

선암 이외의 진행성 폐암에 대한 항암화학요법 및 표적 치료 – 신경내분비암

한림대학교 의과대학 강동성심병원 혈액종양내과

권 정 혜

Chemotherapy and Targeted Therapy beyond Adenocarcinoma of the Lung: Neuroendocrine Carcinoma

Jung Hye Kwon

*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital,
Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea*

Neuroendocrine carcinoma (NEC) has been reported to comprise 25% of lung cancer cases. NEC is classified as typical carcinoid, atypical carcinoid, large-cell neuroendocrine carcinoma, and small-cell lung cancer. Carcinoid tumors are less aggressive and surgery is the mainstay of treatment; however, patients with metastatic or inoperable disease need systemic therapy to control carcinoid symptoms and improve survival. Somatostatin analogues, targeted agents including everolimus, sunitinib, bevacizumab, and conventional chemotherapy have emerged as treatment options for such patients. Large-cell neuroendocrine carcinoma exhibits more aggressive behavior and has a poorer prognosis than carcinoid tumors. No standard adjuvant and palliative chemotherapeutic agents have yet been established. This review sets out the treatment options for neuroendocrine tumors. (Korean J Med 2016;90:7-14)

Keywords: Neuroendocrine tumors; Carcinoid tumor; Lung neoplasms

서 론

폐의 신경내분비종양은 전체 폐암의 약 25%를 차지하고 있으며, 2004년 World Health Organization (WHO) 분류에 이어 2015년 WHO 분류에는 유암종(전형적유암종[typical carcinoid]과 비전형적유암종[atypical carcinoid]), 대세포신경내분비암(large-cell neuroendocrine carcinoma), 소세포폐암(small cell carcinoma)으로 분류되어 있다[1,2]. 이들은 그 악성도에 따라 저위험군

(전형적유암종), 중등위험군(비전형적유암종), 그리고 고위험군(대세포신경내분비암, 소세포폐암)으로 분류되기도 한다.

유암종은 전체 폐암의 1-2%를 차지하고 있으며, 전형적유암종의 발생률은 비전형적유암종의 발생률보다 높아 8-10배 정도이다[3-6]. 대세포신경내분비암의 유병률은 약 0.9-3%, 소세포폐암의 경우는 약 20-25%로 보고되고 있다[7,8]. 유암종이 비교적 젊은 연령(평균 40-50대)에서 발생하며 여성에서 더 발생하고 흡연과의 관련이 적은 반면[9-11], 대세포신경내분

Correspondence to Jung Hye Kwon, M.D., Ph.D.

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 150 Sungan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2225-2788, Fax: +82-2-478-6925, E-mail: Kwonjhye@naver.com

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

비암과 소세포암과의 경우는 더 고령(평균 65세)에서 발생하고 남성에서 흔하며, 높은 흡연력을 가지는 경향이 있다[2,10-13].

예후는 전형적폐유암종, 비정형폐유암종, 대세포신경내분비암의 순서로 5년 생존율이 각각 87%, 56% 그리고 27%로 보고되고 있다[14,15]. 전형적폐유암종에 비하여 비정형폐유암종, 그리고 대세포신경내분비암은 핵의 유사분열의 정도가 더 심하고, 원격전이와 재발이 더 흔하며 이는 좋지 않은 예후와 관련이 있다[14,15].

2004년 WHO 분류에서 대세포폐암으로 명명되었던 암종들은 solid pattern의 경우 면역화학염색에서 TTF-1, p40, cd 56 양성 여부에서 따라서 고형 선암종(solid adenocarcinoma) 또는 비각화 편평세포암종(non-keratinizing squamous cell carcinoma), 또는 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma)으로 분류되어 현재 순수한 대세포암종(large cell carcinoma)으로 분류되는 암종은 드물어서 이 원고에서는 제외하도록 하겠다. 또한 소세포폐암에 관한 내용은 본편에 별도의 원고로 게재되어 있는 바이다.

유암종은 가능하면 폐기능을 보존하는 수술적 절제가 권유되고 있으며, 간전이가 동반된 경우에도 완전절제가 시행되는 경우 장기생존을 기대할 수 있어 수술적 접근이 치료의 근간을 이루고 있다[16,17]. 이에 반해 수술이 불가능한 진행병기의 경우는 증상의 호전과 생존기간의 연장을 위하여 전신요법을 선택하게 된다. 이에 반해 대세포신경내분비암은 수술 후 재발이 흔하고, 예후가 좋지 않아 수술적 절제 이외에도 보조항암화학요법이 필요하기도 하며, 진행병기에서도 항암화학요법이 권고되고 있다.

이 원고에서는 소세포폐암을 제외한 신경내분비폐암의 표적 치료와 항암화학요법에 대해서 살펴보겠다.

본 론

보조 치료

전형적유암종에서 수술적 절제 이후 보조 치료를 시행하는 경우에는 오히려 시행받지 않은 경우보다 5년 생존율의 저하(69.7% 대 80.9%; $p = 0.096$)를 보인다는 후향 연구[18] 등이 있어 수술적 절제 이후의 보조 치료는 권고되지 않고 있다. 다만, 불완전한 수술적 절제로 인해 잔여 병변이 남은 경우에는 보조방사선요법이 효과가 있을 수 있다[19]. 비정형유암종의 경우는 수술적 절제 후 재발률이 전형적유암종보다 높은 편이어서[20] 보조요법이 어느 정도 역할을 할 것으로 생각되고 있으나 이에 대한 전향적 대규모 연구는 현재 없는

상황이다. 다만, 후향적 연구와 미국의 종합암네트워크(National comprehensive cancer network, NCCN) 2015년 권고안에서는 수술적 절제술을 시행받은 2기와 3기의 비정형유암종에서 수술 후 보조항암화학요법 +/- 방사선 치료를 권고하고 있으며[21], 유럽 신경내분비종양학회에서는 림프절 양성인 경우 특히 높은 증식 지수를 보이는 비정형유암종에 한정해 보조항암화학요법을 권고하고 있으며, 그 이외에는 다학제적 접근이나 개별적 접근을 권고하고 있다[22].

대세포신경내분비암은 전형적유암종이나 비정형유암종과 달리 수술적 절제 이후 재발이 높아 낮은 5년 생존율(0-57%)이 보고되고 있으며, 수술적 절제를 시행받은 1기 환자에서도 18-88%의 5년 생존율이 보고되고 있다[23]. 환자의 생존율은 림프절전이가 있는 경우 더욱 낮게 보고되고 있어[24], 대세포신경내분비암 환자에서는 완벽한 수술적 절제 이외에 부가적인 치료가 필요하다.

수술적 절제를 받은 대세포신경내분비암에서 환자에서는 수술 전 후의 보조항암화학요법을 시행받는 경우 생존율이 향상되었으며, 이는 1기의 환자에서도 동일하였다[23,25,26]. 재발의 감소는 platinum이 포함된 항암화학요법에서만 관찰되었다[27,28].

전향적으로 etoposide/cisplatin 보조항암화학요법을 받은 15명의 환자와 역사적 대조군을 비교한 연구에서는 2년 생존율(88.9% 대 65.2%, $p = 0.0252$), 5년 생존율(88.9% 대 47.4%), 2년, 5년 질병 무진행 생존기간(86.7% 대 47.8%, 34.8%, $p = 0.0133$)의 향상이 관찰되었고[29], 소세포폐암을 포함한 고분화 신경내분비종양 환자를 대상으로 시행한 irinotecan/cisplatin 보조항암화학요법 연구에서 대세포신경내분비암의 3년 생존율이 86%, 3년 질병 무진행 생존율이 74%로 보고되어 irinotecan/cisplatin 복합요법도 비교적 효과적이었다[30]. 이 두 연구를 바탕으로 현재 일본에서 고분화 신경내분비종양 환자를 대상으로 한 etoposide/cisplatin과 irinotecan/cisplatin의 보조항암화학요법을 비교하는 연구가 진행되고 있다[31].

카르시노이드증후군의 치료

신경내분비종양 환자의 약 50%에서 증상을 호소하며, 이들 증상은 대부분 기침, 객혈, 폐렴 등 종괴에 의한 증상이며, 1-3%의 환자에서만 카르시노이드증후군을 호소한다[32,33]. 카르시노이드증후군은 과다하게 분비된 호르몬에 의한 증상으로 폐유암종 환자의 약 1-3%에서 발현한다[32,33]. 펩타이드호르몬인 소마토스타틴이 소마토스타틴 수용체(somatostatic receptor 1-5, SSTR1-5)에 결합하게 되면 과다호르몬 분비가

억제되어 효과를 나타내게 된다. 카르시노이드증후군의 치료는 이런 소마토스타틴 유사제를 이용하며, 소마토스타틴 유사제로는 octreotide, lanreotide, pasireotide 등이 있다.

속효성 octreotide는 가장 먼저 개발된 소마토스타틴 유사제로 SST2와 5에 작용하며, 반감기가 2시간으로 지속 투여 또는 하루 2-3회의 피하 주사가 필요하다. 이런 불안정을 해소하기 위하여 반감기가 긴 octreotide LAR (long-acting repeatable)이 개발되었으며 국내에서는 현재 두 약제가 허가되어 사용되고 있다[34]. 속효성과 지속형은 증상 조절 효과가 용량에 따라 58-71%로 약간씩 달랐으나 두 약제 간에 효과의 차이는 크지 않았다[35]. 또다른 1세대 소마토스타틴 유사제인 lanreotide는 octreotide와 기전이 유사하며 마찬가지로 속효성과 지속형의 2종류가 있다. Lanreotide LAR 단일군 연구에서는 안면홍조를 호소한 환자의 65%, 설사를 호소한 환자의 18%에서 절반 이상의 증상 감소를 보였고[36], 전향적 교차연구에서 홍조, 설사 등의 카르시노이드증후군의 조절은 속효성 octreotide와 효과가 비슷하였다[37]. 위약대조군 이중 맹검, 3상 연구에서는 증상 조절을 위한 구제 octreotide의 사용이 위약군보다는 15% 낮았으나 연구가설에서 설정하였던 30%보다는 낮아 의미 있는 차이를 보여주지 못하였다[38]. 기존의 octreotide, lanreotide보다 소마토스타틴 수용체에 대한 결합력이 더 높고 SST1,2,3,5에 결합하는 것으로 알려져 있는 2세대 소마토스타틴 유사제인 pasireotide는 1세대 소마토스타틴 유사제에 실패한 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 27%의 환자에서 증상 조절이 되는 결과가 보고되었다[39]. 이후 이전 치료에 실패한 환자를 대상으로 한 octreotide LAR과의 우월성 비교연구가 진행되었으나, 1차 목표인 증상 조절에는 우월성을 보이지 못할 것이 예상되어 중도에 중단되었다[40]. 이 연구에서 증상 조절은 양 군 간에 큰 차이가 나지 않았다 ($n = 43$ pasireotide LAR, 20.9%; $n = 45$ octreotide LAR, 26.7%; odds ratio, 0.73; 95% 신뢰구간, 0.27-1.97; $p = 0.53$).

전신요법 - 소마토스타틴 유사제

소마토스타틴 유사제는 소마토스타틴 수용체를 통하여 종양세포주기의 정지, 세포자멸사, 암혈관신생 등의 억제를 일으켜 신경내분비종양의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다.

처음으로 증식 억제 효과를 입증한 연구는 octreotide LAR와 위약을 비교한 전향적 3상 연구(PROMID 연구)로 질병 무진행 생존기간의 연장(14.3개월 대 6개월; 위험도 = 0.34; 95% 신뢰구간, 0.20-0.59; $p = 0.000072$)을 보여주었으나 사망 환자수가 적어 전반적 생존기간의 연장(도달하지 않음 대 73.7개

월; 위험도 = 0.81; 95% 신뢰구간, 0.30-2.18; $p = 0.77$)으로는 연결되지 않았다[41].

Lanreotide는 30명의 소화기신경내분비종양 환자를 대상으로 한 연구에서 12개월 이상의 질병 무진행 생존기간을 보여주어 수술이나 항암화학요법이 불가능한 환자에서 효과적임을 보여 주었다[42]. 이후 시행된 CLARINET 연구에서 잘 분화된 또는 중등도 분화된 소마토스타틴 수용체 양성 환자를 위장관-췌장 신경내분비종양 환자에서 lanreotide는 위약군에 비해 무진행 생존기간의 유의한 연장(not reached vs. 18.0 months, $p < 0.001$)을 보여주어 질병 조절에 효과적임을 입증하였다[43].

2세대 소마토스타틴 유사제인 pasireotide의 경우에는 이전에 치료받은 병력이 없는 환자를 대상으로 한 2상 연구에서 전이성 신경내분비종양 환자에서 질병 무진행 생존 중앙값 11개월, 30개월 생존율 70%로 가능성을 보여주었으며[44], 이전에 octreotide 치료에 실패한 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 1차 목표인 증상 조절에는 우월성을 보이지 못하여 조기 종료되었으나, 질병 무진행 생존기간은 octreotide LAR에 비해 우월한 경향을 보였다(11.8개월 대 6.8개월; 위험도 0.46, 95% 신뢰구간, 0.2-0.98; $p = 0.045$) [40].

소마토스타틴 유사제는 현재까지 위장관 또는 췌장의 신경내분비종양 환자를 대상으로 전향적 3상 연구(PROMID 연구와 CLARINET 연구)에서 질병 조절에 효과가 있음을 입증하였다. 이 연구에 폐의 신경내분비종양이 포함되지 않았다는 한계가 있으나 이들 연구에서 소마토스타틴 유사제가 종양 조절에 효과가 있다는 근거를 바탕으로 최근의 NCCN 권고안, European Society for Medical Oncology (ESMO) 권고안과 유럽 신경내분비종양 권고안에 폐의 신경내분비종양의 치료에 소마토스타틴 유사제가 포함되게 되었다[21,22,45].

전신요법 - 표적 치료제

m-TOR (mammalian target rapamycin) 신호전달체계는 위장관 신경내분비세포에서 활성화 되어 있으며 이를 억제하면 신경내분비종양세포의 증식이 억제된다[46]. m-TOR 억제제인 everolimus는 췌장신경내분비종양 환자를 대상으로 한 위약대조군연구(RADIANT-3)에서 위약대조군에 비해 질병 무진행 생존기간의 증가(11.0개월 대 4.6개월, 질병의 진행이나 사망에 대한 위험도 0.35; 95% 신뢰구간, 0.27-0.45; $p < 0.001$)를 보였고, 이는 사망이나 질병진행의 위험도를 65% 감소시킨 것이다[47]. 또한 하위집단분석에서 everolimus의 효과는 이전의 항암치료 여부에 따라 달라지지 않았다[48]. 현재 폐

와 위장관의 신경내분비종양 환자를 대상으로 한 위약대조군 연구(RADIANT-4) [49]가 진행 중으로 이 연구가 종결되면 폐암종에서 everolimus의 효과를 증명할 수 있을 것으로 생각된다.

Everolimus는 카르시노이드증후군이 있는 진행성 신경내분비종양을 대상으로 한 무작위 배정 위약대조군 3상 연구(RADIANT-2 연구)에서 28일 주기의 octreotide LAR 30 mg 군주 단독보다 everolimus를 병용 투여한 경우 질병 무진행 생존기간의 중앙값이 증가(11.3개월[95% 신뢰구간 8.4-14.6] 대 16.4 [13.7-21.2])를 보였고[50], 폐의 신경내분비 종양 환자만을 대상으로 한 하위집단분석에서도 everolimus과 octreotide LAR의 병합요법은 octreotide LAR 단독요법에 비하여 질병 무진행 생존기간의 중앙값을 2.4배 늘렸다(13.63개월 대 5.59개월, 질병진행의 상대위험도, 0.72; 95% 신뢰구간, 0.31-1.68; $p = 0.228$) [51]. 이후 the Italian Trials in Medical Oncology 그룹에서 50명의 신경내분비종양 환자를 대상으로 1차 치료로서 everolimus과 octreotide LAR의 병합요법에서는 18%의 반응률(완전관해 2%, 부분관해 16%)과 74%의 안정질환을 보였으며, 안정질환 이상의 반응을 보인 환자에서 질병 무진행 생존기간은 6개월 이상이였다[52].

최근에는 pasireotide와 everolimus의 병합 1상 연구에서 81% (17/21)에서 종양의 크기가 줄어드는 결과[53]를 바탕으로 하여 폐/흉선 신경내분비종양에서 두 약제의 단독, 병합요법을 비교하는 연구가 진행되고 있다[54].

Sunitinib은 vascular endothelial growth factor receptor, platelet-derived growth factor receptor, Kit와 Flt-3를 억제하는 small molecule receptor tyrosine kinase로 109명의 진행성 신경내분비종양 환자를 대상으로 시행한 2상 연구에서 체장신경내분비종양 환자에서 16.7% (11명/67명)의 반응률을 보였으며, 질병 무진행 생존기간의 중앙값이 체장신경내분비종양에서 7.7개월, 그 이외의 환자에서 10.2개월로 효과를 보였다[55]. 이를 바탕으로 3상 위약대조군 비교연구가 시행되었으며, 이 연구는 세 번째의 중간분석 후 데이터모니터링위원회의 권고에 따라 계획되었던 340명의 환자 중 171명이 모집되었을 때 중단되었다. 연구자의 분석 결과 위약과 sunitinib 사이에는 질병 무진행 생존기간에 5.9개월의 차이가 있었고(11.4개월 대 5.5개월; 위험도, 0.42; 95% 신뢰구간, 0.26-0.66; $p < 0.001$), 이는 미식품의약품안전청(The Food and Drug Administration, FDA)의 분석 결과에서도 유의하게 유지되었다(무진행 생존기간의 차이 4.8개월; 위험도, 0.43; 95% 신뢰구간, 0.27-0.67; $p < 0.001$). 또한 FDA로부터 의뢰받은 외부 영상의학 전문가

집단에서도 유의한 결과를 보여(12.6개월 대 5.8개월; 위험도, 0.32; 95% 신뢰구간, 0.18-0.55; $p < 0.0001$), FDA의 허가를 받게 되었다[56].

Bevacizumab은 anti-angiogenic agent로 혈과 분포가 높은 신경내분비종양에서 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 44명의 저분화도 또는 중등도 분화도 환자를 대상으로 한 bevacizumab (+octreotide LAR)과 pegylated interferon alfa-2b (+octreotide LAR)의 병합요법에 대한 무작위 2상 연구에서 bevacizumab 군에서 18% (4명)의 환자가 부분관해를 보였으며 77% (17명)의 환자가 안정병변을 보였으며, 연구 18주에 질병 무진행 생존율은 bevacizumab이 95%로 interferon의 68%보다 우월하였다[57]. Bevacizumab은 이외에도 temsirolimus [58], capecitabine [59], capecitabine/octreotide LAR [60], 5-fluorouracil (5 FU)/streptozotocin [61], sorafenib [62], temozolomide [63], temozolomide/octreotide LAR [64] 등과의 복합요법의 2상 연구들이 지속적으로 보고되고 있다.

전신요법 - 고식적 항암화학요법

NCCN과 ESMO 권고안에서 신경내분비 종양에 권고되고 있는 고식적 항암제로는 capecitabine, temozolomide, streptozocin, cisplatin, etoposide, doxorubicin, 5 FU 등이 있다[21,45].

5-FU/streptozocin의 병합요법은 16-33%의 반응률과 5.3-5.5개월의 무진행 생존기간을 보여주었으며[65-68], IFN- α 와 효과를 비교한 3상 연구에서 질병 무진행 생존기간, 생존율, 카르시노이드증후군의 조절에 있어서 차이가 없었고, 오히려 IFN- α 에서 무진행 생존기간이 더 증가된 경향을 보였다(5.5개월 대 14.1개월; 위험도, 0.75, 95% 신뢰구간, 0.41-1.36) [67]. 5-FU/doxorubicin 병합요법과의 비교연구에서는 반응률(15.9% 대 16%)과 질병 무진행 생존기간(4.5개월 대 5.3개월)에서 차이가 없었다. 다만 5-FU/streptozocin 병합요법의 중앙생존값(24.3개월)이 5-FU/doxorubicin 병합요법(15.7개월; $p = 0.0267$)보다 우월하였다[68].

Temozolomide는 단독으로 사용한 경우 반응률이 약 14%로 보고되고 있으며[69,70], 소마토스타틴 유사제에 실패한 환자를 대상으로 한 연구에서 capecitabine과 병합한 경우 반응률이 57% (12/21)-61% (11/18), 질병 무진행 생존기간의 중앙값은 16.5개월이었다[71,72]. Thalidomide와의 병합요법에서는 25%의 방사선학적 반응을 보였다[73].

대세포신경내분비암의 경우에는 전형적유암종, 비정형유암종과는 달리 임상적 특징이나 조직학적 특징이 소세포폐암과 가까워 진행병기의 경우 진행이 빠르고 예후가 나쁘다. 전

통적으로 대세포암의 경우에는 비소세포폐암으로 분류되었으나 최근 면역화학염색 등의 발달로 인해 대세포신경내분비암으로 분류되는 경우가 많아졌다. 대세포신경내분비암은 임상양상이 비소세포폐암보다는 소세포폐암과 비슷하여 수술 후 재발이 많고, 5년 생존율이 낮으며, 뇌전이가 흔하다[74].

대세포신경내분비암에서 시행된 etoposide/cisplatin 병합요법의 경우 전향적 2상 연구에서 부분관해 38%, 질병조절률 64%로 일차 목표를 달성하였으며, 질병 무진행 생존기간의 중앙값은 5.0개월(95% 신뢰구간, 4.0-7.9) 중앙 생존값은 8.0개월(95% 신뢰구간, 3.7-7.9)이었다[75]. 선 등이 대세포신경내분비암 환자에서 시행된 항암 치료의 종류를 비교한 후향 연구에 의하면 소세포폐암에 준하여 1차 치료(etoposide/platinum)를 시행한 경우가 비소세포폐암에 준하여 1차 치료(gemcitabine/platinum, paclitaxel/platinum, docetaxel/platinum 등)를 한 경우에 비해 높은 반응률(73% 대 50%, $p = 0.19$)과 증가된 생존기간(16.5개월 대 9.2개월, $p = 0.1$)을 보여주었다[76]. Kozuki 등[77]의 후향 연구에서도 비슷한 결과를 보여 비소세포폐암에서 사용되는 약제에는 반응을 보이지 않았다.

따라서 대세포신경내분비암의 경우에는 소세포암의 치료에 준해서 치료하는 것이 권고되기도 한다[78].

펩티드수용체 방사선택종 치료(peptide receptor radio-nuclide therapy, PRRT)

신경내분비종양에 소마토스타틴 수용체가 발현된다는 점에서 PRRT는 치료의 선택에 포함될 수 있을 것이다. Ott 등[79]이 처음으로 ^{90}Y -DOTATOC (DOTA-d-Phe(1)-Tyr(3)-octreotide)를 이용한 치료 결과를 발표하였고, 이후 ^{90}Y , ^{177}Lu 등이 방사선택종으로 사용된 임상연구들이 발표되었다. van Essen 등[80]은 SSTR2 양성인 신경내분비종양 환자를 대상으로 하여 ^{177}Lu -octreotide를 사용한 연구에 포함된 9명의 기관지 카르시노이드 환자에서 56% (9명)에서 부분관해, 1명에서 최소한의 반응, 2명에서 안정병변이 관찰되었다. PRRT의 임상연구 결과가 소수의 기관에 국한되어 있다는 제한점이 있으나 치료효과가 생존기간의 연장과 관련이 있다고 보고되고 있어[81-83] 수용체 발현이 높은 특정 환자에서 고려할 수 있는 치료의 선택으로 유럽 신경내분비종양회의 권고안에 포함되어 있다[22].

결론

소세포폐암을 제외한 신경내분비종양은 크게 유암종과 대세포신경내분비종양으로 분류할 수 있다. 유암종의 경우는 주

로 수술적 치료가 근간을 이루고 있으나 일부에서는 재발하거나 전이가 될 수 있으며, 이런 경우 증상의 조절과 질병 조절을 위한 적절한 치료를 선택하는 것이 중요하다. 대세포신경내분비종양의 경우 과거에 비해 진단기술이 발전하면서 유병률이 증가하였으나 아직도 진단에는 어려움이 있으며 또한 적절한 치료가 확립되지 않았다. 현재 진행 중인 연구를 비롯하여 신경내분비종양의 특성을 반영하여 예후를 향상시킬 수 있는 연구가 필요한 실정이다.

중심 단어: 전형적유암종; 비정형유암종; 폐암

REFERENCES

1. Travis W, Brambilla E, Burke AP, et al. WHO classification of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 7th ed. Lyon: IARC Press, 2015.
2. Travis W, Brambilla E, Muller-Hermelink H, et al. World Health Organization classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the lung, pleura, thymus and heart. 7th ed. Lyon: IARC Press, 2004.
3. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfetheriner MV, Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. Cancer 2008; 113:5-21.
4. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol 2010;21(Suppl 7):vii65- vii71.
5. Naalsund A, Rostad H, Strøm EH, Lund MB, Strand TE. Carcinoid lung tumors-incidence, treatment and outcomes: a population-based study. Eur J Cardiothorac Surg 2011;39: 565-569.
6. Soga J, Yakuwa Y. Bronchopulmonary carcinoids: an analysis of 1,875 reported cases with special reference to a comparison between typical carcinoids and atypical varieties. Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999;5:211-219.
7. Derks JL, Hendriks LE, Buikhuisen WA et al. Clinical features of large cell neuroendocrine carcinoma: a population-based overview. Eur Respir J 2015 Nov 5. [Epub ahead of print]
8. Patel MI, Cheng I, Gomez SL. US lung cancer trends by histologic type. Cancer 2015;121:1150-1152.
9. Hassan MM, Phan A, Li D, Dagohoy CG, Leary C, Yao JC. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: a U.S.-based case-control study. Int J Cancer 2008;123:867-873.
10. Beasley MB, Thunnissen FB, Brambilla E, et al. Pulmonary atypical carcinoid: predictors of survival in 106 cases. Hum Pathol 2000;31:1255-1265.
11. Froudarakis M, Fournel P, Burgard G, et al. Bronchial carcinoids. A review of 22 cases. Oncology 1996;53:153-158.
12. Fink G, Krelbaum T, Yellin A et al. Pulmonary carcinoid: presentation, diagnosis, and outcome in 142 cases in Israel

- and review of 640 cases from the literature. *Chest* 2001; 119:1647-1651.
13. Faggiano A, Ferolla P, Grimaldi F, et al. Natural history of gastro-entero-pancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. Data from a large prospective and retrospective Italian epidemiological study: the NET management study. *J Endocrinol Invest* 2012;35:817-823.
14. García-Yuste M, Matilla JM, Cueto A, et al. Typical and atypical carcinoid tumours: analysis of the experience of the Spanish multi-centric study of neuroendocrine tumours of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:192-197.
15. Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol* 1998;22:934-944.
16. Lim E, Yap YK, De Stavola BL, Nicholson AG, Goldstraw P. The impact of stage and cell type on the prognosis of pulmonary neuroendocrine tumors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:969-972.
17. Glazer ES, Tseng JF, Al-Refaie W, et al. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB (Oxford)* 2010;12:427-433.
18. Nussbaum DP, Speicher PJ, Gulack BC, et al. Defining the role of adjuvant chemotherapy after lobectomy for typical bronchopulmonary carcinoid tumors. *Ann Thorac Surg* 2015; 99:428-434.
19. Mackley HB, Videtic GM. Primary carcinoid tumors of the lung: a role for radiotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20:1537-1543; discussion 1544-1545, 1549.
20. Thomas CF Jr, Tazelaar HD, Jett JR. Typical and atypical pulmonary carcinoids : outcome in patients presenting with regional lymph node involvement. *Chest* 2001;119:1143-1150.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Small cell lung cancer [Internet]. Philadelphia (US): National Comprehensive Cancer Network, c2015. [cited 2015 Nov 20]. Available from http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
22. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Ann Oncol* 2015;26:1604-1620.
23. Veronesi G, Morandi U, Alloisio M, et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a retrospective analysis of 144 surgical cases. *Lung Cancer* 2006;53:111-115.
24. Grand B, Cazes A, Mordant P, et al. High grade neuroendocrine lung tumors: pathological characteristics, surgical management and prognostic implications. *Lung Cancer* 2013; 81:404-409.
25. Iyoda A, Hiroshima K, Toyozaki T, et al. Adjuvant chemotherapy for large cell carcinoma with neuroendocrine features. *Cancer* 2001;92:1108-1112.
26. Saji H, Tsuboi M, Matsubayashi J, et al. Clinical response of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to perioperative adjuvant chemotherapy. *Anticancer Drugs* 2010;21: 89-93.
27. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Postoperative recurrence and the role of adjuvant chemotherapy in patients with pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;138:446-453.
28. Sarkaria IS, Iyoda A, Roh MS et al. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in resected pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a single institution experience. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1180-1186; discussion 1186-1187.
29. Iyoda A, Hiroshima K, Moriya Y, et al. Prospective study of adjuvant chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1802-1807.
30. Kenmotsu H, Niho S, Ito T, et al. A pilot study of adjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin for completely resected high-grade pulmonary neuroendocrine carcinoma (large cell neuroendocrine carcinoma and small cell lung cancer). *Lung Cancer* 2014;84:254-258.
31. Eba J, Kenmotsu H, Tsuboi M, et al. A phase III trial comparing irinotecan and cisplatin with etoposide and cisplatin in adjuvant chemotherapy for completely resected pulmonary high-grade neuroendocrine carcinoma (JCOG1205/1206). *Jpn J Clin Oncol* 2014;44:379-382.
32. McCaughan BC, Martini N, Bains MS. Bronchial carcinoids. Review of 124 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;89:8-17.
33. Rekhtman N. Neuroendocrine tumors of the lung: an update. *Arch Pathol Lab Med* 2010;134:1628-1638.
34. Hörsch D, Schmid KW, Anlauf M, et al. Neuroendocrine tumors of the bronchopulmonary system (typical and atypical carcinoid tumors): current strategies in diagnosis and treatment. Conclusions of an expert meeting February 2011 in Weimar, Germany. *Oncol Res Treat* 2014;37:266-276.
35. Rubin J, Ajani J, Schirmer W, et al. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:600-606.
36. Ruszniewski P, Ish-Shalom S, Wymenga M, et al. Rapid and sustained relief from the symptoms of carcinoid syndrome: results from an open 6-month study of the 28-day prolonged-release formulation of lanreotide. *Neuroendocrinology* 2004; 80:244-251.
37. O'Toole D, Ducreux M, Bommelaer G, et al. Treatment of carcinoid syndrome: a prospective crossover evaluation of lanreotide versus octreotide in terms of efficacy, patient ac-

- ceptability, and tolerance. *Cancer* 2000;88:770-776..
38. Vinik A, Wolin EM, Audry H, Gomez-Panzani EL; ELECT Study Group. ELECT: A phase 3 study of efficacy and safety of lanreotide autogel/depot (LAN) treatment for carcinoid syndrome in patients with neuroendocrine tumors (NETs). *J Clin Oncol* 2014;32 suppl 3;268.
39. Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:657-666.
40. 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.
41. 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.
42. Martín-Richard M, Massuti B, Pineda E, et al. Antiproliferative effects of lanreotide autogel in patients with progressive, well-differentiated neuroendocrine tumours: a Spanish, multicentre, open-label, single arm phase II study. *BMC Cancer* 2013;13:427.
43. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-233.
44. Cives M, Kunz PL, Morse B, et al. Phase II clinical trial of pasireotide long-acting repeatable in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:1-9.
45. Öberg K, Hellman P, Ferolla P, Papotti M; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012;23 Suppl 7:vii120-vii123.
46. Moreno A, Akcakanat A, Munsell MF, Soni A, Yao JC, Meric-Bernstam F. Antitumor activity of rapamycin and octreotide as single agents or in combination in neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:257-266.
47. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
48. Lombard-Bohas C, Yao JC, Hobday T, et al. Impact of prior chemotherapy use on the efficacy of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: a subgroup analysis of the phase III RADIANT-3 trial. *Pancreas* 2015;44:181-189.
49. A service of the U.S. National Institutes of Health. Everolimus plus best supportive care vs placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors (GI or Lung Origin) (RADIANT-4) [Internet]. Bethesda (US): A service of the U.S. National Institutes of Health, c2015. [cited 2015 Nov 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524783?term=NCT01524783&rank=1>.
50. 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.
51. Fazio N, Granberg D, Grossman A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest* 2013;143:955-962.
52. Bajetta E, Catena L, Fazio N, et al. Everolimus in combination with octreotide long-acting repeatable in a first-line setting for patients with neuroendocrine tumors: an ITMO group study. *Cancer* 2014;120:2457-2463.
53. Chan JA, Ryan DP, Zhu AX, et al. Phase I study of pasireotide (SOM 230) and everolimus (RAD001) in advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:615-623.
54. A service of the U.S. National Institutes of Health. 3-arm trial to evaluate pasireotide LAR/everolimus alone/in combination in patients with lung/thymus NET - LUNA trial [Internet]. Bethesda (US): A service of the U.S. National Institutes of Health, c2015. [cited 2015 Nov 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01563354?term=pasireotide+everolimus&rank=4>.
55. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410.
56. Blumenthal GM, Cortazar P, Zhang JJ, et al. FDA approval summary: sunitinib for the treatment of progressive well-differentiated locally advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncologist* 2012;17:1108-1113.
57. Yao JC, Phan A, Hoff PM, et al. Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2008;26:1316-1323.
58. Hobday TJ, Qin R, Reidy-Lagunes D, et al. Multicenter phase II trial of temsirolimus and bevacizumab in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2015;33:1551-1556.
59. Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differ-

- entiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50:3107-3115.
60. Berruti A, Fazio N, Ferrero A, et al. Bevacizumab plus octreotide and metronomic capecitabine in patients with metastatic well-to-moderately differentiated neuroendocrine tumors: the XELBEVOCT study. *BMC Cancer* 2014;14:184.
61. Ducreux M, Dahan L, Smith D, et al. Bevacizumab combined with 5-FU/streptozocin in patients with progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine tumours (BETTER trial)--a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer* 2014;50:3098-3106.
62. Castellano D, Capdevila J, Sastre J, et al. Sorafenib and bevacizumab combination targeted therapy in advanced neuroendocrine tumour: a phase II study of Spanish neuroendocrine tumour group (GETNE0801). *Eur J Cancer* 2013;49:3780-3787.
63. Chan JA, Stuart K, Earle CC, et al. Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2012;30:2963-2968.
64. Koumariou A, Antoniou S, Kanakis G, et al. Combination treatment with metronomic temozolomide, bevacizumab and long-acting octreotide for malignant neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer* 2012;19:L1-L4.
65. Moertel CG, Hanley JA. Combination chemotherapy trials in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Cancer Clin Trials* 1979;2:327-334.
66. Engstrom PF, Lavin PT, Moertel CG, Folsch E, Douglass HO Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor. *J Clin Oncol* 1984;2:1255-1259.
67. Dahan L, Bonnetain F, Rougier P, et al. Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC-FFCD 9710. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1351-1361.
68. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, et al. Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J Clin Oncol* 2005;23:4897-4904.
69. Crona J, Fanola I, Lindholm DP, et al. Effect of temozolomide in patients with metastatic bronchial carcinoids. *Neuroendocrinology* 2013;98:151-155.
70. 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.
71. 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.
72. Abbasi S, Kashashna A, Albaba H. Efficacy of capecitabine and temozolomide combination in well-differentiated neuroendocrine tumors: Jordan experience. *Pancreas* 2014;43:1303-1305.
73. Kulke MH, Stuart K, Enzinger PC, et al. Phase II study of temozolomide and thalidomide in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2006;24:401-406.
74. Rieber J, Schmitt J, Warth A, et al. Outcome and prognostic factors of multimodal therapy for pulmonary large-cell neuroendocrine carcinomas. *Eur J Med Res* 2015;20:64.
75. Le Treut J, Sault MC, Lena H, et al. Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol* 2013;24:1548-1552.
76. Sun JM, Ahn MJ, Ahn JS, et al. Chemotherapy for pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma: similar to that for small cell lung cancer or non-small cell lung cancer? *Lung Cancer* 2012;77:365-370.
77. Kozuki T, Fujimoto N, Ueoka H, et al. Complexity in the treatment of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2005;131:147-151.
78. Glisson BS, Moran CA. Large-cell neuroendocrine carcinoma: controversies in diagnosis and treatment. *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:1122-1129.
79. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
80. van Essen M, Krenning EP, Bakker WH, de Herder WW, van Aken MO, Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-octreotate in patients with foregut carcinoid tumours of bronchial, gastric and thymic origin. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:1219-1227.
81. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, Haldemann A, Mueller-Brand J. The clinical value of [⁹⁰Y-DOTA]-D-Phe1-Tyr3-octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC) in the treatment of neuroendocrine tumours: a clinical phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:941-945.
82. 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.
83. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [¹⁷⁷Lu-DOTA 0,Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.