



방사성요오드 불응성 분화갑상선암의 치료, 현재의 상황과 향후 전망

울산대학교 서울아산병원 내분비내과학교실

송영기

Current Status and Future Perspective of the Treatment for Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer

Young Kee Shong

Division of Endocrinology, Asan Medical Center, University of Ulsan, Seoul, Korea

Radioiodine refractory differentiated thyroid cancers are rare but they make a definite problem since they run relentlessly progressive course leading to death in a few years. Recent development of various tyrosine kinase inhibitors significantly prolonged the overall survival of these patients. Currently available agents are mostly directed to VEGFR and are not specific to thyroid cancer and their efficacy is somewhat limited for a certain period of time. Very recently developed specific agents can significantly prolong the overall survival of these patients without serious adverse event and probably this kind of precision medicine shall be available to all the patients in near future but at present successive salvage treatment using different angiogenesis inhibitors may be an alternative option.

Key Words: Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer, Tyrosine kinase inhibitors, Salvage treatment, Precision medicine

최초의 항암 표적치료제인 방사성요오드의 사용

최근 과잉 진단 및 과잉 치료 논란에 휩싸여 다소 줄어들기는 했지만 아직도 분화갑상선암은 전에 비하여 현저히 증가된 상태에 있으며 실제 환경 요인의 변화 등에 의하여 그 빈도가 증가되고 있는지는 아직 알려지지 않고 있다.¹⁾ 그러나 갑상선암의 대부분을 차지하는 분화암 특히 유두암이나 여포암과 같은 여포 세포 기원의 암 중은 그 예후가 매우 좋아 적절한 치료를 받게 되면 10

년 생존율이 90% 이상에 달하지만 일부의 환자에서는 진행된 상태에서 발견되고 특히 원격전이 등을 동반하게 되는 경우 등에는 그 예후가 매우 나빠 사망에 이르는 경우가 많다. 다행히도 분화갑상선암의 원격전이는 흔하게 관찰되는 현상은 아니며 전체 환자의 10% 이내에서 보이는데 이 경우 정상 여포 세포가 가지는 기능의 일부를 암세포에서도 지니고 있어 암세포에서 sodium iodide symporter (NIS)를 발현하게 되는 경우 암세포에서 요오드를 섭취하는 능력을 지니고 있어 방사성요오드(radioactive iodine)를 투여하는 것으로 치료가 가능할 수 있다.²⁾

Received June 1, 2021 / Revised October 5, 2021 / Accepted October 12, 2021

Correspondence: Young Kee Shong, MD, Division of Endocrinology, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: 82-2-3010-3244, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: ykshong@amc.seoul.kr

*본 논문은 범산학술상 수상 기념논문임.

*본 논문의 요지는 2021년 3월 광주에서 개최된 대한갑상선학회 춘계학술대회에서 발표되었음.

Copyright © the Korean Thyroid Association. All rights reserved.



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.

방사성요오드는 종양의 치료로는 처음으로 사용된 표적치료제로서 NIS 단백질 발현은 갑상선 여포 세포에 특이적인데, 여포 세포나 여포 세포에서 기원한 암종에서 발현되기 때문에 방사성요오드로 갑상선분화암의 원격전이 병소를 치료할 수 있다는 점에 근거를 두고 있다. 분화갑상선암의 수술 후 고용량의 방사성요오드를 투여하게 되면 수술로 완전히 제거되지 못한 잔여 정상 갑상선 조직과 미세한 전이 병소를 동시에 파괴할 수 있다. 상당한 정도의 방사성요오드 섭취가 있다면 원격전이 병소가 있는 경우라도 고용량의 방사성요오드를 투여하게 되면 전이 병소의 암세포가 방사성요오드를 섭취하고 여기서 나오는 베타선에 의하여 사멸하게 되어 원격전이 병소가 치료된다. 인체에서 갑상선 여포 세포 이외에 NIS를 발현하는 조직은 위점막과 타액선 및 수유중인 유선 조직뿐이므로 다른 조직에 큰 영향 없이 분화갑상선암 조직만을 파괴하게 되어 부작용 없이 아주 선택적인 치료가 가능하다. 그러나 불행히도 원격전이를 동반한 모든 분화갑상선암 환자의 모든 전이 병소에서 NIS를 발현하는 것은 아니며 이러한 경우 고용량의 방사성요오드를 투여한다고 하여도 암세포에 요오드의 섭취가 거의 없어 치료 효과가 없고 따라서 그 예후는 극히 불량하다.³⁾ 방사성요오드 불응성(radioiodine-refractory) 원격전이 병소라고 하여도 국소적으로 국한되거나 수가 적은 경우 선택적으로 외과적 치료, 외부 방사선 조사, 고주파 치료 등의 thermal ablation이 가능하다. 하지만, 대개의 경우 이러한 국소적인 방법으로 치료가 불가능한 부위에 병소가 있거나 다발성 전이 병소가 존재하여 국소적 치료법은 단지 증상이 있는 경우 등에 완화적인 목적으로나 사용이 가능하므로 전신적인 치료법이 필요하다.

아직 방사성요오드의 치료 효과에 대한 대조군이 설정된 전향적 연구는 없지만 여러 후향적 연구 및 전문가들의 경험을 통하여 방사성요오드의 흡수를 보이는 경우 일차적으로 방사성요오드가 치료에 사용되어야 한다는 것은 널리 받아들여지고 있다. 문제는 요오드의 흡수가 없는 경우 극히 예후가 좋지 않다는 것이다. 이러한 경우에는 선량 측정법을 이용하게 되는데, 표식자로 저용량의 동위원소를 투여한 후 병소에서 흡수되는 선량을 측정하여 암세포를 죽일 수 있는 용량을 역산한 후 고용량의 방사성요오드를 투여하는 방법이 사용되었지만 일부 예외적인 경우에서 효과를 보일 뿐 일반적으로 널리 사용하기는 어려웠다. 암세포의 분화도를 호전시킬 수 있는 물질을 투여하여 NIS를 재발현시킨 다음 방사성요오드를 투여하려는 시도도 행하여졌지만 아직까

지 큰 성공을 거두지는 못하고 있다.

NIS의 재발현 유도를 위한 재분화요법

암 진행에 따른 역분화로 인하여 분화갑상선암 세포에서 NIS의 발현 정도는 세포마다 다르고 이로 인하여 방사성요오드 투여에 따른 치료 효과도 천차만별이다. NIS의 재발현을 유도하기 위하여 여러 가지 약제가 사용되었으며 일부는 상당한 정도로 NIS 재발현을 유도하는 데 성공하였지만 대부분 임상적으로 치료 효과를 입증하는 데는 실패하였다. 가장 먼저 시도된 것은 retinoic acid로서 이는 상당한 정도로 NIS 단백질의 재발현을 유도하지만 실제 세포막에 발현되지 못하고 세포질 내에 발현되기 때문에 요오드의 세포 내로 섭취를 증가시키는 정도는 미미하였다. 이는 임상적으로 방사성요오드 저항성을 보이는 환자에서 요오드의 섭취를 일부 호전시키는 효과를 보였으나 전이병소의 크기를 줄이지는 못하였다.⁴⁾ Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator인 rosiglitazone은 요오드 섭취가 없는 환자에서 전처치 후 방사성요오드를 투여하였을 때 상당수의 전이병소에서 요오드 섭취를 회복시켰지만 실제 병소의 크기를 줄이지는 못하였다.⁵⁾ 최근 시도된 MEK 저해제인 selumetinib은 초기 임상 연구 결과 매우 유망한 재분화요법으로 생각되었다.⁶⁾ 단기간의 selumetinib 투여로 20명 중 12명의 환자에서 방사성요오드 섭취가 다시 나타났으며 이들 12명 중 8명에서는 dosimetry에서 방사성요오드 치료를 할 수 있는 역치값 이상의 섭취를 보였다. 실제 치료 용량의 방사성요오드를 투여한 후 이들 8명 중 5명에서 부분 관해(partial remission)를 3명에서는 안정 병변(stable disease)을 보였다.⁶⁾ 따라서 이후 많은 환자를 대상으로 완전 관해가 가능한지 등의 치료 성적을 확인하기 위한 다기관 3상 연구가 시행되었는데 불행히도 치료성적이 기대에 미치지 못하여 임상연구는 끝까지 진행되지 못하고 중도에 중단되었다.⁶⁾

선택적 BRAF 저해제인 dabrafenib을 단기간 투여한 후 치료 용량의 방사성요오드를 투여하는 경우 매우 희망적인 결과를 가져오는 것으로 알려지고 있으며 단기간 dabrafenib을 투여한 후 5.5 GBq의 방사성요오드를 투여하였더니 10명 중 6명에서는 전신 스캔에서 새로운 동위원소 섭취 병소가 발견되었다.⁷⁾ 3개월 경과 시 이들 중 2명은 부분 관해를 4명은 안정 상태를 가져왔다고 하는데⁷⁾ 이후 많은 환자를 대상으로 한 대규모의 추시가 뒤따를 것으로 생각되었지만 아직 연구가 완료되어 발

표된 자료는 없다.

돌연변이를 수반한 BRAF 키나제만을 선택적으로 억제하는 vemurafenib을 단기간 투여하고 방사성요오드 치료를 하는 경우 요오드 섭취가 회복되었다는 보고가 있지만⁹⁾ 환자 수가 제한적이며 이후 추시 결과는 보고되지 않았다.

이러한 약제들이 어떤 기전으로 방사성요오드 섭취를 다시 되돌리는지는 알려져 있지 않지만 일단 요오드 섭취가 회복된다면 고용량의 방사성요오드를 투여하여 방출되는 베타선에 의하여 종양세포의 사멸이 일어나게 되므로 통상의 표적치료제만으로 단지 종양세포의 성장을 억제하는 것보다는 큰 치료 효과를 보이게 된다. 또한 비교적 고가이면서 때로는 상당한 부작용이 있을 수 있는 표적치료제만으로 치료할 때 무기한으로 치료가 필요한 것에 비하여 매우 단기간 치료 후 방사성요오드를 투여하여 확실한 효과를 보인다면 이론상으로는 매우 훌륭한 치료법이 될 것이다.

초기의 표적치료제/키나제 억제제들의 임상시험 결과

갑상선암의 치료에서 가장 먼저 개발되어 임상에 이용된 표적치료제인 imatinib의 경우 필라델피아 염색체 양성인 만성 골수성 백혈병에서 BCR-ABL 티로신 키나제를 억제하여 종양세포의 증식을 억제하는데 장기간 imatinib을 투여한 후 잔여병소를 확인하기 어려울 정도로 임상적 호전이 있었다. 그러나 약제를 중단하는 경우 많은 환자에서 임상적인 재발이 나타나는 것으로 보아 이 약제가 실제 종양세포를 사멸시키는 것이 아니고 단지 증식을 억제하여 종양의 성장을 저해하고 줄이는 정도로 해석되지만 일부의 환자에서는 약제의 투여를 중단하여도 분명한 완치로 생각되는 현상을 관찰할 수 있으며 이는 아마도 환자의 면역계가 작동하기 때문으로 생각된다. 따라서 분화갑상선암의 경우에도 정확한 표적을 겨냥한 부작용 없는 표적치료제가 개발된다면 완치의 가능성도 배제할 수는 없다. 현재까지 개발된 대부분의 표적치료제는 대부분 종양을 일으키는 유발 변이(driver mutation)를 겨냥하여 만들어졌다. 분화갑상선암의 경우는 비교적 적은 수의 종양 유발 변이가 높은 빈도로 발견되며 가장 흔히 발견되는 유발 변이는 BRAF와 RAS 유전자에서 발견되는 점 돌연변이이며 RET과 NTRK 유전자의 재배열 등도 드물지 않게 발견된다.⁹⁾ 이론상으로는 이러한 종양 유발 변이가 실제 종양 치료에 있어 표적이 되어야 할 것이다.¹⁰⁾

전체 분화갑상선암 환자의 반 이상에서 발견되는 종양 유발 변이인 변형 BRAF 키나제를 선택적으로 억제하는 vemurafenib은 BRAF 유전자의 돌연변이를 지니는 악성 흑색종의 치료에 이미 허가를 받아 사용 중이다. 이 약제를 이용하여 BRAF V600E 변이를 지닌 진행된 유두암 환자 17명을 대상으로 치료하였는데 2명은 부작용으로 치료를 중단하였지만 5명(47%)에서 부분 관해가 나타났고 8명(53%)은 안정 상태를 보였으며 6개월 이상의 반응은 68%, 무진행 생존의 중앙값은 13개월을 보였다.¹¹⁾ 약제를 이용한 큰 규모의 임상시험이 시행된다면 대부분의 유두암 환자에서 BRAF 돌연변이가 발견되는 우리나라와 같은 경우 상당히 도움이 될 수도 있겠다고 생각된다. 그러나 불행히도 변이를 지닌 BRAF 키나제에만 작용하는 vemurafenib을 흑색종 환자에 사용하게 되면 초기 반응은 매우 좋지만 수개월 후에는 거의 대부분에서 저항성이 나타나 반응하지 않게 되는데 여기에는 여러 가지 이유가 있다. 따라서 이러한 저항성을 극복하기 위하여는 MEK 억제제 등을 동시에 사용하는 것이 일반적이어서¹²⁾ 갑상선암에서도 이러한 시도가 행하여질 것으로 예상된다. 초기의 한 연구에서 14명의 분화갑상선암 환자에 dabrafenib을 투여한 결과 4명(29%)에서 부분 관해, 9명에서 안정화를 가져왔고 단지 한 명에서만 진행을 보였으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 11.3개월이었다.¹³⁾ 따라서 이 약제가 BRAF 변이를 지닌 분화갑상선암의 치료제로 개발될 가능성은 충분하다고 생각되며 과거 방사성요오드 섭취를 보이지 않는 환자에 투여시 재분화를 일으켜 방사성요오드 섭취를 호전시켰던 것을 고려하면⁷⁾ 분화갑상선암의 치료에 사용될 가능성이 매우 높을 것으로 추정된다.

종양의 성장에는 종양 세포의 성장과 함께 종양 혈관의 성장이 매우 중요하다. 특히 모든 유두 형태의 종양 성장이 단일한 암세포의 층으로 덮여있으며 그 안에 모두 혈관이 따라서 자라 들어가는 양태를 보이는 갑상선 유두암의 경우 혈관의 생성과 성장이 종양의 성장에 필수적이다. 따라서 대부분의 초기 연구는 혈관 생성 인자의 억제에 집중되었다. 가장 먼저 임상에 사용된 약제는 sunitinib으로 이는 VEGFR-1,2,3, PDGFR, cKIT, RET/PTC 등을 선택적으로 억제하며 신세포암, 위장관 기질종양(gastrointestinal stromal tumor, GIST), 췌장의 신경내분비종양 등의 치료에 허가를 받아 사용 중이다. 약제는 실질적으로 방사성요오드 불응성 분화갑상선암과 갑상선수질암 등에 대한 2상 임상에 처음 사용되었다.¹⁴⁾ 35명의 환자들이 매일 37.5 mg 용량의 sunitinib 치료를 받았으며 33명의 평가 가능한 환자 중에서 1명(3%)은 완전

관해를, 10명(28%)은 부분 관해를, 16명(46%)은 안정 상태를 얻을 수 있었고 무진행 생존의 중앙값은 12.8개월이었다. 이 연구에서 저자들은 sunitinib을 투여한 후 fludeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET) 영상에서 얻어진 초기의 FDG 섭취 변화가 치료의 반응과 밀접하게 연관됨을 밝혔고 이는 약제를 사용하며 종양의 크기가 줄어드는 것을 영상으로 알아내기 이전에 종양의 대사가 변화하는 것을 의미하는 것으로 해석된다. 또한 sunitinib은 처음으로 sorafenib을 사용한 후 진행되는 경우에 구제요법으로 사용 시에도 효과적인 치료제가 될 수 있다.¹⁵⁾ 일차적으로 sorafenib을 사용하였으나 갑상선암이 진행하였던 17명의 환자에서 sunitinib, pazopanib, cabozantinib, lenvatinib, vemurafenib 등으로 이차적 치료를 하였는데 약제의 종류에 관계없이 7명(41%)에서 부분 관해를, 10명(59%)에서 안정화를 가져왔으며, 무진행 생존의 중앙값은 일차 sorafenib 치료시 7.4개월, 이차 약제로 구제 치료 시는 11.4개월이었다.¹⁵⁾ 이후 보고된 다른 후향적 연구에서는 11명 중 1명(9%)에서 완전 관해를, 2명(19%)에서 부분 관해를, 5명(45%)에서 안정화를 가져왔다고 한다.¹⁶⁾

Vandetanib은 VEGF-2,3, EGFR, RET 등을 억제하는 약제로서 변이를 지니는 RET 키나제를 억제하는 성질 때문에 갑상선수질암의 치료에 먼저 시도되었고 허가를 받아 사용 중이다. 331명의 수질암 환자를 대상으로 하여 vandetanib과 대조약의 효과를 검정한 ZETA 연구는 갑상선암 환자를 대상으로 시행된 첫 3상 임상연구이며 다국적으로 대조군을 선정하여 무작위 배정한 전향적 연구였다. 이 연구에서 vandetanib은 대조약에 비하여 수질암 환자의 무진행 생존을 유의하게 증가시켜 2011년 FDA에 의하여 수질암의 치료에 대하여 첫 번째 사용 가능한 키나제 억제제로 허가를 받게 되었다. 분화갑상선암에 대한 vandetanib의 효과가 검증된 것은 통상적으로 대조군 없이 진행되는 2상 연구와는 달리 2상 연구에서도 위약을 투여하는 대조군을 설정하여 전향적으로 진행되었다. 총 145명의 환자를 대상으로 임상연구를 시행한 결과 300 mg의 약제를 투여하는 경우 8%에서 부분 관해가 57%에서 안정화가 이루어졌으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 11.1개월로 위약 사용 대조군에서의 5.9개월에 비하여 현저하게 유의한 효과를 보였다.¹⁷⁾ 이러한 결과에 고무되어 방사성요오드 저항성 진행성 분화갑상선암 환자에게 vandetanib의 효과를 증명하기 위한 전향적 3상 임상연구가 시행되었지만 불행히도 분명한 효과를 증명하지 못하여 vandetanib은 분화갑상선암의 치료에 허가를 받아 사용되지 못하고 있다.¹⁸⁾

Cabozantinib은 VEGFR-1,2, MET, cKIT, FLT3, Tie-2 등에 작용하는 다양한 키나제 억제제로서 갑상선수질암의 치료에 허가를 받아 사용되고 있으며 신세포암의 치료에 이차 약제로 허가를 받아 사용 중이다. 330명의 전이를 동반한 진행성 갑상선수질암 환자를 대상으로 위약 투여 대조군을 설정한 전향적인 이중맹검 3상 임상연구에서(EXAM 연구) cabozantinib 140 mg을 매일 투여하는 경우 무진행 생존 기간의 중앙값은 11.2개월로서 위약을 투여한 대조군에서의 4.0개월에 비하여 유의한 효과를 보여주었다.¹⁹⁾ 임상연구 진행 중 약제의 부작용은 대체로 받아들일 정도였지만 상대적으로 위중한 부작용이 많았다. 위약을 투여받은 환자에서 질병이 진행되는 경우에도 치료제로 전환 없이 그대로 연구를 진행하였음에도 불구하고 cabozantinib을 투여한 환자에서 초기에 약제의 부작용으로 추정되는 사망 사례가 많아 전체 생존 기간의 연장은 증명되지 못하였다.¹⁹⁾ 따라서 처음 시작하는 용량이 과다한 것이 아닌가 하는 의심이 일어, 초기 용량으로 140 mg과 60 mg을 사용하는 것을 비교하는 2상 연구가 다시 행해졌고, 양 군 간에 치료 효과는 흡사하지만 부작용의 빈도가 차이가 나는 것이 확인되어 현재는 일일 60 mg의 용량으로 사용된다.²⁰⁾

분화갑상선암의 치료제로서 cabozantinib의 효과를 확인한 초기 임상연구에서는 15명을 대상으로 하여 8명(53%)에서 부분 관해가 얻어졌고 연구기간 중에 무진행 생존 및 전반 생존의 중앙값에 도달하지 못하였다.²¹⁾ 이러한 연구를 통하여 혈관내피성장인자 수용체에 대한 첫 번째 키나제 억제제 치료를 받고 진행한 환자들을 대상으로 하여 cabozantinib의 효과를 보기 위한 임상 2상 연구가 진행되었다. Sorafenib, pazopanib, cediranib 등으로 치료받다가 진행한 분화갑상선암 환자 25명을 대상으로 cabozantinib 60 mg을 투여한 결과 10명(40%)에서 부분 관해를 13명(52%)에서 안정화를 이루었으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 12.7개월이었다.²²⁾ 현재는 일차적으로 혈관내피성장인자 수용체에 대한 키나제 억제제를 사용한 후 진행한 분화갑상선암 환자에서 이차적으로 cabozantinib을 사용하여 구제 효과를 얻을 수 있는지를 검정하기 위한 3상 연구가 끝나 분석이 진행 중이며²³⁾ 중간 결과는 매우 효과적인 것으로 알려져 향후 이차적인 구제 요법으로 유망할 것으로 추정된다.

Motesanib은 VEGFR-1,2,3, PDGFR, KIT의 억제제이며 여러 암종에 대하여 초기 임상 연구는 시행되었지만 아직 특별한 허가를 받은 것은 없다. 이 약제를 이용하여 분화갑상선암과 수질암에 대한 2상 임상연구가 각각 행해졌다.^{24,25)} Sherman 등²⁴⁾에 의하면 93명의 분화갑상선암 환

자를 대상으로 하루 125 mg의 motesanib을 투여한 결과 14%에서 부분 관해가, 67%에서 안정화가 그리고 8%에서 질병 진행을 보였으며 35%의 환자에서 6개월 이상 반응이 유지되었고 무진행 생존 기간의 중앙값은 약 40주로 추정되었다. 수질암 환자를 대상으로 한 다른 연구에서는 91명의 대상 환자 중 2%에서 부분 관해를, 81%에서 안정화를 얻을 수 있었으며 48%는 6개월 이상의 반응을 보였다.²⁵⁾ 이들 두 연구에서는 치료 대상 환자들에서 좋은 반응을 예측할 수 있는 생물학적 지표를 알아보았는데 혈중 태반성장인자(placental growth factor, PIGF)와 혈청 내 용해되어 있는 혈관내피성장인자-2 등이 기저치에서 변동하는 폭이 최상의 중앙 반응과 연관되었으며 용해된 혈관내피성장인자 기저치가 무진행 생존 기간이 길게 나타나는 것과 연관됨을 밝혔다.²⁶⁾ 이와 같이 생물학적 표식자가 좋은 치료 반응을 예측할 수 있다는 것은 매우 흥미로운 사실이다.

Axitinib은 VEGFR-1,2,3, PDGFR, cKIT의 저해제이며 신세포암의 치료에 이차 약제로 허가를 받아 사용되고 있었다. 다른 혈관생성인자 저해제에 비하여 axitinib은 훨씬 강력한 수용체 특이성을 지니며 특히 VGFR-2에 대하여 강력한 효과를 나타내어 분화갑상선암과 같이 매우 혈관 분포가 많은 암종에서는 혈관내피세포의 억제 통하여 아주 강력한 항암효과를 나타낼 수 있는데, 실제 분화갑상선암 세포에서도 VGFR-2가 세포막에 발현되어 있어 어쩌면 직접적인 항암작용이 있을 수도 있다.²⁷⁾ 초기의 2상 연구에서는 60명의 분화갑상선암 환자에게 매일 axitinib 5 mg을 하루에 2회씩 투여하였으며 그 결과 18명(30%)에서 부분 관해, 23명(38%)에서 안정화가 관찰되었으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 18.1개월이었다.²⁸⁾ 전반적으로 큰 부작용 없이 잘 받아들여졌다.²⁸⁾ 두 번째 2상 연구에서는 52명의 환자를 대상으로 axitinib을 같은 용량 투여하였고 18명(35%)에서 부분 관해를, 다른 18명(35%)에서 안정화를 얻을 수 있었으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 16.1개월이었다.²⁹⁾ 대상 환자들에서 약제의 독성은 조절 가능한 정도였고 치료 기간 중 삶의 질도 적절히 유지되었다. 같은 연구자들은 같은 해에 거의 동일한 환자군에서 추가로 추적한 자료를 발표하였는데 60명의 대상 환자 중 23명(38%)에서 부분 관해를, 18명(30%)에서 안정화를 이루었으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 15개월, 전체 생존 기간의 중앙값은 35개월이었다.³⁰⁾ 치료에 따른 부작용으로는 고혈압(13%), 단백뇨(8%), 설사(7%), 체중감소(7%), 피로(5%) 등의 순서였고 약동학적/약력학적 분석에 따르면 axitinib의 혈장 농도가 높을수록 중앙의 크기가 더 현저히 감소

하며 반응이 좋은 경향을 보였다.³⁰⁾

Pazopanib은 VEGFR-1,2,3, PDGFR, cKIT 등을 억제하며 신세포암의 치료에 이미 허가를 받아 사용되고 있다. 39명의 분화갑상선암 환자에 하루 800 mg을 투여한 초기 2상 연구에서 병변의 크기를 평가할 수 있었던 37명을 분석한 결과 18명(49%)에서 부분 관해를 얻을 수 있었으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 11.7개월이었다.³¹⁾ 이 연구에서는 다른 임상연구보다 훨씬 강화된 환자 등록 기준이 사용되었다. 통상 대부분의 다른 연구에서 과거 1년간 20%의 크기 증가를 질병이 진행하는 것으로 보고 등록하던 것에 비하여 이 연구에서는 과거 6개월간 20% 이상의 크기가 증가된 경우를 대상으로 하였다.³¹⁾ 혈관생성 억제제를 사용하는 경우 더 빨리 자라나는 종양에서 더 좋은 효과를 보이는 것이 일반적이므로, 아마도 더욱 엄격한 기준으로 환자를 등록한 이 연구에서 훨씬 좋은 성적을 보인 것이 이유가 될 수 있으며 이는 다른 연구 결과의 해석에도 참고할 만하다.

Apatinib은 VEGF-2 억제제로서 국내 증권가에서 최근 위암에 대한 임상시험 결과 해석 문제로 논란이 있었던 rivoceranib의 다른 이름이다. 이는 원래 미국의 바이오벤처에서 개발한 것을 HLB라는 국내 회사에서 사들였다가 수년 전 중국의 회사에 중국 내 판권을 팔았고, 이를 사들인 중국 회사가 중국 내에서 빠르게 임상을 진행하여 이미 분화갑상선암뿐만 아니라, 간암, 위암 등에 허가를 받아 사용하고 있다. 하지만, 이는 중국 내 임상시험에 따른 것으로 다른 나라에서는 아직 임상시험을 진행 중이다. 중국 내 허가를 위한 임상시험의 자세한 결과는 영어로는 발표된 바가 없어 구체적으로는 알려지지 않았고 최근에는 2상의 결과가 보고되었는데³²⁾ 상당히 유망할 것으로는 생각되나 대상 환자의 수가 10명으로 너무 적어 정확한 평가는 어렵다. 판권 등의 문제 때문인지 중국 내에서는 추가로 임상시험이 계획되고 있지만, 국내 및 국제적으로 분화갑상선암에 대한 임상시험의 계획은 아직 없고 따라서 국내에서는 이용할 수 없다.

DECISION과 SELECT 임상: sorafenib과 lenvatinib을 이용한 전향적 3상 임상연구

Sorafenib은 RAF, VEGF-2,3, PDGFR, cKIT, RET 등 다수의 키나제에 대한 강력한 억제제이다. 실제로 이 약제는 2상에서 가장 여러 번 효과가 검증되었으며 약제를 허가사항 외로 사용한 환자들에 대한 후향적 연구도 많

다.³³⁻³⁹⁾ 이후 다국적 전향적인 3상 임상연구(DECISION)⁴⁰⁾를 거친 이후 방사성요오드에 반응하지 않는 진행성 분화갑상선암의 치료에 허가를 받아 현재 널리 사용되고 있다. 이 약제는 이미 신세포암과⁴¹⁾ 간암⁴²⁾에 대한 3상을 마치고 허가를 받아 사용 중인 상태였으며 따라서 방사성요오드 불응성 갑상선암에 대한 정식 허가 이전에도 허가사항 외로 사용은 가능하였다.

처음 시행된 2상 연구에서는 30명의 환자를 대상으로 sorafenib 400 mg을 하루 두 차례 투여하였으며 7명(23%)에서 부분 관해를 보였고 16명(53%)에서 안정화를 보였으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 79주였고 치료에 따른 부작용은 다른 암종에서 sorafenib의 임상과 같았다.³³⁾ 다른 2상 연구에서는 41명의 환자를 대상으로 하여 6명(15%)에서 부분 관해를, 23명(56%)에서 안정화를 보였고 15개월의 무진행 생존 기간을 보였다.³⁴⁾ 유럽에서 시행된 2상 연구에서는 31명의 환자를 대상으로 하여 8명(25%)에서 부분 관해를, 11명(34%)에서 안정화를 보였으며 무진행 생존 기간은 58주로 추정되었다. 그러나 sorafenib 투여 후 26주에 방사성요오드 섭취가 회복되는지를 보았는데 병변에서 방사성요오드 섭취를 다시 유도하지는 못하였으며 골전이 병변에는 효과가 상대적으로 적었다는 사실이 확인되었다.³⁵⁾ 허가 사항 외로 sorafenib과 sunitinib을 사용한 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 13명에서 sorafenib을, 2명에서 sunitinib을 사용하였고 3명(20%)에서 부분 관해를, 9명(60%)에서 안정화를 보였다.³⁶⁾ 일차로 sorafenib에 반응하지 않던 한 환자에서는 sunitinib을 사용하고 종양의 크기가 38% 감소하였고, 전체 환자의 무진행 생존 기간은 19개월이었으며 폐전이 병소는 림프절전이나 늑막 병변보다 반응이 좋았고 방사선 조사를 받지 않은 골전이 병변은 치료에 반응하지 않고 진행을 보였다.³⁶⁾ 영국에서 시행된 2상 연구에서는 19명의 분화갑상선암과 15명의 수질암 등 34명의 갑상선암 환자가 등록되었으며 치료 시작 후 6개월 시점에서 부분 관해가 15%에서 나타났고 12개월 시점에서는 21%에서 나타났다. 이 연구에서는 관찰 기간 중 전체 생존 기간 및 무진행 생존 기간의 중앙값에 도달하지 못하였다. 허가사항 외로 사용한 환자들에 대한 다른 후향적 연구에서는 17명이 등록되어 30%에서 부분 관해를 41%에서 안정화를 보였으며 9개월의 무진행 생존을 보였다.³⁸⁾ 마지막 2상 연구에서 sorafenib을 투여한 31명의 환자들에서 8명(31%)은 부분 관해를 11명(42%)은 안정화를 보였고 무진행 생존 기간의 중앙값은 18개월 전체 생존 기간은 34.5개월이었다.³⁹⁾ 이러한 여러 번의 2상 임상 및 허가사항 외로 사용한 후향적 연구 결과는 거의

동일하여 약 15-20%의 대상 환자에서 부분 관해를 가져오며 50% 정도에서 안정화를 가져오고 대략 1년 정도의 무진행 생존을 가져오는 것으로 생각되었다.

이상의 연구 결과를 종합하여 방사성요오드에 반응하지 않는 진행성 분화갑상선암 환자에 대한 치료로 sorafenib의 효과를 확인하기 위한 전향적인 다기관 무작위 위약 대조군 설정 3상 임상연구(DECISION)가 시행되었고⁴⁰⁾ 방사성요오드에 불응하며 국소적으로 진행되었거나 원격전이를 지니고 과거 14개월간 최소 25% 이상의 크기 증가를 보이는 환자들이 등록되어 1:1로 sorafenib 또는 위약 대조군으로 무작위 배정되었다. 총 416명의 환자가 치료를 목적으로 등록되어 대상이 되었으며 sorafenib을 투여받은 군에서 위약을 투여받은 군에 비하여 무진행 생존 기간이 10.8개월대 5.8개월로 유의한 연장을 보였다. 치료군에서 무진행 생존 기간의 연장은 미리 생각해둔 모든 임상적인 아군이나 유전적 또 생물학적 표식자가 평가된 아군에서 돌연변이 여부와 관계없이 분명하였다. 이중맹검 기간 중 sorafenib을 투여받은 환자 207명 중 204명(98.6%)에서 치료 기간 중에 부작용이(treatment emergent adverse events) 나타났으며 위약을 투여받은 환자 209명 중 183명(87.6%)에서 부작용이 나타났다. 대부분의 부작용은 CTCAE 1등급 또는 2등급의 비교적 가벼운 것이었고 가장 흔한 부작용은 수장 족저 증후군, 고혈압, 설사, 피로, 체중감소, 혈중 TSH 상승, 탈모, 피부발진 등이었다. 부작용은 쉽게 치할 수 있었으며 거의 대부분의 부작용은 투약을 시작한 후 4-8주 이내에 발생하였고 이후에는 신규 발생이 거의 없었으며 기존의 부작용도 그 정도가 완화되었다. 따라서 거의 대부분의 경우 용량을 줄이거나 휴약하는 것도 첫 4-8주 내에 일어났고 이후에는 거의 없었다.⁴³⁾ Sorafenib을 처방하는 의사는 이러한 부작용에 대하여 철저히 파악하고 부작용을 잘 대처할 수 있어야 할 것이며⁴⁴⁾ 특히 수장 족저 증후군과 같은 것이 때로는 아주 극심하게 나타날 수도 있기 때문에 매우 번거로울 수 있지만 갑상선암 환자들에서는 이러한 부작용이 나타나는 경우 치료에 따른 반응이 더 좋으며 더 오래 생존한다는 것이 알려져 있어^{45,46)} 꼭 나쁘게만 볼 것은 아니지만 갑상선암에서도 그런지는 알려지지 않았다. 이중맹검 기간 중 진행이 확인되면 맹검을 해제하고 위약을 복용하는 환자에서는 sorafenib을 복용할 수 있게 교차 진행을 시행한 관계로 관찰기간 중 전체 생존율을 구하기는 어려웠다.

Lenvatinib은 VEGFR-1,2,3, FGFR-1,2,3,4, PDGFR α , RET, KIT 등을 억제한다. 초기의 임상 2상 연구에서 58

명의 대상 환자 중 50%에서 부분 관해가 나타났으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 12.6개월이었다. 특히 전에 VEGFR을 표적으로 한 치료를 받았던 환자들에게 구제요법으로 사용한 경우에도 객관적 반응률이 59%였다.⁴⁷⁾ 이러한 유망한 결과에 의거하여 방사성요오드 불응성 진행성 분화갑상선암 환자들을 대상으로 한 전향적인 위약 대조군 설정 무작위 다국적 다기관 3상 연구가 시행되었다.⁴⁸⁾ 이 3상 연구(SELECT)는 392명의 대상 환자를 lenvatinib과 위약군으로 2:1로 무작위 배정하여 261명이 초기용량 24 mg의 lenvatinib을, 131명은 위약을 복용하였다. Lenvatinib을 복용한 환자군에서는 무진행 생존 기간의 중앙값이 18.3개월로 위약군에서 3.6개월에 비하여 유의하게 길었으며 lenvatinib의 효과는 골 전이를 지닌 환자를 포함하여 모든 미리 정해진 아군에서 무진행 생존 기간의 연장을 보였다. 객관적인 반응률은 4명의 완전 관해와 165명에서의 부분 관해를 포함하여 261명의 lenvatinib 군에서 64.8%였으며 위약군에서는 1.5%였다. 양군 모두 임상시험 기간 중 전체 생존의 중앙값에는 도달하지 못하였다. 치료에 따르는 부작용으로는 고혈압(67.8%), 설사(59.4%), 피로 또는 무기력(59%), 식욕부진(46.4%), 구역(41%) 등의 순이었다. 치료 도중 부작용으로 인하여 투약을 중단한 환자는 lenvatinib 군에서는 37명(14.2%)에서 위약군에서는 3명(2.3%)에서 나타났으며 lenvatinib 군 환자 중 20명이 치료 기간 도중에 사망하였는데 최소 6명은 약제에 의한 것으로 추정되었다.⁴⁸⁾ SELECT 임상연구에서 특이한 점은 연구자 판단에 의하여 투여 용량을 줄이면 다시 늘릴 수 없도록 설계되었는데 이는 부작용이 발생하면 투여 용량을 줄였다가 부작용이 호전되는 경우 다시 증량할 수 있도록 설계된 DECISION과 아주 다르며 용량을 일단 줄이고 나면 이후 다시 원래대로 늘릴 수 없다는 것은 연구자들에게 심적 부담으로 작용하여, 일부 환자에서는 부작용에도 불구하고 고용량을 계속 사용하였을 가능성을 배제할 수 없고 이는 부작용의 빈도가 증가하여도 효과가 더 좋게 나타나게 하는 역할을 하였을 수도 있다. 그러나 SELECT의 결과를 바탕으로 하여 lenvatinib은 방사성요오드에 불응하는 진행성 분화갑상선암의 치료에 허가를 받았다.

Lenvatinib은 갑상선수질암 환자를 대상으로 한 2상 연구에서도 상당한 효과를 보였으며 59명의 진행성 수질암 환자들을 대상으로 한 2상 연구에서도 36%에서 부분 관해를, 44%에서 안정화를 가져왔으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 9.0개월이었고 RET 유전자의 돌연변이나 재배열은 종양의 반응과 무관하였다.⁴⁹⁾

2021년 5월 현재 sorafenib과, lenvatinib 두 가지 약제가 방사성요오드에 불응하는 진행성 분화갑상선암의 치료에 허가를 받아 사용이 가능하며 앞서 언급한 것처럼 vandetanib은 3상에서 분명한 효과를 보이지 못하여 허가를 받지 못하였다. Cabozantinib은 아마도 3상이 성공하여 일차 치료 후 진행한 분화갑상선암 환자의 2차 구제요법으로 사용될 것으로 기대되나 아직 허가를 받지 못한 상태이다. 특기할 점은 미국 FDA와 대부분의 국가에서는 3상 임상에서의 환자 등록 조건에 흡사하게 허가를 하여주는 것에 반하여, 일본에서 방사성요오드에 대한 반응 여부나 진행 여부에 관계없이 외과적으로 완전 절제가 불가능한 분화갑상선암에서도 사용할 수 있도록 허가를 받았다. 또한 SELECT 및 이후 실제 사용에서 제기된 심각한 부작용이 과다한 용량 때문인지 그렇다면 용량을 줄여서 사용하는 경우 효과와 부작용이 어떻게 되는지에 대한 영향을 검증하기 위한 2상 임상 연구가 최근 완료되었는데⁵⁰⁾ 24 mg과 18 mg의 두 가지 용량으로 치료한 두 군 간에 심각한 부작용의 빈도는 별다른 차이가 없는 것으로 알려졌다. 이러한 시도는 초기 용량으로 24 mg, 20 mg, 18 mg, 14 mg으로 투여를 시작하면서 그대로 사용하는 것과 용량을 증가시키는 것이 집단에서의 약력학적 소견과 임상적 효과 및 부작용 등을 고려하여 효과와 부작용 등이 최적이라 생각되는 용량을 선택하여 비교한 것이라 한다.⁵¹⁾ 최종적으로 어떠한 판단이 내려질지 현재로서는 알기 어려우나 실제 부작용이 크게 문제 되는 것은 주로 체구가 작은 아시아 인종에서이며, 이는 체중과 혈중 약물 농도가 반비례하여 체구가 작을수록 약물 농도가 높아지고 약제에 대한 노출이 많아지면 부작용이 흔해진다는 기존의 보고를 생각할 때⁵²⁾ 이번 연구에 참여한 아시아 인종의 수가 매우 적고 체중 등에 따른 분석이 이루어지지 않았다는 것을 생각하면 이 결과를 액면 그대로 받아들이기는 어려울 수도 있다고 생각된다.

실제 임상에서의 결과 (Real world data)

전향적 무작위 연구를 통하여 효과를 증명하고 이에 따라 허가받은 약제라 하여도 실제 임상에서 사용하여 보면 임상시험에서의 결과와는 다소 다른 결과를 보이는 것이 일반적이다. 이는 임상시험에는 미리 정해진 엄격한 기준에 따라 환자를 등록하고 이에 맞지 않으면 아예 등록이 되지 않기 때문이기도 하며 임상시험에서는 미리 정해진 일정에 맞추어 환자를 치료하게 되고 여기

서 벗어나면 탈락하지만 실제로는 이와 달리 약간의 유효성이 있기 마련이다. 또한 임상 시험에는 비교적 전신 상태가 좋은 사람들이 등록되지만 실제로는 상태에 관계없이 치료를 하여야 하므로 대개의 경우 실제 임상에서 나온 자료는 임상시험의 결과보다 나쁘기 마련이고 다양한 실제 문제를 제기하게 되므로 이 결과를 잘 해석하여야 한다.

Sorafenib이 가장 먼저 허가를 받고 사용되었고 공식 허가 이전에도 허가 외로 사용이 가능하였던 것을 생각하면 sorafenib을 사용한 실제 임상 성적에 대한 보고가 그렇게 많지 않다는 것은 놀랍다. 2011년 중국에서의 보고는 DECISION 진행 중에 나온 것인데 통상 용량의 절반인 200 mg bid 만 사용하여도 폐 전이만 있는 유두암 환자에서는 33%에서 부분 관해, 44%에서 무진행이 나타나며 42주의 무진행 생존 기간을 보였다고 한다.⁵³⁾ 대상 환자의 수가 9명으로 적기는 하였지만 이 사실은 이후 DECISION에서 확인되었고 통상 용량인 400 mg bid를 사용하는 경우 훨씬 긴 무진행 생존 기간을 보이는 것이 확인되었다.

실제 많은 수의 환자들을 대상으로 한 티로신 키나제 억제제의 효과에 대한 실제 임상에서의 효과에 대한 연구는 프랑스에서 다기관연구의 형태로 임상연구의 대상이 되지 않은 환자들을 대상으로 하여 후향적으로 이루어졌다.⁵⁴⁾ 총 62명의 환자들 중 sorafenib (62%), sunitinib (22%), vandetanib (16%)으로 치료받았으며, sorafenib이나 sunitinib으로 치료받은 환자들 중에서는 15%와 8%에서 부분 관해가 있었고 일차 치료와 이차 구제요법 간에 무진행 기간은 6.7개월과 7.0개월로 차이는 없었다고 하나 이차요법으로 치료한 경우에는 부분 관해는 나타나지 않았다.⁵⁴⁾

국내에서 Kim 등⁵⁵⁾은 몇 개의 주요 3차 기관에서의 경험을 모아 후향적이지만 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 한 sorafenib의 사용 경험을 발표하였다. 98명의 대상 환자 중 25%에서 부분 관해를, 65%에서 안정화를 얻었으며 무진행 생존 기간의 중앙값은 9.7개월이었다. 증상이 없거나 폐 전이만 단독으로 있는 경우, 하루에 투여하는 유지용량이 600 mg 이상인 경우 및 혈중 갑상선글로불린 치의 감소가 60% 이상인 경우 등에 예후가 좋았다. 부작용은 수장 족저 증후군이 가장 흔하게 나타났으며 비교적 쉽게 처치할 수 있어서 대체적으로 DECISION에서의 결과와 흡사하였다.⁵⁵⁾ 이 저자들은 이후 같은 대상 환자를 지속적으로 장기간 추적 관찰하여 전체 생존율을 구하였으며 진행하는 경우 구제요법으로 lenvatinib을 투여한 결과를 보고하였다.⁵⁶⁾ 저자들

의 보고에 따르면 sorafenib을 투여한 경우 무진행 생존 기간의 중앙값은 13.5개월, 전체 생존 기간의 중앙값은 41.5개월이었다. 기간을 연장하여 관찰한 결과 sorafenib 치료는 매우 좋은 성적을 보였으며 치료 전 증상이 없는 경우와 종양의 크기가 상대적으로 작은 경우, 일차 치료 후 진행되는 경우 이차 약제로 구제요법을 시행하는 경우 등에서 전체 생존율이 길어짐을 확인할 수 있었다.

국내에서 다른 Kim 등⁵⁷⁾에 의한 보고에 의하면 85명의 대상 환자에서 전체로 무진행 생존 기간은 14.4개월이었으며 sorafenib 치료에 따라 좋은 예후를 보여주는 경우는 크기가 아주 작아 1.5 cm 이하이거나 종양의 성장 속도가 5년 이상으로 긴 경우에 특히 좋으며 종양의 크기가 두 배로 되는 시간이 6개월 이하로 아주 짧은 경우는 약제에 대한 반응이 아주 나쁘다고 하였는데 이는 결과의 해석을 잘 못한 듯하다. DECISION에서 이미 1.5 cm보다 작은 크기의 종양에서는 위약을 투여하는 경우에 비하여 무진행 생존 기간을 연장시키는 효과가 없다고 알려져 있는데⁴⁰⁾ 이러한 결과는 약제를 투여한 군과 치료하지 않거나 위약을 투여한 군을 비교하여 얻어지는 결과임에도 저자들은 적절한 대조군 설정을 하지 않고 3 cm 이상 크기에 비하여 상대 위험도를 구하고 종양의 성장 기간도 5년 이상으로 긴 경우에 비하여 상대 위험도를 계산하는 오류를 범하였다. 실제 종양의 성장 속도를 고려할 때 종양 용적이 두 배로 자라나는 시간(tumor volume doubling time)이 4년 이상으로 느리게 자라나는 경우는 키나제 억제제 치료를 통한 이점이 별로 없고 약제의 부작용은 피할 수 없기 때문에 권고되지 않고 있다.⁵⁸⁾ Tuttle 등⁵⁹⁾의 권고에 따르면 1 cm 이하의 크기이면 치료하지 않고 크기가 1 cm에서 1.5 cm 사이인 경우에는 종양 용적이 두 배로 커지는 속도가 1년보다 짧은 경우에 치료하며 1.5 cm 이상 크기의 종양인 경우에는 종양 용적이 두 배로 커지는 기간이 1년에서 4년 사이인 경우에 치료하도록 권고하고 있으며 4년 이상으로 매우 서서히 자라나는 경우에는 치료하지 않고 경과를 관찰하는 것으로 되어 있다. 즉 이러한 접근법을 통하여 과잉 치료를 피하고 따라서 다중 키나제 억제제의 사용으로 인한 불필요한 부작용을 피할 수 있다. 실제 가장 빨리 자라나는 즉 종양 용적이 두 배로 커지는 기간이 1년 미만인 경우에 키나제 억제제의 생존 연장 효과가 가장 뚜렷하다.⁶⁰⁾ Kim 등⁵⁷⁾의 연구에서는 대상 환자 85명 중 이미 예후가 특히 좋은 것으로 알려져 있는 폐 전이만을 지닌 환자가 거의 대부분이며, 반가량의 환자는 종양의 크기가 1.5 cm 이하이며 종양이 두 배로 자라나는 시간이 5년 이상으로 긴 것으로 보아 이는 치료할 필요

가 없는 너무 작은 전이병소를 가지고 있거나 너무 천천히 자라나는 종양을 지닌 환자들을 치료한 결과로 추정된다. 따라서 Kim 등⁵⁷⁾의 논문을 자세히 읽어보면 치료할 필요가 없는 환자들에게 sorafenib을 투여하면 좋은 결과를 가져온다는 것으로 해석하게 되므로 이는 마치 미세유두암에 대한 과잉진단과 과잉치료의 논란에서 우리나라가 표적이 되었던 것과 같이 키나제 억제제의 남용으로 해석될 여지가 있다. 그 외 중국과⁶¹⁾ 대만에서의⁶²⁾ 경험이 보고되어 있으나 기존의 보고들과 비교하여 특별한 차이점은 없다.

한편 lenvatinib은 분화갑상선암에 대한 임상연구 SELECT가 시행되고 이어서 허가를 받았으나 즉시 실제 임상에서의 사용 경험이 많이 보고되었다. 거의 대부분의 보고들은 대부분 SELECT에서의 효과보다는 약간 뒤떨어지는데⁶³⁻⁷⁵⁾ 이는 통상적으로 잘 짜인 프로토콜대로 시행되는 임상시험에서는 상태가 아주 나쁘다던가 반응이 나쁠 것으로 예상되는 환자는 처음부터 등록이 되지 않기 때문에 시험에 참여할 수가 없는데 비하여 실제 현실에서는 이와 달라서 그러한 환자에서도 약제를 투여하며 치료하여야 하기 때문이므로 이상한 것은 아니다. 한 가지 주목할 만한 보고는 Song 등⁶⁹⁾의 보고이며 이 보고에 따르면 SELECT에서보다도 훨씬 더 좋은 치료 성적을 보이고 있는데, 대상 환자들의 2/3 정도가 일차로 sorafenib을 사용한 후 진행하여 이차 구제요법으로 치료한 점을 생각하면 대상 환자의 문제는 아닐 것으로 생각되며 치료에 따른 반응을 측정하는 정의에 따른 문제일 수는 있겠다고 생각된다. 현재 항암화학요법 등의 반응을 서로 비교하는 방법으로는 RECIST 정의가 사용되고 있는바 이는 전문가들의 합의에 의한 조작적 정의이고 이에 따르면 진행한다고 판정하는 것은 종양의 크기가 제일 많이 줄어들었을 경우에 비하여 20% 이상 증가하는 경우가 해당된다. 그런데 이 정의에 의하면 종양이 너무 많이 줄어들었을 때와 거의 반응이 없는 경우가 다른 의미로 나타날 수도 있다. 원래 크기가 100인 종양이 약제를 투여하고 80% 가량 크기가 감소하여 20이 되었다가 다시 자라나는 경우 제일 줄어들었던 시기의 20에서 20% 이상 자라나 24 이상의 크기가 되면 진행되는 것으로 판정하게 된다. 하지만 원래 크기에서 10%만 줄어 90이 되었다면 이는 안정적 상태인데 다시 크기가 커진다고 해도 여기서 20% 이상 커지는 경우 즉 108 이상으로 커지는 경우에만 진행되는 것으로 판정하게 된다. 저자로서는 이러한 문제점에 대하여 새로운 의견을 제시할 능력은 없으나 Song 등⁶⁹⁾은 적은 용량을 사용하여 오랜 기간 효과를 보이면서 사용할 수 있었다고 결론지

었다. 실제 lenvatinib의 장점으로 꼽히는 종양의 크기 감소가 일찍 일어나고 크기가 많이 줄어든다는 것이 이러한 측면에서 보면 장점이 아닐 수도 있겠고 오히려 이른 시기에 진행되는 것으로 판정을 받아 사용을 중단하게 되는 경우를 초래할 수도 있지 않겠나 염려된다.

실제 lenvatinib을 사용한 보고들에서 부작용의 빈도는 SELECT나 sorafenib에 비하여 그렇게 높지 않지만 단지 3등급 4등급 부작용의 비율이 흡사하다고 안정성에 문제가 없다고는 할 수 없다. Lenvatinib 사용에 따라 나타나는 부작용은 비가역적인 신장 손상에 의한 만성 신부전이나^{76,77)} 심근경색과 같은 중대한 심혈관계 이상⁷⁸⁾ 또는 다기관 기능 부전⁷⁹⁾ 등과 같이 생명과 직결되는 것으로 통상 생명과는 별 관계 없는 수장 족저 증후군 같은 부작용과는 비교할 수 없으며 이러한 부작용은 투약 후 수개월 이상 지나서야 나타나므로 일찍 발견하기 어렵다는 문제가 있다. 아마도 부작용이 늦게 나타나는 문제로 인하여 사용량을 정하는 1상에서 발견되지 않고 사용하는 용량이 과다하게 결정되었을 가능성이 있지만 이에 대하여는 더 이상 논의가 없는 실정이다. 간암 환자에서 투여할 때는 환자의 체중에 따라 용량을 달리하며 60 kg을 기준으로 하여 이보다 작으면 8 mg을 크면 12 mg을 투여하는 것으로 알려져 있다.⁸⁰⁾ 이는 lenvatinib이 간에서 대사되기 때문에 대부분 간기능 이상을 지닌 간암 환자에서는 최적의 용량을 찾아야 하기 때문으로 말하지만, 갑상선암 환자 중 체격이 작은 동양인에서는 이러한 소견을 이미 알고 있으면서⁵²⁾ 전혀 고려하지 않고 무시하는 것은 이해하기 어렵다. 따라서 이 약제의 경우 체구가 작은 한국인에서의 사용은 용량 결정에 극히 조심하여야 할 것으로 생각된다.

갑상선암 치료에서 정밀의료

정밀 의료라고 부를 수 있는 표적치료라고 한다면 종양을 생성하는 유전적 이상에 특이하게 작용하여 다른 부작용 없이 암세포만을 선택적으로 성장을 억제하거나 손상시켜 암의 성장을 멈추게 하고 크기를 줄일 수 있어야 한다. 현재 몇 가지 약제들이 개발되어 사용되고 있으며 이미 언급한 sorafenib이나 lenvatinib 같은 혈관생성 억제제는 날아가는 새를 잡기 위해 산탄총을 쏘는 것과 같이 상당한 부작용을 수반하면서 암세포의 성장을 억제하지만, 이러한 약제는 조준경을 달고 정확히 겨냥하여 사격하는 것처럼 다른 기관에는 영향을 주지 않고 암의 크기를 줄일 수 있다.

종양원성 RET 유전자의 돌연변이가 원인이 되는 것

은 갑상선수질암이며, 재배열이 원인이 되어 일어나는 암종은 비소세포성 폐암, 드물지만 일부의 갑상선유두암 등이다. 변이를 지닌 RET 단백질에 특이하게 작용하는 물질인 pralsetinib은 이들 암종에서 탁월한 치료 효과를 보이며 무엇보다도 별다른 부작용을 보이지 않는다는 것이 큰 장점으로 이러한 임상을 통해 사용을 허가받았다.^{81,82)} 또 다른 약제인 selpercatinib도 역시 RET 유전자 변이와 재배열을 동반한 폐암과 갑상선암에 탁월한 치료 효과를 보여 사용이 허가되었다.^{83,84)} 기존에 사용되던 vandetanib 이나 cabozantinib의 경우 RET 억제에 어느 정도의 효과를 보이므로 수질암 환자에 효과를 나타낸다고 생각되지만 이들 약제는 근본적으로는 VEGFR을 억제하는 혈관생성 억제제이므로 다른 전신적인 부작용이 심하다. Pralsetinib이나 selpercatinib으로 치료하는 경우 그 효과의 지속 기간이 길어 상당 기간 충분한 이득을 볼 수 있으며 전에 vandetanib이나 cabozantinib으로 치료받았던 환자에서도 충분한 효과를 나타내고 일부의 환자에서는 완전 관해도 보였다.^{81,82)} 국내에도 도입된다면 해당 환자에게는 많은 도움이 될 것으로 추정되지만 불행히도 RET 유전자의 재배열을 지닌 유두암은 극히 드물게 발견되며 갑상선수질암도 동아시아인에게서는 매우 드물게 발견된다.

NTRK 유전자의 재배열과 융합에 의한 암형성이 갑상선유두암에서 드물게 관찰되는데 이러한 경우 larotrectinib이 선택적으로 작용하여 상당한 효과를 보이는 것으로 알려져 있고 성인에서보다 소아의 갑상선유두암에서 조금 더 흔히 관찰된다고 한다.⁸⁵⁾ 이 약제도 역시 큰 부작용을 보이지 않으며 상당한 효과를 보여 NTRK 재배열이 증명된 경우에 사용이 허가되었다.

그 외에도 분화가 좋지 않은 갑상선암의 일부에서 ALK 재배열이 관찰되며⁸⁶⁾ 이러한 경우 crizotinib을 사용하여 치료할 수 있다.⁸⁷⁾ 따라서 이러한 유전자 변이를 발견할 수 있는 경우에는 훌륭한 치료법이 될 것으로 기대되지만 문제는 이러한 유전자변이는 아주 드물게 관찰된다는 것이고 다음으로는 이러한 약제는 대상 환자 자체가 극히 적으므로 가격이 엄청나게 비싸다는 것이어서 실제 국내에서 이러한 약제가 널리 사용될지는 현재로서는 전망하기 어렵다.

순차적 구제요법

앞서 말한 바와 같이 갑상선암 환자들에서 정밀 의료가 가능하여지면 더할 나위가 없겠지만 아직은 단지 일부의 드문 유전자 변이를 지닌 환자에서만 가능하며 따

라서 현재로서는 산탄총을 쏘는 것 같은 혈관생성 억제제에 의존할 수밖에 없다. 그러나 몇 개의 후향적 연구에 의하여 하나의 약제로만 치료하는 경우에 비하여 다른 약제를 연이어 사용하여 구제요법을 시행하게 되면 전체 생존 기간이 분명하게 연장된다는 것이 증명되어 있기는 하다.^{15,54,56)} 실제 거의 대부분의 경우는 일차 약제로 sorafenib을 사용하였고 이차 약제로는 lenvatinib을 사용하였는데⁵⁶⁾ 그 반대의 보고는 찾아볼 수가 없다. 아마도 sorafenib을 사용하는 경우 종양의 크기가 서서히 줄어들었다가 반대로 커질 때도 비교적 서서히 자라나기 때문에 약제를 바꾸기가 상대적으로 수월한 데 반하여 lenvatinib을 사용하는 경우 종양의 크기가 빨리 줄어들지만 자라나기 시작할 때도 순식간에 다시 커지기 때문에 이차 약제로 변경할 적절한 시기를 찾기가 어렵기 때문이 아닌가 생각된다. 그러나 아직 어떠한 약제의 순서로 구제요법을 시행하는 것이 최적인지 또 어느 시기에 처음 약제를 두 번째 약제로 바꾸어야 하는지 등은 알려진 바 없다.

향후의 전망

향후 갑상선암 환자에서도 정밀 의료가 가능해져서 부작용 없는 좋은 효과를 보이는 약제가 사용될 수 있기를 희망하지만 지금까지 개발된 약제는 극히 드문 유전자 변이에만 해당이 되므로 대부분의 분화갑상선암 환자들에게는 해당되지 않는다. 실제 분화갑상선암에서 대부분의 종양 유발 돌연변이인 BRAF 변이 또는 NRAS 변이에 대한 효과적이면서 그 효과가 지속적인 약제는 아직 개발되지 않고 있지만 향후 이러한 약제의 개발을 기대해 볼 수 있겠다. 그때까지는 일단 현재 사용 가능한 혈관생성 억제제를 이용하여 순차적인 구제요법을 시행하는 것이 현재로서는 최선의 방법이지만 어느 약제를 일차적으로 사용하고 어느 약제를 다음에 사용할지는 아직 분명하지 않다. 또한 일차 약제에서 이차 약제로 전환하는 최적의 시기도 아직 분명하지 않다. 면역관문 억제제와 같은 약제를 단독 또는 다른 약제와 병용하여 사용하는 것이 유망해 보이기는 하나 아직은 어떠한 결론에 도달하지 못하고 있다. 따라서 빠른 시일 내에 이러한 부분들에 대한 답이 구해지면 방사성요오드에 불응하는 원격전이를 지닌 분화갑상선암 환자의 생존이 연장될 것으로 기대된다.

감사의 말씀

필자를 도와 서울아산병원 내분비내과에서 갑상선암 환자의 진료와 연구에 힘써 주신 김원배, 김원구, 전민지 선생님과 내분비외과의 정기욱, 성태연, 이유미, 김원웅 선생님, 핵의학과의 류진숙 선생님, 영상의학과의 백정환, 이정현, 최영준, 정새롭 선생님, 병리과의 송동은 선생님께 지면을 빌어 감사의 말씀을 전해드립니다.

중심 단어: 방사성 요오드 불응성 분화 갑상선암, 티로신 키나제 억제제, 구제요법, 정밀의료.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Young Kee Shong: <https://orcid.org/0000-0002-7911-9471>

References

- Kim TY, Kim WG, Kim WB, Shong YK. *Current status and future perspectives in differentiated thyroid cancer. Endocrinol Metab (Seoul) 2014;29(3):217-25.*
- Chung JK, Cheon GJ. *Radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer: the first targeted therapy in oncology. Endocrinol Metab (Seoul) 2014;29(3):233-9.*
- Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, et al. *Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91(8):2892-9.*
- Kim WG, Kim EY, Kim TY, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, et al. *Redifferentiation therapy with 13-cis retinoic acids in radioiodine-resistant thyroid cancer. Endocr J 2009;56(1):105-12.*
- Kebebew E, Lindsay S, Clark OH, Woeber KA, Hawkins R, Greenspan FS. *Results of rosiglitazone therapy in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative advanced differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009;19(9):953-6.*
- Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. *Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2013;368(7):623-32.*
- Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. *Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 2015;21(5):1028-35.*
- Dunn LA, Sherman EJ, Baxi SS, Tchekmedyian V, Grewal RK, Larson SM, et al. *Vemurafenib redifferentiation of BRAF mutant, RAI-refractory thyroid cancers. J Clin Endocrinol Metab 2019;104(5):1417-28.*
- Cancer Genome Atlas Research Network. *Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014;159(3):676-90.*
- Yen I, Shanahan F, Lee J, Hong YS, Shin SJ, Moore AR, et al. *ARAF mutations confer resistance to the RAF inhibitor belvarafenib in melanoma. Nature 2021;594(7863):418-23.*
- Dadu R, Shah K, Busaidy NL, Waguespack SG, Habra MA, Ying AK, et al. *Efficacy and tolerability of vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive papillary thyroid cancer: M.D. Anderson Cancer Center off label experience. J Clin Endocrinol Metab 2015;100(1):E77-81.*
- Consoli F, Bersanelli M, Perego G, Grisanti S, Merelli B, Berruti A, et al. *Network indirect comparison of 3 BRAF + MEK inhibitors for the treatment of advanced BRAF mutated melanoma. Clin Transl Oncol 2020;22(6):900-7.*
- Falchook GS, Millward M, Hong D, Naing A, Piha-Paul S, Waguespack SG, et al. *BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. Thyroid 2015;25(1):71-7.*
- Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, Eaton KD, Capell PT, Kell EM, et al. *Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 2010;16(21):5260-8.*
- Dadu R, Devine C, Hernandez M, Waguespack SG, Busaidy NL, Hu MI, et al. *Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(6):2086-94.*
- Diez JJ, Iglesias P, Alonso T, Grande E. *Activity and safety of sunitinib in patients with advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma in clinical practice. Endocrine 2015;48(2):582-8.*
- Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. *Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012;13(9):897-905.*
- Evaluation of efficacy, safety of vandetanib in patients with differentiated thyroid cancer (VERIFIY). [cited October 16, 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876784>.*
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, et al. *Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2013;31(29):3639-46.*
- A study of two different doses of cabozantinib (XL184) in progressive, metastatic medullary thyroid cancer (EXAMINER). [cited October 16, 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896479>.*
- Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, Ferguson KC, Sherman SI. *A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. Thyroid 2014;24(10):1508-14.*
- Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, Wirth LJ, Menefee ME, Liu SV, et al. *Cabozantinib as salvage therapy for patients with tyrosine kinase inhibitor-refractory differentiated thyroid cancer: results of a multicenter phase II International Thyroid*

- Oncology Group trial. J Clin Oncol* 2017;35(29):3315-21.
- 23) A study of cabozantinib compared with placebo in subjects with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer who have progressed after prior VEGFR-targeted therapy. [cited October 16, 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03690388>.
 - 24) Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, et al. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359(1):31-42.
 - 25) Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, Wirth LJ, Martins RG, Locati LD, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(23):3794-801.
 - 26) Bass MB, Sherman SI, Schlumberger MJ, Davis MT, Kivman L, Khoo HM, et al. Biomarkers as predictors of response to treatment with motesanib in patients with progressive advanced thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):5018-27.
 - 27) Keefe SM, Cohen MA, Brose MS. Targeting vascular endothelial growth factor receptor in thyroid cancer: the intracellular and extracellular implications. *Clin Cancer Res* 2010;16(3):778-83.
 - 28) Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4708-13.
 - 29) Locati LD, Licitra L, Agate L, Ou SH, Boucher A, Jarzab B, et al. Treatment of advanced thyroid cancer with axitinib: Phase 2 study with pharmacokinetic/pharmacodynamic and quality-of-life assessments. *Cancer* 2014;120(17):2694-703.
 - 30) Cohen EE, Tortorici M, Kim S, Ingrosso A, Pithavala YK, Bycott P. A Phase II trial of axitinib in patients with various histologic subtypes of advanced thyroid cancer: long-term outcomes and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74(6):1261-70.
 - 31) Bible KC, Suman VJ, Molina JR, Smallridge RC, Maples WJ, Menefee ME, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. *Lancet Oncol* 2010;11(10):962-72.
 - 32) Lin YS, Zhang X, Wang C, Liu YQ, Guan WM, Liang J. Long-term results of a phase II trial of apatinib for progressive radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(8):e3027-e36.
 - 33) Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(29):4714-9.
 - 34) Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(10):1675-84.
 - 35) Hofstijzer H, Heemstra KA, Morreau H, Stokkel MP, Corssmit EP, Gelderblom H, et al. Beneficial effects of sorafenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 2009;161(6):923-31.
 - 36) Cabanillas ME, Waguespack SG, Bronstein Y, Williams MD, Feng L, Hernandez M, et al. Treatment with tyrosine kinase inhibitors for patients with differentiated thyroid cancer: the M. D. Anderson experience. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(6):2588-95.
 - 37) Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: a phase II study in a UK based population. *Eur J Endocrinol* 2011;165(2):315-22.
 - 38) Marotta V, Ramundo V, Camera L, Del Prete M, Fonti R, Esposito R, et al. Sorafenib in advanced iodine-refractory differentiated thyroid cancer: efficacy, safety and exploratory analysis of role of serum thyroglobulin and FDG-PET. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;78(5):760-7.
 - 39) Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *Eur J Endocrinol* 2012;167(5):643-50.
 - 40) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
 - 41) Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):125-34.
 - 42) Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
 - 43) Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22(6):877-87.
 - 44) Brose MS, Frenette CT, Keefe SM, Stein SM. Management of sorafenib-related adverse events: a clinician's perspective. *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 2:S1-S16.
 - 45) Shin SY, Lee YJ. Correlation of skin toxicity and hypertension with clinical benefit in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with sorafenib. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;51(11):837-46.
 - 46) Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, N LL, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatol* 2014;61(2):318-24.
 - 47) Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, Martins RG, Pacini F, Robinson B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer* 2015;121(16):2749-56.
 - 48) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
 - 49) Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, Robinson B, Pacini F, Ball DW, et al. A phase II trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):44-53.
 - 50) A trial of lenvatinib (E7080) in subjects with iodine-131 refractory differentiated thyroid cancer to evaluate whether an oral starting dose of 18 milligram (mg) daily will provide

- comparable efficacy to a 24 mg starting dose, but have a better safety profile. [cited October 16, 2021]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702388>.
- 51) Hayato S, Shumaker R, Ferry J, Binder T, Dutcus CE, Hussein Z. *Exposure-response analysis and simulation of lenvatinib safety and efficacy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer*. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(6):971-8.
 - 52) Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. *Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer*. *Cancer Sci* 2015;106(12):1714-21.
 - 53) Chen L, Shen Y, Luo Q, Yu Y, Lu H, Zhu R. *Response to sorafenib at a low dose in patients with radioiodine-refractory pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma*. *Thyroid* 2011;21(2):119-24.
 - 54) Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, Borget I, Bonichon F, Giraudet AL, et al. *Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network*. *Eur J Endocrinol* 2014;170(4):575-82.
 - 55) Kim M, Kim TH, Shin DY, Lim DJ, Kim EY, Kim WB, et al. *Tertiary care experience of sorafenib in the treatment of progressive radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a Korean multicenter study*. *Thyroid* 2018;28(3):340-8.
 - 56) Oh HS, Shin DY, Kim M, Park SY, Kim TH, Kim BH, et al. *Extended real-world observation of patients treated with sorafenib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma and impact of lenvatinib salvage treatment: a Korean multicenter study*. *Thyroid* 2019;29(12):1804-10.
 - 57) Kim MJ, Kim SM, Lee EK, Hwangbo Y, Lee YJ, Cho SW, et al. *Tumor doubling time predicts response to sorafenib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer*. *Endocr J* 2019;66(7):597-604.
 - 58) Sabra MM, Sherman EJ, Tuttle RM. *Tumor volume doubling time of pulmonary metastases predicts overall survival and can guide the initiation of multikinase inhibitor therapy in patients with metastatic, follicular cell-derived thyroid carcinoma*. *Cancer* 2017;123(15):2955-64.
 - 59) Tuttle RM, Brose MS, Grande E, Kim SW, Tahara M, Sabra MM. *Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer*. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2017;31(3):295-305.
 - 60) Sabra MM, Sherman E, Tuttle RM. *Prolongation of tumour volume doubling time (midDT) is associated with improvement in disease-specific survival in patients with rapidly progressive radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer selected for molecular targeted therapy*. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019; 90(4):617-22.
 - 61) Cheng L, Fu H, Jin Y, Sa R, Chen L. *Clinicopathological features predict outcomes in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with sorafenib: a real-world study*. *Oncologist* 2020;25(4):e668-78.
 - 62) Lin CY, Chang JS, Huang SM, Hung CJ, Hung CL, Chang CT, et al. *Experience of sorafenib treatment in differentiated thyroid cancer from Taiwan*. *J Formos Med Assoc* 2021;120(1 Pt 1):189-95.
 - 63) Berdelou A, Borget I, Godbert Y, Nguyen T, Garcia ME, Chougnnet CN, et al. *Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice*. *Thyroid* 2018;28(1):72-8.
 - 64) Sugino K, Nagahama M, Kitagawa W, Ohkuwa K, Uruno T, Matsuzo K, et al. *Clinical factors related to the efficacy of tyrosine kinase inhibitor therapy in radioactive iodine refractory recurrent differentiated thyroid cancer patients*. *Endocr J* 2018;65(3):299-306.
 - 65) Locati LD, Piovesan A, Durante C, Bregni M, Castagna MG, Zovato S, et al. *Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy*. *Eur J Cancer* 2019;118:35-40.
 - 66) Suzuki C, Kiyota N, Imamura Y, Goto H, Suto H, Chayahara N, et al. *Exploratory analysis of prognostic factors for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer*. *Head Neck* 2019;41(9):3023-32.
 - 67) Masaki C, Sugino K, Saito N, Akaiishi J, Hames KY, Tomoda C, et al. *Efficacy and limitations of lenvatinib therapy for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: real-world experiences*. *Thyroid* 2020;30(2):214-21.
 - 68) Aydemirli MD, Kapiteijn E, Ferrier KRM, Ottevanger PB, Links TP, van der Horst-Schrivers ANA, et al. *Effectiveness and toxicity of lenvatinib in refractory thyroid cancer: Dutch real-life data*. *Eur J Endocrinol* 2020;182(2):131-8.
 - 69) Song E, Kim M, Kim EY, Kim BH, Shin DY, Kang HC, et al. *Lenvatinib for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma and candidate biomarkers associated with survival: a multicenter study in Korea*. *Thyroid* 2020;30(5): 732-8.
 - 70) Rendl G, Sipos B, Becherer A, Sorko S, Trummer C, Raderer M, et al. *Real-world data for lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RELEVANT): a retrospective multicentric analysis of clinical practice in Austria*. *Int J Endocrinol* 2020;2020:8834148.
 - 71) Jerkovich F, Califano I, Bueno F, Carrera JM, Giglio R, Abelleira E, et al. *Real-life use of lenvatinib in patients with differentiated thyroid cancer: experience from Argentina*. *Endocrine* 2020;69(1):142-8.
 - 72) Kish JK, Chatterjee D, Wan Y, Yu HT, Liassou D, Feinberg BA. *Lenvatinib and subsequent therapy for radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a real-world study of clinical effectiveness in the United States*. *Adv Ther* 2020; 37(6):2841-52.
 - 73) Porcelli T, Luongo C, Sessa F, Klain M, Masone S, Troncone G, et al. *Long-term management of lenvatinib-treated thyroid cancer patients: a real-life experience at a single institution*. *Endocrine* 2021;73(2):358-66.
 - 74) Platini F, Cavalieri S, Alfieri S, Bergamini C, Resteghini C, Bottiglieri A, et al. *Late toxicities burden in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib*. *Endocrine* 2021;73(3):641-7.
 - 75) Giani C, Valerio L, Bongiovanni A, Durante C, Grani G, Ibrahim T, et al. *Safety and quality-of-life data from an Italian expanded access program of lenvatinib for treatment of thyroid cancer*. *Thyroid* 2021;31(2):224-32.

- 76) Paschke L, Lincke T, Muhlberg KS, Jabs WJ, Lindner TH, Paschke R. *Anti VEGF-TKI treatment and new renal adverse events not reported in phase III trials. Eur Thyroid J* 2018; 7(6):308-12.
- 77) Iwasaki H, Yamazaki H, Takasaki H, Suganuma N, Sakai R, Nakayama H, *et al.* *Renal dysfunction in patients with radioactive iodine-refractory thyroid cancer treated with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective study. Medicine (Baltimore)* 2019;98(42):e17588.
- 78) Paschke L, Lincke T, Muhlberg K, Lindner TH, Paschke R. *Myocardial infarction after long-term treatment with a tyrosine kinase inhibitor (TKI) with anti-VEGF receptor activity. Case Rep Endocrinol* 2019;2019:7927450.
- 79) Butt MI, Khalid Bakhsh AM, Nadri QJ. *Lenvatinib-induced multiorgan adverse events in Hurthle cell thyroid cancer: a case report. World J Clin Oncol* 2021;12(4):272-81.
- 80) Tamai T, Hayato S, Hojo S, Suzuki T, Okusaka T, Ikeda K, *et al.* *Dose finding of lenvatinib in subjects with advanced hepatocellular carcinoma based on population pharmacokinetic and exposure-response analyses. J Clin Pharmacol* 2017;57(9): 1138-47.
- 81) Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, Brubaker JD, Kim JL, Maynard M, *et al.* *Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. Cancer Discov* 2018;8(7):836-49.
- 82) Markham A. *Pralsetinib: first approval. Drugs* 2020;80(17): 1865-70.
- 83) Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, *et al.* *Efficacy of seliperatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
- 84) Markham A. *Selpercatinib: first approval. Drugs* 2020;80(11): 1119-24.
- 85) Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, *et al.* *Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol* 2018;19(5):705-14.
- 86) Kelly LM, Barila G, Liu P, Evdokimova VN, Trivedi S, Panebianco F, *et al.* *Identification of the transforming STRN-ALK fusion as a potential therapeutic target in the aggressive forms of thyroid cancer. Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111(11):4233-8.
- 87) de Salins V, Loganadane G, Joly C, Abulizi M, Nourieh M, Boussion H, *et al.* *Complete response in anaplastic lymphoma kinase-rearranged oncocytic thyroid cancer: a case report and review of literature. World J Clin Oncol* 2020;11(7):495-503.