

진행성 췌장 신경내분비종양의 최적 치료

가천대학교 의과대학 내과학교실

김연석 · 조재희

Optimal Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumor

Yeon Suk Kim, Jae Hee Cho

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

Pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs) are diverse diseases with different prognosis. Among available various therapeutic options, curative resection should be considered for localized tumors and in some selected cases of metastatic disease. Somatostatin analogs are used to control hormonal symptoms and also effective to inhibit the tumor progression in specific settings. The molecular targeted agents such as sunitinib and everolimus are efficacious treatments for metastatic WHO grade 1/2 pNETs. Chemotherapy is generally used in highly symptomatic and rapidly growing pNETs such as WHO grade 3. In addition, local ablative therapy should be considered in patients with hepatic predominant unresectable metastatic pNETs, and peptide receptor radionucleotide therapy, which is unavailable in Korea, could be considered after failure of initial medical therapy. The most important of all is a multidisciplinary approach to pNETs. This is essential to optimal management of pNETs regarding the diverse disease nature

Korean J Pancreas Biliary Tract 2016;21(3):128-137

Keywords: Pancreas neuroendocrine tumor, Treatment, Prognosis

Received Jun. 16, 2016
Revised Jun. 22, 2016
Accepted Jun. 24, 2016

Corresponding author: Jae Hee Cho

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, 21 Namdong-daero 774 beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel. +82-32-460-2187 Fax. +82-32-460-3408
E-mail; jhcho9328@gmail.com

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2016 by The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract

서론

소화기계 신경내분비종양(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor)은 위장관계 및 췌장의 다양한 신경내분비 세포에서 기인하는 종양으로 최근 진단 기술의 발전과 보편화로 발견 빈도가 증가하고 있다. 신경내분비종양의 기본적인 치료법은 고식적인 수술적 절제 방법이나,¹⁻⁴ 수술 불가능(unresectable)한 진행성(advanced) 또는 전이성 신경내분비종양의 경우는 항암화학요법 및 분자표적치료가 증상 완화 및 생존 기간 연장에 도움이 된다. 본고에서는 췌장 신경내분비종양에서 사용되고 있는 여러 가지 치료 방법에 대한 소개 및 국내 적용시 제한점에 대하여 기술하고자 한다.

본론

췌장에서 기인한 신경내분비종양은 다양한 췌장 호르몬을 분비하여 특징적인 증상을 유발할 수 있다. 국내 자료는 제한적이거나 미국 National Cancer Data Base의 1985년부터 2004년까지 전이성 췌장 신경내분비종양 자료에 의하면, 3851명을 대상으로 한 분석에서 39%의 비교적 높은 5년 생존율을 보고하여⁵ 근치적 수술과 이에 추가한 보조(adjuvant)치료의 필요성을 강조하였다.⁶ 일반적으로 전이성 신경내분비종양은 적극적인 근치적 절제를 통해 삶의 질 및 생존 기간의 향상을 기대할 수 있고, 이에 추가하여 다양한 항암화학요법 및 분자표적치료제를 사용할 수 있다.

췌장 신경내분비종양은 호르몬 분비를 통해 증상이 발현되는 경우가 흔하기 때문에, 기능성(functional)과 비기능성(nonfunctional)으로 나누고, 세포 분화도를 기준으로 grade를 분류한다. 2010년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 10개의 고배율시야 당 세포분열수(mitoses)와 Ki-67 세포증식지수(proliferation index)를 통해 소화기계 신경내분비종양을 재분류하였다. Grade 1/2 신경내분비종양은 세포분열수 및 Ki-67 세포증식지수가 20개, 20% 이하로 2004년 제정된 WHO 분류의 고분화(well differentiated) 신경내분비종양에 해당한다(Table 1). Grade 1/2 췌장 신경내분비종양은 선암(adenocarcinoma)과 비교하여 상대적으로 세포증식과 성장이 늦어서 고식적인 항암화학요법으로 충분한 세포 독성 효과를 보이지 못하여, 일관된 치료 효과를 기대하기 어렵고, 부작용의 빈도가 높아진다.⁷ 그렇기 때문에 비록 수술적 완전 절제가 불가능한 grade 1/2 신경내분비종양의 다발성 전이도 다양한 국소치료법을 병행하여 치료를 시행한다. 그러나 grade 3 신경내분비종양은 기존의 저분화 소세포암의 범주에 속하는 진행이 빠른 종양이기 때문에 항암화학요법을

근간으로 치료하고, 때에 따라서는 방사선 치료 등의 다양한 치료 방법을 추가할 수 있다.

췌장 신경내분비종양의 예후 예측 및 치료 계획 수립을 위해서는 상기 기술한 WHO grade에 추가하여 TNM 병기 분류 체계를 이용한다. 현재 주로 사용되고 있는 TNM 병기는 American Joint Committee on Cancer (AJCC)와 European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 병기로, AJCC 7판 병기는 췌장암의 병기 시스템과 동일하고 stage I은 췌장에 국한된 종양, stage III는 수술불가능한 국소진행성종양으로 정의된다. ENETS 병기는 AJCC 7판 병기와 약간의 차이점이 있는데, stage I은 종양의 크기가 2 cm 이하인 경우이고, stage III은 절제 가능 종양 일부 및 국소진행성 종양이 모두 포함된다(Table 2). 이러한 다양한 TNM 병기 시스템과 grade 시스템은 예후 예측과 치료 방법 결정에 가장 중요한 변수들이지만, 현재까지도 추천되는 일관된 기준이 없기 때문에, 실제 임상 진료 및 연구에 제한점으로 작용한다. 저자 등은 국내 15개 기관의 153명 췌장 신경내분비종양 환자를 대상으로 후향적 연구를 진행하여 한국인에서 WHO 2010 grade와 AJCC/ENETS

Table 1. WHO nomenclature and classification for neuroendocrine tumors

WHO 2010 classification	Grade	Mitoses/10 HPF	Ki-67 index
Neuroendocrine tumor, Grade 1	Low grade (G1)	<2	≤2%
Neuroendocrine tumor, Grade 2	Intermediate grade (G2)	2-20	3-20%
Neuroendocrine carcinoma, Grade 3, small cell	High grade (G3)	>20	>20%
Neuroendocrine carcinoma, Grade 3, large cell	High grade (G3)	>20	>20%

HPF, high power field.

Table 2. The AJCC (7th ed.) and the ENETS Staging Classifications for pNETs

AJCC staging classification		ENETS staging classification	
T1	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm	T1	Tumor limited to the pancreas, ≤2 cm
T2	Tumor limited to the pancreas, >2 cm	T2	Tumor limited to the pancreas, 2-4 cm
T3	Tumor extends beyond the pancreas but without involving the celiac axis or SMA	T3	Tumor limited to the pancreas, >4 cm or invading duodenum or CBD
T4	Tumor involves the celiac axis or SMA	T4	Tumor invades adjacent structures
N0	No regional lymph node metastasis	N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis	N1	Regional lymph node metastasis
M0	No distant metastasis	M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis	M1	Distant metastasis
Stage IA	T1, N0, M0	Stage I	T1, N0, M0
Stage IB	T2, N0, M0	Stage IIA	T2, N0, M0
Stage IIA	T3, N0, M0	Stage IIB	T3, N0, M0
Stage IIB	T1-3, N1, M0	Stage IIIA	T4, N0, M0
Stage III	T4, any N, M0	Stage IIIB	Any T, N1, M0
Stage IV	Any T, any N, M1	Stage IV	Any T, any N, M1

AJCC, American Joint Committee on Cancer; ENETS, European Neuroendocrine Tumors; SMA, superior mesenteric artery; CBD, common bile duct.

병기가 모두 의미 있는 예후인자임을 증명하였고, 무진행 생존 기간(progression free survival, PFS)은 WHO 2010 grade 보다 TNM 병기가 더 잘 반영함을 확인하였다.⁸

췌장 신경내분비종양의 치료

췌장 신경내분비종양의 가장 중요한 치료 원칙은 근치적 절제술이다. 전이성 췌장 신경내분비종양 또는 반복적 재발이 있는 경우도 가능하다면 원발 병소에 추가하여 전이 병소의 절제가 추천된다. 그러나 전이성 신경내분비종양 대부분은 수술적 절제가 어려운 경우가 많기 때문에 추가적인 치료로 약물치료, 혈관 색전술, 동위원소치료 등의 치료법이 사용된다. 또한 신경내분비종양의 WHO grade는 추가 치료 방법을 결정하는 중요 기준이기 때문에 췌장 신경내분비종양의 치료는 grade 1/2와 grade 3로 나누어 접근이 필요하다. 췌장 호르몬 관련 증상이 있는 기능성 췌장 신경내분비종양은 수술 전 증상에 대한 전처치 치료가 필요하고, 소마토스타틴 유도체를 사용하는 경우는 담석 위험도를 낮추기 위해 담낭절제술(cholecystectomy)을 예방적으로 시행할 수 있다.

Grade 1/2 췌장 신경내분비종양

1. 국소성, 절제가능 췌장 신경내분비종양

상기 기술한 바와 같이 가장 이상적인 치료는 근치적 완전 절제이지만, 호르몬 과분비로 인한 증상은 수술 전 충분히 조절되어야 하고, 각각 분비되는 호르몬에 따라 필요한 치료에 차이가 있다. 인슐린종(insulinoma), 일부 가스트린종(gastrinoma) 그리고 크기가 2 cm 미만의 작은 병변을 제외하고는 췌장 신경내분비종양은 상당히 높은 악성화 경향이 있기 때문에, 수술시 주변 림프절절제를 포함한 광범위한 절제술이 필요하다.⁴

1) 기능성 신경내분비종양(functional neuroendocrine tumor)

- 가스트린종: 췌장의 기능성 신경내분비종양 중 인슐린종 다음으로 빈도가 높은 종양이다. 진단 당시 크기가 2 cm 이상인 경우가 흔하고 약 70%에서 악성의 경과를 보이고 다발성인 경우가 많다. 혈청 가스트린 상승에 따른 위산 분비를 줄여야 하며, proton pump inhibitor (PPI) 또는 H2 길항제를 사용한다. 단순 종양절제술과 주위 림프절절제술이 치료의 일차 선택이지만, 크기가 큰 경우 췌십이지장절제술로 치료한다.

산발적 가스트린종의 50%는 십이지장에서 발생하고, 점막하 종양으로 관찰된다. 5 mm 미만의 십이지장 가스트린종은 단순종양절제술이 가능하지만, 그 이상의 경우 주변 림프선전이가 60-80%로 보고되어 주위 림프선절제술이 필요하다.

- 인슐린종: 일반적으로 인슐린종은 1 cm 미만으로 크기가 작으며, 90% 이상에서 양성 종양이며, 피낭(encapsulation)이 잘 형성되어 있어 단순종양절제술(enucleation) 및 복강경하 제거 수술을 시도할 수 있다. 그러나 병변의 위치 및 크기에 따라 원위부 췌장절제술 또는 췌두십이지장절제술이 필요한 경우가 있으며, 전이성 병변 등으로 수술이 제한적인 경우 증상 완화 및 혈당 안정화를 위해 인슐린 분비 억제제인 diazoxide, dilantin 등이나 베타세포를 파괴하는 streptozocin, 5-FU, doxorubicin 및 somatostatin analog를 사용할 수 있다.

- 글루카곤종(glucagonoma): 대개 진단 당시 4 cm 이상의 크기로 췌장 원위부에 발견되는 경우가 많고 약 50%에서 간전이가 동반된다. 혈당을 안정화하는 것이 필요하며, 종양의 근치적 절제가 필요하다. 혈전 생성의 위험이 크기 때문에 수술 전 항응고치료가 필요하다.

- VIP종(VIPoma): Vasoactive intestinal peptide (VIP)의 과다 분비로 인해 다량의 설사, 탈수, 저칼륨증, 저산증의 상태로 발현된다. 종양의 90%는 췌장에서 발생하고 10%는 자율신경계에서 발생한다. 치료는 마찬가지로 종양절제가 원칙이며 전이가 있어도 가능한 원발부 종양을 제거한다. 수술 전후로 전해질(K^+ , Mg^{++} , HCO_3^-) 균형 및 수액치료가 필요하다.

2) 비기능성(nonfunctioning) 신경내분비종양

비기능성 췌장 신경내분비종양은 전체 췌장 신경내분비종양의 약 30-50%를 차지하고 최근 영상 진단의 발달로 발견이 많아지고 있다. 췌장암과 비교해 예후가 좋으며 간전이 등의 원격전이가 있는 경우에도 가능한 원발 병소를 제거해 환자의 생존 기간을 연장할 수 있고, 수술 후 5년 생존율이 65%로 보고된다.⁹⁻¹¹ 수술이 불가능한 경우 streptozocin이나 doxorubicin을 추가하면 60% 이상의 반응을 보이기도 한다.

2. 재발성, 절제불가능 및 전이성 신경내분비종양

1) 소마토스타틴 유도체(somatostatin analog)

Octreotide, lanreotide, 등의 소마토스타틴 유도체는 호르몬 분비를 억제하기 위한 치료 방법으로 기능성 신경내분비종양의 호르몬 연관 증상을 조절하기 위해서 사용된다. 소마토스

타틴은 14개의 아미노산 펩타이드로 구성되고, 여러 호르몬 분비를 억제하기 때문에 카르시노이드 증후군, VIP종, 글루카곤종 등의 증상 조절에 사용된다. 그러나 인슐린종 및 가스 트린종은 소마토스타틴 유도체의 효과가 기존의 diazoxide 및 PPI 치료에 비해 우월하지 않고, 특히 인슐린종에서는 insulin counterpart hormone도 같이 억제하고 저혈당증이 악화될 수 있기 때문에 이차 치료 이상의 방법으로 주의하여 사용되어야 한다. 흥미로운 점은 일반적으로 증상 조절에 유용한 소마토스타틴 유도체가 항종양 효과를 보인다는 점이다. CLARINET 연구에서 lanreotide는 204명의 비기능성 소화관 및 췌장 신경내분비종양 환자에서, 위약군과 비교하여 의미 있는 PFS (not reached vs. 18 months; HR 0.47, 95% CI 0.30-0.73) 연장을 보고했다.¹² 또 다른 소마토스타틴 유도체인 octreotide는 췌장신경내분비종양에서 아직 효과가 증명되지는 못했지만, 전이성 위장관 신경내분비종양에서 30 mg을 매달 1주한 경우 종양의 진행을 약 8개월 지연시킬 수 있음이 확인되었다.¹³ 아직까지 소마토스타틴 유도체는 기존 항암화학요법과 분자표적치료와 비교해 우수성이 검증되지 못하였고 병용요법에 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 절제불가능하고 분화가 좋은 국소진행성 또는 전이성 위, 장, 췌장계 신경내분비종양에서 1차 이상의 고식적 치료 목적으로 보험 급여를 받아, 향후 한국인을 대상으로 한 추가적인 흥미로운 연구 결과가 기대된다. 또한 octreotide는 신경내분비종양의 증상 경감 또는 중간 환자 기원의 진행성 신경내분비종양의 치료제로 국내 보험 적용이 가능하기 때문에, 아직은 무증상의 진행성 췌장 신경내분비종양에 대한 치료제로 사용이 제한되지만, 추가적인 연구를 통한 적응증 확대를 기대한다.

2) 분자표적치료(molecular targeted therapy)

신경내분비종양에서 세포독성 항암화학요법은 분화도가 좋은 종양의 경우 불충분한 효과가 관찰되고 부작용의 발현이 높아지기 때문에, 표적 항암제가 새로운 치료 방법으로 각광받고 있다. 소화기계 신경내분비종양은 vascular endothelial growth factor (VEGF), basic fibroblast growth factor (bFGF), transforming growth factor (TGF)- α/β , platelet-derived growth factor (PDGF), insulin-like growth factor (IGF)-1 등의 여러 성장 인자와 PDGF receptor (PDGFR),

IGF-1 receptor (IGF-1R), epidermal growth factor receptor (EGFR), stem cell factor receptor (KIT) 등의 다양한 수용체가 발현되며, 이러한 각각의 신호전달 체계 차단을 통한 치료제 개발이 진행되고 있다(Table 3). 더욱이 최근의 다양한 DNA microarray를 이용한 분자생물학적 연구는 소화관 신경내분비종양과 췌장 신경내분비종양이 유전자 발현 양상에 현저한 차이를 보임을 규명하였는데, 이는 소화관 및 췌장 신경내분비종양 각각에서 항암제가 서로 다른 반응을 보이는 이론적 근거가 될 수 있으며, 향후 새로운 표적치료제 개발 및 선택에 이들 분자생물학적 특성에 근거한 접근이 필요함을 시사한다.

- Tyrosine kinase 억제제

Imatinib (Gleevec[®])은 Bcr-Abl, PDGFR- α/β , KIT 등의 tyrosine kinase를 억제하는 약물로 만성 골수성 백혈병 및 위장관 기질 종양(gastrointestinal stromal tumor)에서 효과적인 약제로 널리 사용되고 있다. 신경내분비종양에서는 전임상 실험에서 세포 성장을 지연시켜 치료제로서의 가능성을 보였으나, 이후 임상 실험에서 효과적인 결과를 보이지 못했다. Gefitinib (Iressa[®])은 EGFR을 대상으로 하는 tyrosine kinase inhibitor로 폐암에서 사용되는 약제이다. 전임상 시험에서 신경내분비종양 세포의 성장을 억제하였으나 임상 시험에서 효과적인 종양의 감소는 없었다.¹⁴ Sorafenib (Nexavar[®])은 multi-targeted tyrosine kinase inhibitor로 주로 진행성 간암 및 신장암에 유용한 약제이다. VEGFR-2, FMS-like tyrosine kinase-3 (FLT3), PDGFR, FGFR1의 tyrosine kinase를 억제하며, 이를 이용한 sorafenib (400 mg 경구 일일 2회 요법) 2상 연구에서 효과적인 사용이 기대되었으나, 간암 및 신장암과 달리 소화기계 신경내분비종양은 grade 3,4의 복통(18%), 피부발적(18%), 수족구 증후군(11%), 오심(8%), 설사(7%) 등의 많은 독성 부작용이 보고되어 임상적 적용에 제한이 있다. Sunitinib (Sutent[®])은 multi-targeted tyrosine kinase inhibitor로 최근 주로 신장암에서 사용되고 있는 약제이다. VEGFR-1,2,3 및 PDGFR- α/β 등의 angiogenesis와 연관된 다양한 tyrosine kinase와 c-kit 등을 억제하여, 종양에 대한 치료 효과를 보인다. 최근 초기 종료된 grade 1/2 진행성 췌장신경내분비종양 171명을 대상으로 한 3상 연구에서 37.5 mg sunitinib 사용군은 PFS의 중앙값이 11.4개월로 위약(placebo)군의 5.5개월에 비해 의미 있는 연장이 관찰되었고, 객관적인 반응률도 10%로 위약군의 0%와 현저한 차이가 확인되었다.¹⁵ 부작용은 grade 3, 4의 호중구 감소증 (neutropenia; 12% vs. 0%), 고혈압(10% vs. 1%), 수족구 증후

Table 3. Molecular targeted therapies in pancreatic neuroendocrine tumors

Agent	Molecular target	Patients	Tumor	Response (%)	TTP or PFS (m)	Year
Sunitinib	VEGFR-1, -2, -3; PDGFR- α , - β ; c-KIT; RET; CSF-1R; FLT3	66 171	Pancreatic NET Pancreatic NET	17 10 vs. 0	8 (TTP) 11.4 (PFS) vs. 5.5	2008 ⁵¹ 2011 ¹⁵
Gefitinib	EGFR	31	Pancreatic NET	6 (2/31)		2006 ¹⁴
Sorafenib	VEGFR-2; PDGFR; FLT3; FGFR-1; raf	42	Pancreatic NET	11	11.9	2007 ⁵²
Pazopanib + octreotide depot	VEGFR-1, -2, -3; PDGFR- α ; c-KIT	51	Advanced NET 32 pNET	22	14.4	2015 ⁵³
Everolimus	mTOR	115 410	Pancreatic NET Pancreatic NET	8 5 vs. 2	9.3 11 (PFS) vs. 4.6	2009 ⁵⁴ 2011 ¹⁷
Everolimus + octreotide	mTOR	30	Pancreatic NET	27	12.5	2008 ⁵⁵
Temisrolimus	mTOR	15	Pancreatic NET	7		2006 ¹⁸

VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; PDGFR, platelet-derived growth factor receptor; RET, rearranged during transfection or glial cell-line derived neurotrophic factor; CSF, colony-stimulating factor receptor; FLT-3, FMS-like tyrosine kinase-3; EGFR, epidermal growth factor receptor; FGFR, fibroblast growth factor receptor; mTOR, mammalian target of rapamycin; NET, neuroendocrine tumor; TTP, time to progression; PFS, progression free survival.

근(hand-foot syndrome; 6% vs. 0%)으로 알려져 있다.¹⁵

- VEGF 수용체에 대한 단일 클론 항체

신경내분비종양은 혈관 형성이 많으며, VEGF 및 VEGF 수용체의 과발현이 관찰된다. VEGF receptor subtype 1, 2가 대다수의 소화기계 신경내분비종양에서 발현되고 VEGF와 수용체간의 결합이 신경내분비종양 발생과 연관되어, 신경내분비종양 치료를 위해 단일 클론 항체를 이용한 VEGF 신호전달 체계 차단이 시도되었다. VEGF에 대한 humanized monoclonal antibody인 bevacizumab을 사용해 여러 연구가 진행되었으며, 소마토스타틴 유도체 치료를 병행하고 있는 44명 전이성 또는 진행성 소화관 신경내분비종양 환자에서 bevacizumab은 pegylated Interferon α -2b보다 높은 반응률(18% vs. 0%)을 보였다.¹⁶ 그러나 bevacizumab은 단백뇨, 고혈압, 소화관 천공, 혈전증 등의 심각한 부작용 가능성이 있기 때문에, 이에 대한 추가적인 연구가 필수적이다. 현재 Southwest Oncology Group (SWOG)에서는 진행성 소화관 신경내분비종양에서 bevacizumab과 interferon 치료를 비교하는 3상 무작위 배정 연구(NCT00569127)를 진행하고 있어 귀추가 주목된다.

- mTOR 억제 물질

Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)은 threonine kinase로 VEGF, IGF 등의 신호전달 체계 및 HIF (hypoxia inducible factor)의 조절을 통해 angiogenesis와 연관된다. mTOR가 활성화되면, ribosomal protein S6 kinase (S6K1) 및 eukaryotic initiation factor-binding protein (4E-BP1)가 활성화되고, 특징적인 growth, proliferation, angiogenesis와 연관되는 단백질의 생성이 증가하여, 종양의 성장 및 전이가 발생하게 된다. Everolimus (RAD001, Afinitor[®])는 FK-506 binding protein-12와 결합하여 mTOR complex1 (mTORC1)를 억제하며, 이는 S6K1과 4E-BP1의 인산화를 억제하여, 상기 기술한 단백질 생성을 억제하게 된다. 또한 세포내 영양소의 uptake를 감소시켜, 세포 성장 및 분열을 줄일 수 있게 된다. Everolimus는 초기에는 면역 억제제로 개발되었으나, 신장암에서 항암치료 효과가 입증되었으며 최근 신경내분비종양의 치료에 사용되고 있다. Grade 1/2 진행성 췌장 신경내분비종양 410명을 대상으로 진행된 RADIANT-3 연구에서 everolimus (10 mg, 1일 일회 경구 투약 요법)의 PFS 중앙값은 11개월로 위약군의 4.6개월과 비교해 의미 있는 연장이 확인되었다.¹⁷ 또한 grade 3, 4의 부작용은 빈혈(6% vs. 0%), 고혈당(5% vs. 2%)과 같은 정도의 증상만 관찰되어 표적 치료제로

그 효과가 입증되었다. 그 외 정맥 주사 형태의 mTOR 억제제인 temsirolimus (Torisel)는 진행성 신경내분비종양 37명을 대상으로 한 2상 연구가 진행되었으며, 약 6% 반응률이 보고되었다.¹⁸

3) 항암화학요법

진행성 췌장 신경내분비종양은 5FU, streptozocin, doxorubicin, etoposide, dacarbazine (DTIC) 등의 고식적인 약제 및 taxane, topotecan, gemcitabine 등을 사용할 수 있으나 충분한 효과를 기대하기 어렵다. Streptozocin, cholorozotocin 그리고 paclitaxel 항암제 단독요법은 전이성 종양의 경우 약 8-36% 방사선학적 반응률 및 18개월의 중앙생존값을 보인다.¹⁹⁻²¹ 기능성 췌장 신경내분비종양은 분비되는 호르몬의 종류에 따라 항암제 반응도 다양한데 dacarbazine은 글루카곤종에 효과적이고, streptozocin은 VIP종과 인슐린종에 보다 효과적이다. Dacarbazine은 소화관 및 췌장 신경내분비종양 모두에서 사용할 수 있는 약제로 전이성 췌장 신경내분비종양에서 33%의 방사선학적 반응률을 보이나, 약 90%의 환자에서 오심 및 구토가 발생하고 드물게 치명적인 골수 억제가 발생할 수 있어 주의가 필요하다. Streptozocin은 췌장 도세포(islet cell)에 세포 사멸 효과를 일으켜 주로 췌장 신경내분비종양의 치료제로 사용되는 약제이나, 국내에서는 희귀의약품으로 분류되어 사용에 제한이 있다. Sterptozocin은 대부분의 환자에서 오심, 구토가 발생하고, 약 40-50%의 환자는 단백뇨, 신여과율 감소 및 투석이 필요한 경우도 발생하기 때문에 사용에 특히 주의가 필요하다. 경구 항암제인 temozolomide는 dacarbazine의 독성을 줄여 개발한 경구용 알킬화(alkylating) 항암제로 재발된 다형성 교와종(glioblastoma multiforme) 또는 미분화 성상세포종(anaplastic astrocytoma) 등의 뇌종양에서 주로 사용되는 약제이다. 최근 전이성 소화기계 신경내분비종양 치료제로 연구되고 있으며, 3상 연구 결과는 발표되지 않았지만 2상 연구에서 12명의 췌장 신경내분비암종 환자 중 9명(67%; 1 partial response, 8 stable disease)에서 방사선학적 안정 상태(stable disease)를 유지하여, 새로운 치료제로 기대를 모으고 있다.²²

다제 항암화학요법(combination chemotherapy)은 streptozocin 병합요법이 근간을 이루고, 초기 streptozocin/5FU 및 streptozocin/doxorubicin 병합 요법은 좋은 효과를 보고하였지만, 현대적인 방사선적 반응 기준(radiologic response criteria)을 통해 재평가시 실제 반응률은 10% 미만으로 저조하다.¹⁹ 근

래 삼제요법이 시도되고 있고 streptozocin/doxorubicin/5FU, streptozocin/cisplatin/5FU 병합요법은 39% 반응률, 37개월의 중앙생존기간 및 38% 반응률, 31.5개월의 중앙생존기간을 보였다.^{23,24} 또한 항암제 부작용 감소를 위해 temozolomide 근간의 병합요법이 시도되고 있고, temozolomide/thalidomide 치료요법은 11명의 전이성 췌장신경내분비종양에서 45% 반응률을 보이고, 26개월의 추적 관찰 기간 중 단 4명에서 진행된 소견을 보였다.²⁵ Temozolomide/capecitabine 병합요법은 30명의 전이성 췌장 신경내분비암종 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 70% 반응률 및 92% 2년 생존률, 적은 부작용을 보고하였다(Table 4).²⁶ 최근에는 temozolomide와 everolimus, bevacizumab 등의 분자표적치료제를 병용하는 연구도 진행되고 있어, 추후 3상 연구를 통한 치료 효과 검증이 필요하다.^{27,28} 국내에서도 고식적인 항암화학요법 이외에 사전신청요법으로 전이성 췌장 신경내분비암에서 temozolomide/capecitabine 항암화학요법을 사용할 수 있다.

4) 인터페론 치료

인터페론 알파는 호르몬 분비를 억제하기 위한 치료 방법으로, 기존 연구에서 호르몬 과분비를 약 반수에서 줄이고, 20-40%에서 종양을 안정화 시키고, 약 15%에서 종양 감소를 유발한다.²⁹⁻³⁷ 인터페론 치료는 기존의 고식적인 약물 치료와 병용하여 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 기대되고 있으나, 객관적인 신경내분비종양의 퇴행 및 생존 기간의 연장이 증명되지 않았기 때문에, 추가적인 연구가 필요하다. 현재 국내에서는 신경내분비종양의 증상 경감 또는 중간 차장 기원의 진행성 신경내분비종양의 치료제로 보험 승인을 받았지만, 무증상의 진행성 췌장 신경내분비종양에 대한 치료제로 사용은 어렵기 때문에, 추가적인 연구를 통해 적응증을 확대할 필요가 있다.

5) 국소치료 및 동위원소 방사선표적치료

근치적 절제가 불가능한 신경내분비종양에서도 전이 병소 절제술, 간이식 등의 적극적 치료는 장기간의 증상 조절, 삶의 질 향상 및 생존기간의 연장을 보인다. 이런 이유로 췌장 신경내분비종양은 일차적으로 수술 가능성 확인이 우선시 되고, 절제가 불가능한 환자의 경우 간동맥 색전술, 고주파 소작 치료(radiofrequency ablation) 및 냉동치료 등의 국소 치료법을 시도해 볼 수 있다. 최근에는 방사선 활성 동위원소(⁹⁰Y: yttrium-90)를 tagging한 microsphere를 이용한 간동맥 색전술 방법 및 radiolabelled somatostatin analog를 이용

Table 4. Selected trials of systemic chemotherapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumor

Regimen	Patient	Response (%)	OS (m)	PFS (m)	Year
Cholorozotocin	33	30 *	18	17	1992 ¹⁹
vs. 5FU + streptozocin	33	45 *	16.8	14	
vs. Doxorubicin + streptozocin	36	69 *	26.4	18	
Doxorubicin + streptozocin (retrospective)	16	6	NR	NR	1999 ⁵⁶
Doxorubicin + streptozocin + 5FU (retrospective)	84	39	37	18	2004 ²³
5FU + Cisplatin + streptozocin (retrospective)	47	38	31.5	NR	2010 ²⁴
Dacarbazine (DTIC)	50	34	19.3	NR	2001 ⁵⁷
Temozolomide + thalidomide	11	45	NR	NR	2006 ²⁵
Temozolomide + bevacizumab	15	33	41.7	14.3	2012 ²⁷
Temozolomide + everolimus	40	40	NR	15.4	2013 ²⁸
Temozolomide (retrospective)	12	8	NR	NR	2007 ²²
Temozolomide + capecitabine (retrospective)	30	70	NR	18	2011 ²⁶

OS, overall survival; PFS, progression free survival; NR, not reported.

*Combined biochemical and radiologic response rate.

한 방사선표적치료(targeted radiotherapy) 등이 소개되어 사용되고 있다. 기존의 보고에서 효과적인 고에너지 beta particle emitter인 yttrium-90 labelled somatostatin analog (⁹⁰Y-DOTA, Tyr³-octreotide)는 16-55%의 tumor response를 보이고,³⁸⁻⁴¹ 저에너지 beta particle emitter인 lutetium-177 labelled somatostatin analog (¹⁷⁷Lu-Octreotate)는 약 30%의 tumor response를 보고하고 있다.⁴² 그러나 이러한 동위원소 방사선표적치료는 탈모, 혈액학적 독성, 신장 기능 저하, 간 독성의 부작용 가능성이 있고, 국내에서 유일하게 사용 가능한 catecholamine 유사 복합체 ¹³¹I-MIBG의 경우는 방사선허적 또는 생화학적 반응 및 생존율의 향상이 없는 것으로 알려져 있다.^{43,44}

Grade 3 췌장 신경내분비암종(neuroendocrine carcinoma, grade 3)

소화기계 신경내분비암종은 2010년 WHO 분류 grade 3에 해당하며, 기존 분류의 저분화 암(poorly differentiated tumor)의 단계에 해당한다. 증상 조절과 병행하여, 폐소세포암(small cell lung cancer)과 유사하게 치료를 시행하며, 절제가 가능한 경우 수술적 절제술 및 항암화학요법 또는 방사선허치료를 상황에 따라 적용하고, 국소 절제가 불가능한 경우는 방사선허치료 및 항암화학요법을 시행한다.⁷ 일반적으로 흔히 사용하는 etoposide/cisplatin 병합치료는 18명의 미분화(anaplastic) 신경세포종양에서 67% 반응을 나타냈으며, 빠른 진행

을 보이는 신경세포종양 및 저분화 소세포암 36명을 대상으로 한 연구에서 36% 반응률, 19개월의 중앙생존기간이 보고되었다.^{45,46} Mirty 등⁴⁷은 53명 췌장 신경내분비종양 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 고분화 신경내분비종양의 9.4%, 저분화 암의 41.5%가 항암치료에 반응하고, 중앙생존기간은 9.2개월임을 보고하였다. 세포 분화도가 좋은 grade 1/2 신경내분비종양은 etoposide/cisplatin 병합요법에 낮은 반응률을 보이지만, grade 3에 해당하는 분화도가 나쁜 종양은 상대적으로 높은 초치료 반응률(40-67%)을 보인다. 또한 Sorbye 등⁴⁸은 Ki-67 세포증식지수가 20-55%인 경우, 55% 이상인 경우보다 etoposide/cisplatin 병합치료에 반응률이 떨어짐을 증명하여, grade 3 췌장 신경내분비암종에서 Ki-67 세포증식지수를 기반으로 하는 치료적 접근의 필요성을 제시하였다. 그 외에도 Bajetta 등⁴⁹은 소마토스타틴(somatostatin)에 반응하지 않고 진행된 고분화 신경내분비종양 27예와 저분화 종양 13예(소화기계 신경내분비종양 30예, 폐 신경내분비종양 10예)에서 oxalipatin/capecitabine 병합요법을 사용하여 각각 23-30% 반응률 및 50%의 증상 호전을 보고하였다. Temozolomide의 경우도 etoposide/cisplatin에 반응하지 않는 전이성 저분화 신경내분비종양에서 사용할 수 있고, 25명의 일차 치료에 실패한 환자에서 temozolomide 단독 또는 병합요법(capecitabine 또는 bevacizumab)은 33% 반응률 및 6개월 PFS가 보고되었다.⁵⁰

결론

췌장 신경내분비종양은 무증상의 진행이 느린 경우부터, 다양한 호르몬을 분비하여 증상을 일으키거나, 초기부터 원격 전이가 발생하는 등의 다양한 임상 경과를 보인다. 기본적으로 원발 부위 및 전이성 병소에 대한 근치적 절제술이 필요하나, 절제가 어려운 경우는 증상 조절과 더불어, WHO 2010 grade 1/2의 진행성 또는 전이성 신경내분비종양은 소마토스타틴 유도체, 분자표적치료제, 항암화학요법 등의 약물 요법을 사용할 수 있고, WHO 2010 grade 3의 췌장 신경내분비종양은 etoposide/cisplatin, temozolomide 등의 항암화학요법을 이용해 치료를 시행한다. 또한 다학제적 접근을 통해 간동맥 색전술, 고주파 소작술 등의 국소치료와 더불어, 방사선 동위원소를 이용한 방사선표적치료 등의 신의료 기술이 치료로 응용될 수 있다.

국내의 경우 췌장 신경내분비종양은 상대적으로 관심이 적은 분야이고, 건강 보험 급여의 제한으로 인해 항암제와 분자표적 치료제 및 소마토스타틴 유도체의 사용에 어려움이 많다. 이러한 제한점을 극복하기 위해 다학제적 접근을 통한 국내 실정에 적합한 “췌장 신경내분비종양의 진단 및 치료 지침”의 제정이 필요하며, 이를 통해 진단 및 치료 성적 향상을 기대할 수 있을 것이다.

요약

췌장 신경내분비종양은 다양한 임상 양상과 예후를 보이는 암종으로 기본적으로 근치적 절제술이 우선시되나, 진행성 또는 전이성 종양의 경우 내과적 약물 치료, 색전술, 국소소작 치료, 동위원소 방사선표적치료 등의 다양한 추가 치료가 필요하다. WHO 2010 grade 1/2의 췌장 신경내분비종양은 5FU, streptozocin, doxorubicin, etoposide, dacarbazine (DTIC), temozolomide 등의 다양한 항암제치료를 사용할 수 있지만, 항암화학요법은 반응 기간이 짧고 다양한 부작용이 발생하는 문제점이 있기 때문에, 최근 everolimus와 sunitinib 등의 분자표적치료제가 개발되어 사용되고 있다. 또한 과거에는 호르몬 과분비 증상 조절을 위해 사용되었던 소마토스타틴 유도체가 항종양 효과를 보이는 것으로 증명되어, 추후 신경내분비종양의 일차 치료제로 효과가 기대되고 있다. Grade 3의 췌장 신경내분비암종의 경우는 etoposide/cisplatin 항암화학요법이 주로 사용되고, 그 외 oxalipatin/capecitabine, temozolo-

mide 등의 다양한 약물 치료가 시도되고 있다.

국문 색인 : 췌장 신경내분비종양, 치료, 예후

Conflicts of Interest

The author has no conflicts to disclose.

REFERENCES

1. Cho JH, Song SY, Lee TH, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. 1st ed. Seoul: Korean Society of Gastrointestinal Cancer. 2012.
2. Sun JM, Jung HC. Gastrointestinal carcinoid tumor. Korean J Gastroenterol 2004;44:59-65.
3. Neuroendocrine tumors (Version 2.2016) [Internet]. National comprehensive cancer network; 2016 June 1 [updated 2016 May 25]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf.
4. Cho MY, Kim JM, Sohn JH, 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.
5. Bilimoria KY, Talamonti MS, Tomlinson JS, et al. Prognostic score predicting survival after resection of pancreatic neuroendocrine tumors: analysis of 3851 patients. Ann Surg 2008;247:490-500.
6. Fendrich V, Langer P, Celik I, et al. An aggressive surgical approach leads to long-term survival in patients with pancreatic endocrine tumors. Ann Surg 2006;244:845-851; discussion 852-843.
7. Rindi G, Wiedenmann B. Neuroendocrine neoplasms of the gut and pancreas: new insights. Nat Rev Endocrinol 2011;8:54-64.
8. 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.
9. Hellman P, Andersson M, Rastad J, et al. Surgical strategy for large or malignant endocrine pancreatic tumors. World J Surg 2000;24:1353-1360.
10. Solorzano CC, Lee JE, Pisters PW, et al. Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas: survival results in a contemporary series of 163 patients. Surgery 2001;130:1078-1085.
11. Bartsch DK, Schilling T, Ramaswamy A, et al. Management of non-functioning islet cell carcinomas. World J Surg 2000;24:1418-1424.
12. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2014;371:224-233.
13. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octre-

- tide 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.
14. Hobday T, Holen K, Donehower R. A phase II trial of gefitinib in patients with progressive metastatic neuroendocrine tumors: a phase II consortium study (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:189s.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Ansell SM, Pitot HC, Burch PA, Kvols LK, Mahoney MR, Rubin J. A phase II study of high-dose paclitaxel in patients with advanced neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;91:1543-1548.
 21. Sun W, Lipsitz S, Catalano P, Mailliard JA, Haller DG. 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.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2010;102:1106-1112.
 25. 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.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Chan JA, Blaszkowsky L, Stuart K, et al. A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer* 2013;119:3212-3218.
 29. Schöber C, Schmoll E, Schmoll HJ, et al. Antitumour effect and symptomatic control with interferon alpha 2b in patients with endocrine active tumours. *Eur J Cancer* 1992;28A:1664-1666.
 30. Pisegna JR, Slimak GG, Doppman JL, et al. An evaluation of human recombinant alpha interferon in patients with metastatic gastrinoma. *Gastroenterology* 1993;105:1179-1183.
 31. Oberg K, Funa K, Alm G. Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with mid-gut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *N Engl J Med* 1983;309:129-133.
 32. Faiss S, Pape UF, Böhmig M, et al. Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors--the International Lanreotide and Interferon alfa study group. *J Clin Oncol* 2003;21:2689-2696.
 33. Eriksson B, Oberg K, Alm G, et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumours with human leucocyte interferon. *Lancet* 1986;2:1307-1309.
 34. Dirix LY, Vermeulen PB, Fierens H, De Schepper B, Corthouts B, Van Oosterom AT. Long-term results of continuous treatment with recombinant interferon-alpha in patients with metastatic carcinoid tumors--an antiangiogenic effect? *Anticancer Drugs* 1996;7:175-181.
 35. di Bartolomeo M, Bajetta E, Buzzoni R, et al. Clinical efficacy of octreotide in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A study by the Italian trials in medical oncology group. *Cancer* 1996;77:402-408.
 36. Biesma B, Willemsse PH, Mulder NH, et al. Recombinant interferon alpha-2b in patients with metastatic apudomas: effect on tumours and tumour markers. *Br J Cancer* 1992;66:850-855.
 37. Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, et al. Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon-alpha-2a. A study by the Italian trials in medical oncology group. *Cancer* 1993;72:3099-3105.
 38. Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (90Y)-DOTATOC. *J Nucl Med* 2002;43:610-616.
 39. Paganelli G, Bodei L, Handkiewicz Junak D, et al. 90Y-DOTA-D-Phe1-Tyr3-octreotide in therapy of neuroendocrine malignancies. *Biopolymers* 2002;66:393-398.
 40. McStay MK, Maudgil D, Williams M, et al. Large-volume liver metastases from neuroendocrine tumors: hepatic intraarterial 90Y-DOTA-lanreotide as effective palliative therapy. *Radiology* 2005;237:718-726.
 41. Saxena A, Chua TC, Bester L, Kokandi A, Morris DL. Factors predicting response and survival after yttrium-90 radioembolization of unresectable neuroendocrine tumor liver metastases: a critical appraisal of 48 cases. *Ann Surg* 2010;251:910-916.

42. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [177 Lu-DOTA 0,Tyr3]octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
43. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, et al. Iodine-131 metaiodobenzylguanidine treatment for metastatic carcinoid. Results in 98 patients. *Cancer* 2004;101:1987-1993.
44. Nwosu AC, Jones L, Vora J, Poston GJ, Vinjamuri S, Pritchard DM. Assessment of the efficacy and toxicity of (131)I-metaiodobenzylguanidine therapy for metastatic neuroendocrine tumours. *Br J Cancer* 2008;98:1053-1058.
45. Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991;68:227-232.
46. Fjällskog ML, Granberg DP, Welin SL, et al. Treatment with cisplatin and etoposide in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 2001;92:1101-1107.
47. Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of poorly differentiated neuroendocrine tumours with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999;81:1351-1355.
48. 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.
49. Bajetta E, Catena L, Procopio G, et al. Are capecitabine and oxaliplatin (XELOX) suitable treatments for progressing low-grade and high-grade neuroendocrine tumours? *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;59:637-642.
50. Welin S, Sorbye H, Sebjornsen S, Knappskog S, Busch C, Oberg K. Clinical effect of temozolomide-based chemotherapy in poorly differentiated endocrine carcinoma after progression on first-line chemotherapy. *Cancer* 2011;117:4617-4622.
51. Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol* 2008;26:3403-3410.
52. Hobday T, Rubin J, Holen K, et al. MCO44h, a phase II trial of sorafenib in patinet with metatatic neuroendocrine tumors (NET): a phase II consortium (P2C) study (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:4504.
53. 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.
54. 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* 2009;28:69-76.
55. 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.
56. Cheng PN, Saltz LB. Failure to confirm major objective antitumor activity for streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer* 1999;86:944-948.
57. Ramanathan RK, Cnaan A, Hahn RG, Carbone PP, Haller DG. Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma. study of the eastern cooperative oncology group-E6282. *Ann Oncol* 2001;12:1139-1143.