 2). 이러한 다양한 등급 분류와 TNM 병기 시스템은 예후 예측과 치료 방향 결정에 주요한 변수로 고려될 수 있지만, 현

Table 2. AJCC (8th ed) and ENETS Staging Systems for pNETs

	AJCC	ENETS
T stage		
T1	Tumor limited to the pancreas, <2 cm	
T2	Tumor limited to the pancreas, 2-4 cm	
T3	Tumor limited to the pancreas, >4 cm invading the duodenum or bile duct	
T4	Tumor invading adjacent organs ^a or the wall of large vessels ^b	
N stage		
N0	No regional LN involvement	
N1	Regional LN involvement	
M stage		
M0	No distant metastasis	
M1	Distant metastasis	
Stage		
I	T1, N0, M0	T1, N0, M0
II	T2, N0, M0	T2, N0, M0 (IIA)
	T3, N0, M0	T3, N0, M0 (IIB)
III	T4, N0, M0	T4, N0, M0 (IIIA)
	Any T, N1, M0	Any T, N1, M0 (IIIB)
IV	Any T, any N, M1	Any T, any N, M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ENETS, European Neuroendocrine Tumor Society; pNETs, pancreatic neuroendocrine tumors; LN, lymph node.

^aStomach, spleen, colon, adrenal gland; ^bCeliac axis or superior mesenteric artery.

Table 1. WHO 2017 Nomenclature and Classification of Neuroendocrine Tumors

Nomenclature	Cell differentiation	Grade	Mitoses/10 HPF	Ki-67 index
NET, grade 1	Well-differentiated	Low grade (G1)	<2	<3%
NET, grade 2	Well-differentiated	Intermediate grade (G2)	2-20	3-20%
NET, grade 3	Well-differentiated	High grade (G3)	>20	>20%
NEC, grade 3	Poorly-differentiated	High grade (G3)	>20	>20%

WHO, World Health Organization; HPF, high power field; NET, neuroendocrine tumor; NEC, neuroendocrine carcinoma.

제까지 추천되는 일관된 기준이 없어 실제 임상 진료 및 연구에 제한점으로 작용한다. 하지만 국내 15개 기관 153명의 췌장 신경내분비 종양 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 WHO 등급과 TNM 병기 시스템 모두 의미 있는 예후 인자로 제시하였고, 무진행 생존 기간(progression free survival)은 WHO 등급보다 TNM 분류 체계가 더 잘 반영하고 있었다.¹⁰ 최신 분류에 따른 예후에 대한 향후 추가적인 연구가 필요하다.

2. 소마토스타틴 유사체(somatostatin analogues)

소마토스타틴은 위장관과 뇌에 분포하고 있는 결분비 세포(paracrine cell)에서 분비되는 신경펩타이드로, 5가지 형태의 소마토스타틴 수용체(somatostatin receptor)에 결합하여 신경내분비 세포에 영향을 끼쳐 다양한 호르몬 분비를 억제하는 것으로 알려져 있다. 췌장 신경내분비 종양은 소마토스타틴 수용체의 높은 발현을 특징으로 하는데, 이 중 2형이 췌장 신경내분비 종양의 80%에서 발현하고 있어, 소마토스타틴 유사체를 기능성 신경내분비 종양에서 분비되는 호르몬으로 인한 증상을 조절하기 위하여 주로 사용하였다. 또한 신경 전달 물질로서 면역 조절 역할을 하며, 세포 독성 및 세포 증식 억제 작용을 하고 특별한 조건 하에서는 세포 사멸을 유도하게 된다. 이러한 작용 기전을 바탕으로 소마토스타틴 유사체가 수용체에 결합하여 여러 가지 기전을 통하여 종양에 직접적으로 증식 억제 효과를 보이거나, 간접적으로 신생혈관 억제, 호르몬 분비 억제 그리고 면역 조절을 통하여 종양을 억제하게 된다.¹¹ 주로 신경내분비 종양의 치료에 사용되고 있는 유사체는 octreotide long acting release (LAR)와 lanreotide가 대표적이다.¹² Octreotide는 소마토스타틴보다 성장호르몬, 글루카곤 및 인슐린 분비를 더 강력하게 억제하는 것으로 알려진 최초의 소마토스타틴 유사체로서, 1980년대부터 단회 투여 제형으로 150 mcg을 1일 3회 피하 투여로 사용되었으며, 당시에는 기능성 신경내분비 종양 환자의 88%에서 임상적 개선을 보여주었고, 5-10%에서 종양의 크기 감소, 50%에서 종양의 안정화를 보였다.¹³ 이후 한 달에 한번 근육 주사가 가능한 octreotide LAR가 개발되어 치료가 더욱 편리해졌다. 소마토스타틴 유사체를 종양 억제에 사용하게 된 계기는 두 가지 연구에 바탕을 두고 있다. Octreotide LAR를 이용한 PROMID 연구는 전이성 신경내분비 종양 환자에서 종양 성장 억제에 대한 전향적, 위약-대조군, 이중 맹검 무작위 연구로서, 위약군에 비하여 종양 진행에 걸리는 시간을 의미 있게 연장시킨 연구였다.¹⁴ 하지만 이 연구에서는 전체 생존율에는 통계학적으로 차이가 없었으며, 췌장에 침범한 신경내분비 종양은 포함되어 있지 않아 기능성 췌장 신경내분비 종양 이외에 사용하기에는 제한점이 있다.

다른 전향적 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 연구인 CLARINET 연구는 lanreotide autogel을 위장관 및 췌장에서 기원한 비기능성 진행성 신경내분비 종양을 대상으로 하여, 위약군과 비교하여 무진행 생존 기간이 통계적으로 유의한 연장을 보여, 증상 조절이 잘 되지 않거나 서서히 자라는 종양에서 종양 성장 억제를 위하여, 그리고 다른 전신 치료 전에 사용이 가능함을 시사하였다.¹⁵

소마토스타틴 유사체의 부작용으로는 주사 부위에 통증이 흔하며, 이외에 위장관 증상(복통, 설사, 오심)이 대표적이거나 치료에 제한되지는 않는다. 비록 소마토스타틴 유사체가 진행성 신경내분비 종양 환자에서 증상을 완화시킬 뿐만 아니라 종양의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있지만, 종양의 퇴행은 드물고 생명 연장에는 제한이 있어 향후 다른 약제와 병용 혹은 약제 용량이나 투여 주기를 조절하여 치료 효과를 보는 다양한 연구 결과가 기대된다.

최근에는 소마토스타틴 수용체 1, 2, 3, 5에 높은 친화력을 보이는 pasireotide (SOM230)가 소개되었는데, 주로 octreotide와 lanreotide의 치료에 불응하는 말단 비대증 환자 치료에 사용하고 있다. 최근 이와 관련한 연구에 카시노이드 증후군 환자에서 octreotide LAR와 비교한 3상 임상 연구에서 pasireotide가 증상 조절 및 무진행 생존율에 개선을 보였으나, 통계적으로 차이를 보이지는 않았다.¹⁶ 향후 이 약제와 관련한 종양 억제 효과에 대한 추가 연구가 필요하다.

3. 표적 치료제

Mammalian target of rapamycin은 세포 성장, 증식 및 생존과 같은 일부 세포 진행 과정을 조절하는 serine/threonine protein kinase로서 신경내분비 종양을 포함한 다양한 암종에서 비정상적으로 과발현되어 나타난다. Rapamycin과 그 유사체가 mammalian target of rapamycin을 억제하는 기전을 응용하여 치료 약제로 이용되고 있는데, everolimus가 췌장 신경내분비 종양의 증식을 중단하고 종양의 성장 억제 목적으로 주로 사용되었다.¹⁷ Octreotide 치료에 불응하는 진행성 G1/G2 신경내분비 종양 환자를 대상으로 한 3상 전향적 무작위 이중 맹검, 위약-대조군 비교 연구에서 everolimus를 사용한 환자에서 의미 있는 무진행 생존율의 연장(11개월 vs. 4.6개월)을 보여, 미국 식약청 사용 승인을 받게 되었다.¹⁸ 이후 다른 연구를 통하여 췌장뿐만 아니라 위장관과 폐에 기원한 신경내분비 종양의 치료에도 사용하게 되었다. 더욱이 이 약제를 소마토스타틴 유사체와 병용하였을 경우 시너지 효과가 있을 것으로 생각되어 일부에서는 병용 치료를 권장하고 있어, 향후 병용 치료에 대한 결과가 기대된다.¹⁹

Everolimus 약제의 주요 부작용으로는 약 60%에서 구내염, 발진, 설사, 피로감, 체중 감소, 고혈당, 상기도 감염 등이

흔하며, 일부에서는 약제 감량이 필요하여 19%에서 부작용으로 인하여 약제 사용 중단을 경험하였다고 한다.^{19,20} 국내 다기관 후향적 연구에서 G1/G2 진행성 비기능성 췌장 신경내분비 종양 환자 40명을 대상으로 everolimus를 사용하였을 때 무진행 생존율 중앙값은 20개월(범위, 1.7-38.2개월)이었으며, 특히 G1에서 예후가 더 양호한 것으로 나타났다(not reached vs. 11 months, $p=0.015$).²¹ 과거 G1/G2 신경내분비 종양에서만 약제 효과를 기대하였으나, 최근에는 G3에 해당하는 고분화 신경내분비 종양에서 치료 효과를 기대하는 연구가 발표되고 있어 이에 대한 적응증 확대가 기대된다.²²

내피혈관 성장 인자(vascular endothelial growth factor) 및 다른 성장 인자와 관련된 tyrosine kinase 수용체의 과발현으로 인한 비정상적 혈관 신생 조절이 신경내분비 종양의 성장과 전이 과정에 관여한다는 연구 결과를 바탕으로 이러한 수용체와 경로를 억제하는 약물이 새로운 치료 약제로 보고되고 있다. Sunitinib maleate (Sutent®; Pfizer Inc., New York, NY, USA)는 내피혈관 성장 인자 수용체를 포함하는 여러 가지 kinase를 비가역적으로 억제할 수 있는 대표적인 tyrosine kinase 억제제로 다양한 고형 종양에 대하여 종양 억제와 혈관 신생 억제 효과가 증명되었다.²³ 171명의 고분화 췌장 신경내분비 종양 환자를 대상으로 한 다국적 무작위 이중 맹검 위약 대조 3상 임상시험에서 무진행 생존율의 연장(11.4개월 vs. 5.5개월)을 보였고, 다른 연구에 비하여 특이점은 전체 생존율의 의미 있는 개선을 보였다. 약제 관련 부작용으로는 설사, 오심, 구토 및 피로감이 흔하였고, 고혈압, palmar-plantar erythrodysesthesia, 중성구 감소증, 갑상선 기

능 저하증도 드물지 않게 발생하였다. 이 연구로 진행성 혹은 전이성 췌장 신경내분비 종양의 치료제로 인정을 받았으나 다른 장기에 발생한 신경내분비 종양의 치료로는 명확한 근거가 부족한 실정이다.

그 외 다양한 tyrosine kinase 억제제를 이용한 임상 연구가 있었으나, 대부분 2상 임상 연구에서 더 이상 진행되지 않고 있다(Table 3).^{18,23-30} 향후 이와 관련된 췌장 신경내분비 종양의 치료에 대한 비교 임상 연구 결과가 필요하다.

표적 치료제의 사용은 대부분 WHO 분류 G1/G2의 종양에 국한되어 사용하였으나, 최근의 분류에 따라 고분화 G3 신경내분비 종양의 치료에도 가능성을 보이는 연구가 소개되고 있다. Ki-67 증식지수가 20-55%인 고분화 G3 췌장 신경내분비 종양 15명의 환자에게 everolimus를 사용한 후향적 연구에서 무진행 생존 기간의 중앙값은 6개월이었고, 전체 생존 중앙값은 28개월이었다.²² 이 중 6명의 환자는 적어도 12개월 동안 종양의 안정화를 보였고, 초치료로 everolimus를 사용한 4명의 환자 중 3명에서 12개월 이상의 지속적인 종양의 안정화를 확인하였다. 이를 바탕으로 향후 고분화 G3 종양 환자에서 표적 치료제 관련 안정성과 효과에 대한 연구가 진행 중으로 그 결과가 기대된다.

4. 항암 화학 요법

전신 화학 요법은 진행성이나 종양의 범위가 넓은 G3 췌장 신경내분비 종양에 적응이 된다. 주로 Ki-67 분열 지수가 높거나 급속히 진행하는 질환 또는 타 장기로 전이가 동반된 경우, 다른 치료에 실패하거나 소마토스타틴 수용체에 음성

Table 3. Molecular Target Agents in Pancreatic Neuroendocrine Tumors^a

Authors (year)	Phase	Target agent	Patients	ORR (95% CI)	Response parameter	Months (95% CI) or rate (%)
Duran et al. (2006) ²⁴	II	Temisrolimus	37	5.6% (0.6-18.7)	TTP	6.0 (3.7-not reached)
Hobday et al. (2006) ²⁵	II	Gefitinib	39	2 PR and 1 MR in 31 patients	6-month PFS	31%
Hobday et al. (2007) ²⁶	II	Sorafenib	43	4 PR and 9 MR in 41 patients	6-month PFS	60.9%
Kulke et al. (2008) ²⁷	II	Sunitinib	66	16.7% (8.6-27.9)	TTP	7.7 (6.5-12.5)
Yao et al. (2008) ²⁸	II	Everolimus+octreotide	30	20%	PFS	15 (13.5-16.5)
Yao et al. (2010) ²⁹	II	Everolimus and everolimus+octreotide LAR	115 and 45	9.6% and 4.4%	PFS	9.7 (8.3-13.3) and 16.7 (11.1-not reached)
Yao et al. (2011) ¹⁸	III	Everolimus vs. placebo	191 vs. 189	5% vs. 2%	PFS	11 (8.4-13.9) vs. 4.6 (3.1-5.4)
Raymond et al. (2011) ²³	III	Sunitinib vs. control	86 vs. 85	9.3% vs. 0%	PFS	11.4 (7.4-19.8)
Phan et al. (2015) ³⁰	II	Pazopanib+octreotide deposit	32	21.9% (11.0-38.8)	PFS	14.4 (5.9-22.9)

ORR, overall response rate; CI, confidence interval; TTP, time to progression; PR, partial response; MR, minor response; PFS, progression free survival; LAR, long acting release.

인 경우 우선적으로 사용이 고려된다. 고전적으로 알킬화제(streptozocin, dacarbazine, temozolomide)가 사용되었는데, 고분화 G1/G2 신경내분비 종양의 치료에 적응증이며, 단독 혹은 항대사제(5-fluorouracil [5-FU], capecitabine)와 병용으로 사용할 수 있다. Cisplatin 및 carboplatin과 같은 백금 함유 항암제는 저분화 신경내분비 종양의 치료에 사용되어 왔다.

Streptozocin은 진행성 췌장 신경내분비 종양 환자에서 일찍이 소개된 약제이다. 진행된 췌장 신경내분비 종양 환자 105명에서 streptozocin+5-FU, streptozocin+doxorubicin 또는 chlorozotocin을 이용한 무작위 연구에서, doxorubicin과 병용하였을 경우 5-FU와 병용하였을 때보다 약제에 대한 반응률(69% vs. 45%, $p=0.05$)과 중앙 생존율(2.2 years vs. 1.4 years, $p=0.004$)에서 우수한 것으로 알려졌다.³¹ 하지만 이 연구에서 객관적인 반응 평가에 사용되는 고형 종양의 반응 평가(response evaluation criteria in solid tumors)를 사용하지 않아 치료 효과를 비교하는데 있어 제한점이 있다. 이후 다른 후향적 연구에서 전이성 췌장 신경내분비 종양 환자 84명을 대상으로 streptozocin, 5-FU 및 doxorubicin으로 치료한 연구에서 39% (95% CI, 27-50%)의 치료 반응률, 무진행 생존 기간의 중앙값은 18개월, 2년 무진행 생존율은 41% (95% CI, 26-56%)였고, 전체 평균 생존 기간은 37개월, 2년 전체 생존율은 74% (95% CI, 61-87%)였다.³² 대부분의 환자에서 오심, 구토가 주요 부작용으로 나타나고, 약 40-50%의 환자는 단백뇨, 신여과율 감소 및 투석이 필요한 경우도 발생하기 때문에 주의가 필요하다.

Dacarbazine은 diazomethane 매개 알킬화 작용을 통하여 DNA에 손상을 주어 항 종양 효과를 나타내는데, 주로 악성 흑색종, 호지킨 림프종, 육종 등의 치료에 주로 사용되었다. 췌장 신경내분비 종양에서는 5-FU, epirubicin, leucovorin 등의 약제와 병용하여 주로 사용하며, 대부분의 연구에서 20-40%의 치료 반응과 중간 생존율 및 무진행 생존율을 각각 51.9개월과 11-21개월을 보였다.³³ 약제의 혼한 독성으로는 골수 억제, 피부 점막 장애, 오심 및 구토 등이 발생할 수 있다.

Temozolomide는 dacarbazine의 경구 유사 제제로서 guanine의 O₆ 부위 methylation을 통하여 DNA mismatch를 초래하여 세포 사멸을 유도하는 기전으로 작용한다. 이를 근간으로 O₆-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) 효소의 발현이 미약한 경우 temozolomide 치료 효과를 기대한다고 하였으나, MGMT 효소의 역할에 대해서는 논란이 있다.³⁴ Temozolomide 단독 사용 외에 다른 약물과의 병용 요법 관련 연구가 소개되고 있는데, 단일 요법으로는 반응률 14%, 무진행 생존율 7개월, 생존 기간 중앙값은 16개월로 치료 성적이 좋지

않지만 temozolomide와 capecitabine 병용 요법의 치료가 시너지 효과를 기대해 사용되고 있는데, 일부 연구에서 60-70%의 방사선학적 치료 반응과 14-18개월의 무진행 생존율을 보고하고 있다.³⁵⁻³⁸ 향후 병용 요법 관련 치료 기준 및 치료 반응의 biomarker로서 MGMT 효소의 역할에 대한 추가적인 연구 결과가 기대된다. 전신 항암 요법은 주로 진행된 신경내분비 종양의 초치료로 다양한 약제가 소개되었지만 약제 간의 비교 연구는 부족하여, 향후 적절한 적응을 바탕으로 한 최적의 치료 권고 관련한 대규모 3상 연구가 필요하다.

5. 펩타이드 수용체 방사핵 치료(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)

PRRT의 작용 기전은 신경내분비 종양에서 소마토스타틴 수용체의 과발현에 근거를 두고 있다. Radiopeptide는 신경내분비 종양의 표면 수용체에 결합하여 작용함으로 주변 조직에 거의 영향을 주지 않고 표적 방사선 치료를 하게 된다. 하지만 대부분의 연구에서 radiopeptide 단독으로 사용하기보다는 산도스타틴 유사체를 병용하여 사용하고 있다. 표적 방사선 치료를 위하여 가장 많이 사용되는 방사선 핵종에는 이트륨(⁹⁰Y), 루테튬(¹⁷⁷Lu) 혹은 인듐(¹¹¹In)으로서, 수용체의 발현이 클수록 PRRT의 치료가 효과적이므로 이를 예측하는데 octreotide 또는 gallium 검사가 유용하다.³⁹

⁹⁰Y-DOTATOC (⁹⁰Yttrium-labeled tetraazocyclo-dodecane tetraacetic acid modified Tyr3-octreotide)를 이용한 단일 기관의 치료 성적 보고에서 1,109명 진행성 신경내분비 종양 환자를 대상으로 378명(34.1%)이 영상학적 치료 반응을 보였고, 172명(15.5%)에서는 생화학적 치료 반응, 329명(29.7%)에서 임상적인 개선을 보였다.⁴⁰ 부작용으로는 백혈구 감소증, 빈혈, 혈소판 감소증 등이 있으며, 12.4%에서는 grade 3 혹은 4의 일시적인 혈액학적 이상 소견을 보였고, 드물게 신장 기능의 일시적인 혹은 영구적인 손상을 초래하였다.

최근에는 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE를 사용하는 PRRT가 소개되고 있는데, phase III NETTER-1 임상시험에서 octreotide LAR 사용 후 진행된 진행성 소마토스타틴 수용체 양성 신경내분비 종양 환자에서 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE와 고용량 octreotide LAR의 효능 및 안전성을 비교 평가하였다.⁴¹ 이 연구에서 PRRT군에서 octreotide LAR군에 비하여 의미 있는 종양 반응 평가(18% vs. 3%)를 보였으며 질병 진행 또는 사망에 대한 위험을 79%로 감소시킬 수 있었다. PRRT 치료에 효과가 있을 것으로 예측되는 인자로는 소마토스타틴 수용체를 이용한 영상 검사에서 발현이 좋은 경우와 ⁶⁸Ga-DOTATOC PET-CT에서 standardized uptake value 16 이상인 경우에 해당하며, 그 외 췌장의 신경내분비 종양, 종양의 진행 범위가 작은 경우(low tumor burden) 그리고 양호한 환자의 전신

상태이다.

PRRT 관련 부작용으로는 치료 직후 혹은 신기능 보호를 위하여 아미노산을 병용 투여할 경우 오심 및 구토가 발생할 수 있으며, 드물게 carcinoid crisis, 골수 억제, 신장기능 저하 등이 발생할 수 있다. 조절이 되지 않는 당뇨병과 고혈압이 동반될 경우 신기능 장애의 위험성이 높으므로 주의할 필요가 있다. 골수 이형성 증후군과 백혈병이 1-3% 환자에서 발생할 수 있으며, 주로 70세 이상 고령의 환자, 과거 방사선 및 알킬 화제 항암 치료 병력이 있을 경우 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.

6. 간 전이 병변에 대한 직접적인 치료법(liver-directed therapies)

근치적 절제가 불가능한 전이성 신경내분비 종양에서 간에만 전이가 있을 경우에는 종양의 절제술, 간이식과 같은 적극적인 치료로 장기간의 증상 조절, 삶의 질 향상 및 생존 기간의 연장을 기대할 수 있다. 이를 근거로 췌장 신경내분비 종양은 일차적으로 원발 종양을 수술로 제거하고, 국소적으로 간 전이가 있는 경우 간동맥 화학 색전술, 고주파 열소작 치료(radiofrequency ablation) 및 냉동 치료 등의 치료법을 시도하여 볼 수 있다.⁴²

원발 종양을 포함한 90% 이상 종양의 부피를 제거하는 debulking 수술은 증상을 동반한 기능성 신경내분비 종양의 완화 치료로 적응이 된다. 주로 원발 병소가 절제 가능하고 간 전이 병변이 두드러진 경우와 종양의 성장 속도가 완만한 경우에 debulking 수술이 효과가 있다. 후향적 연구에서 88%의 환자에서 증상의 호전과 5년 생존율은 60-70%를 보고하고 있다.⁴³

간동맥 색전술은 수술적 절제의 적응증이 되지 않는 간 전이 환자에서 우선적으로 고려되며, 이는 종양의 성장을 늦추고 증상 완화에 효과적이다. 간동맥 화학 색전술은 lipiodol과 함께 doxorubicin 혹은 streptozocin이 주로 사용되는데, 치료에 대한 반응은 67%로 보고하고 있다.⁴⁴ 치료의 부작용으로 오심 및 구토(50-70%), 복통(50-60%), 발열(30-60%) 등이 발생할 수 있으나 대부분 경미하며, 드물게는 간부전, 신부전, 출혈, 감염과 같은 심각한 합병증도 유발될 수 있다. 아직까지는 간 전이 부위에 대한 치료법에 대한 비교 연구가 부족한 상태로 치료법을 선택함에 있어 환자의 상태 및 전이 정도에 따라 적절한 치료 방법을 선택하여야 할 것이다.

7. 국내 약제 사용 현황

건강보험심사평가원 홈페이지에서 제공하는 암 질환별 사용 약제 및 보험기준에 의하면, 진행성 췌장 신경내분비성 종양에 사용할 수 있는 항암 약제는 1군 항암제로 인터페론 알

파와 전신 항암제(etoposide+cisplatin, doxorubicin, etoposide+cisplatin+ifosfamide, 5-FU)가 포함되며, 2군 항암제로는 산도스타틴 유사제, everolimus, sunitinib이 사용 가능하다. Everolimus와 sunitinib은 고분화 G1/G2 진행성 췌장 신경내분비 종양에서 보험 적용이 되며, 산도스타틴 유사제 중 lanreotide는 보험 적용이 되나, octreotide LAR는 췌장 병변에서는 카시노이드 증후군이 동반되었을 경우 증상 개선 목적으로 사용이 가능하다. Temozolomide는 capecitabine과 병용하여 사용이 가능하나 보험 적용이 되지 않으며, everolimus와 octreotide LAR 병용 요법은 의학적 근거 부족으로 사용이 허용되지 않고 있다.

8. 기대되는 치료 연구들

면역 치료(immune therapy)는 다양한 암에서 빠르게 진화하는 치료 분야로, programmed death-ligand 1 (PD-L1)이 암세포에서 발현되어 면역 세포에 있는 PD-1 수용체에 작용하며 T 세포가 암세포를 인지 못하도록 함으로써 암세포가 면역 반응을 회피하도록 되어 있다. PD-1이나 PD-L1에 대한 항체를 사용할 경우 T 세포의 항암 작용을 활성화시켜 치료에 사용하려는 시도가 소개되고 있다. 국내 진행성 신경내분비 종양 조직에서 PD-L1 발현에 대한 연구에서 전이성 신경내분비 종양으로 진단된 32명의 환자 중 7명(21.9%)에서 양성 소견을 보여 이와 관련 면역 치료가 도움이 될 것으로 기대된다.⁴⁵ 또한 WHO G3에서 통계적으로 PD-L1 발현이 높아(p=0.008), 면역 치료 선택시 치료 반응 관련 예후 인자를 알아볼 필요가 있다. 면역 치료는 다양한 암종의 치료에 획기적인 치료제로 최근 급속히 진화하는 치료 약제로 소개되고 있는데, 신경내분비 종양의 치료 경험에 대한 증례보고가 있어 향후 이와 관련 연구가 기대된다.⁴⁶

당뇨병 치료제의 하나인 metformin은 항암 효과가 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁷ 최근 연구에 따르면 445명의 진행성 췌장 신경내분비 종양 환자에 대한 후향적 분석 연구에서 당뇨가 동반되지 않았을 경우 무진행 생존이 당뇨가 동반되었을 때보다 유의하게 길었으나(32개월 vs. 15.1개월), 당뇨가 동반된 환자에서 metformin을 사용할 경우 무진행 생존이 44.2개월로 당뇨가 없는 경우보다 길었으며(hazard ratio, 0.45; 95% CI, 0.32-0.62; p<0.00001), everolimus나 산도스타틴 유사제로 치료를 받은 당뇨가 동반된 환자에서 무진행 생존이 20.8개월로 좀 더 오래 생존하였다(hazard ratio, 0.49; 95% CI, 0.34-0.66; p<0.00001). 현재 이와 관련 2상 연구가 진행 중이며 그 결과가 기대된다.

결 론

췌장 신경내분비 종양은 전 세계적으로 발병이 증가하고 있으며, 대부분에서 수술적 절제가 불가능한 진행성 혹은 전이성 병기로 진단되어 적절한 국소 및 전신 치료가 요구된다. 과거에 비하여 다양한 치료 방법 및 성적이 보고되고 있어 생존율이 향상되고 있다. 치료를 선택함에 있어 증상의 유무, 종양의 전이 정도 및 범위, 환자의 신체 상태 등을 고려하여 결정하여야 한다. 각각의 환자에서 개별적인 평가를 통하여 치료가 이루어져야 하며, 이는 여러 방면의 전문가들이 팀을 형성하여 적절한 치료 방법을 선택할 필요가 있다.

REFERENCES

1. Yao JC, Eisner MP, Leary C, et al. Population-based study of islet cell carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14:3492-3500.
2. Gastrointestinal Pathology Study Group of Korean Society of Pathologists, Cho MY, Kim JM, et al. Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009: multicenter study. *Cancer Res Treat* 2012;44:157-165.
3. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
4. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:693-702.
5. Basturk O, Yang Z, Tang LH, et al. The high-grade (WHO G3) pancreatic neuroendocrine tumor category is morphologically and biologically heterogeneous and includes both well differentiated and poorly differentiated neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2015;39:683-690.
6. Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol* 2013;24:152-160.
7. Guilmette JM, Nosé V. Neoplasms of the neuroendocrine pancreas: an update in the classification, definition, and molecular genetic advances. *Adv Anat Pathol* 2019;26:13-30.
8. Amin MB, Edge S, Greene F, eds. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. New York: Springer, 2017.
9. Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: systemic therapy - biotherapy and novel targeted Agents. *Neuroendocrinology* 2017;105:266-280.
10. Cho JH, Ryu JK, Song SY, et al. Prognostic validity of the American joint committee on cancer and the European neuroendocrine tumors staging classifications for pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective nationwide multicenter study in South Korea. *Pancreas* 2016;45:941-946.
11. Susini C, Buscail L. Rationale for the use of somatostatin analogs as antitumor agents. *Ann Oncol* 2006;17:1733-1742.
12. Sidéris L, Dubé P, Rinke A. Antitumor effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012;17:747-755.
13. Toumpanakis C, Caplin ME. Update on the role of somatostatin analogs for the treatment of patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Oncol* 2013;40:56-68.
14. 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.
15. Caplin ME, Pavel M, Ruszniewski P. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:1556-1557.
16. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther* 2015;9:5075-5086.
17. Cen P, Amato RJ. Treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: potential role of everolimus. *Onco Targets Ther* 2012;5:217-224.
18. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
19. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011;378:2005-2012.
20. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors: overall survival and circulating biomarkers from the randomized, phase III RADIANT-3 study. *J Clin Oncol* 2016;34:3906-3913.
21. Lee KJ, Cho JH, Lee SH, et al. Clinical outcomes of everolimus in patients with advanced, nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80:799-805.
22. Panzuto F, Rinzivillo M, Spada F, et al. Everolimus in pancreatic neuroendocrine carcinomas G3. *Pancreas* 2017;46:302-305.
23. 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.
24. Duran I, Kortmansky J, Singh D, et al. A phase II clinical and pharmacodynamic study of temsirolimus in advanced neuroendocrine carcinomas. *Br J Cancer* 2006;95:1148-1154.
25. Hobday TJ, Holen K, Donehower R, et al. A phase II trial of gefitinib in patients (pts) with progressive metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2006;24(18_suppl):4043.
26. Hobday TJ, Rubin J, Holen K, et al. MCO44h, a phase II trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study. *J Clin Oncol* 2007;25(18_suppl):4504.
27. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410.
28. Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus)

- and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-4318.
29. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
 30. Phan AT, Halperin DM, Chan JA, et al. Pazopanib and depot octreotide in advanced, well-differentiated neuroendocrine tumours: a multicentre, single-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:695-703.
 31. Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1992;326:519-523.
 32. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol* 2004;22:4762-4771.
 33. Okusaka T, Ueno H, Morizane C, et al. Cytotoxic chemotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015;22:628-633.
 34. Eriksson B, Skogseid B, Lundqvist G, Wide L, Wilander E, Oberg K. Medical treatment and long-term survival in a prospective study of 84 patients with endocrine pancreatic tumors. *Cancer* 1990;65:1883-1890.
 35. Koumariou A, Kaltsas G, Kulke MH, et al. Temozolomide in advanced neuroendocrine neoplasms: pharmacological and clinical aspects. *Neuroendocrinology* 2015;101:274-288.
 36. Fine RL, Gulati AP, Krantz BA, et al. Capecitabine and temozolomide (CAPTEM) for metastatic, well-differentiated neuroendocrine cancers: the pancreas center at Columbia University experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:663-670.
 37. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, et al. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011;117:268-275.
 38. Ekeblad S, Sundin A, Janson ET, et al. Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:2986-2991.
 39. Demirkan BH, Eriksson B. Systemic treatment of neuroendocrine tumors with hepatic metastases. *Turk J Gastroenterol* 2012;23:427-437.
 40. Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [90Y-DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol* 2011;29:2416-2423.
 41. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
 42. Ahbap E, Sakaci T, Kara E, et al. Relationship between relative interdialytic weight gain and serum leptin levels, nutrition, and inflammation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2015;83:154-160.
 43. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:231-242.
 44. Gupta S, Yao JC, Ahrar K, et al. Hepatic artery embolization and chemoembolization for treatment of patients with metastatic carcinoid tumors: the M.D. Anderson experience. *Cancer J* 2003;9:261-267.
 45. Kim ST, Ha SY, Lee S, et al. The impact of PD-L1 expression in patients with metastatic GEP-NETs. *J Cancer* 2016;7:484-489.
 46. Chauhan A, Horn M, Magee G, et al. Immune checkpoint inhibitors in neuroendocrine tumors: a single institution experience with review of literature. *Oncotarget* 2018;9:8801-8809.
 47. Pusceddu S, Vernieri C, Di Maio M, et al. Metformin use is associated with longer progression-free survival of patients with diabetes and pancreatic neuroendocrine tumors receiving everolimus and/or somatostatin analogues. *Gastroenterology* 2018;155:479-489.e7.