

# 갑상선암의 표적 치료

김은숙

울산의대 울산대학교병원 내분비내과

## Targeted Therapies in Thyroid Cancer

Eun Sook Kim

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, College of Medicine University of Ulsan, Ulsan, Korea

### 서론

갑상선암은 가장 흔한 내분비계 암으로 최근 발병률이 현저히 증가하고 있다. 우리나라에서도 갑상선암의 발생이 점점 증가하고 있는데 특히 여성의 경우 2000년 이후 발생률이 급격히 증가하여 2004년부터는 여성에서 가장 많이 발생하는 암이 되었다. WHO에서 정한 병리학적 구별에 따르면 갑상선암은 5가지 유형으로 나뉘는데, 이중 분화갑상선암은 유두암과 여포암을 포함하여 90% 이상을 차지하고 있고, 나머지는 수질암과 분화갑상선암으로부터 파생된 poorly differentiated carcinoma와 이전에 역형성암(anaplastic carcinoma)으로 알려졌던 undifferentiated carcinoma가 있으며 이들은 드물게 발견된다.

분화갑상선은 수술적 치료와 방사성요오드 치료가 주된 치료이며 10년 생존율이 90% 이상이다. 이 중 30%에서 재발을 보이는데 주로는 국소적 재발이며, 약 10-15% 정도(주로 poor differentiation을 보이는 경우)에서 원격전이를 보인다. 재발에 관련된 인자로는 암의 병리학적 유형, 병기, 나이, 남성이 연관되어 있다. 하지만 국소 재발된 환자의 2/3와 원격 전이된 환자의 1/3에서도 앞의 치료로 완전 완화(complete remission)가 가능하다. 따라서 분화갑상선암의 전체적인 예후는 아주 양호하여서 사망률은 10만 명당 0.5명 정도이다. 하지만 이런 생존율은 표준치료가 실패하였을 때는 현저히 감소하는데, 방사성요오드 섭취가 안 되었거나 할 수 없었던 원격전이를 보이는 환자의 경우 5년 생존율은 50% 미만으로 감소한다.

분화갑상선암에서의 항암치료는 그 효과가 낮아서 20% 미만에서 반응율을 보였고 생존율의 개선을 보이지 못하였다. Doxorubicin 단독, 혹은 cisplatin과의 병합요법의 시도 결과 별 효과가 나타나지 않았으며 부작용이 높은 것으로 보고되었다. 최근 정상 갑상선 상피세포의 암화과정에 대한 지식이 축적되면서 이런 환자들에서 새로운 치료적 접근 가능성이 열리게 되었다. 갑상선암은 암화과정에서

다양한 분화정도를 나타내고 있어 암 연구의 좋은 모델이 될 수 있다. 즉 갑상선암으로 이행되는 과정에서 발견되는 분자유전학적 이상이 어떠한 multistep carcinogenesis를 통하여 이루어지는지를 밝히는 것이 암 연구에 있어서 중요한데, 이중 가장 중요한 유전적 이상은 RET/PTC-RAS-RAF-MAPK 축 신호전달경로 이상이다.

RET 유전자는 tyrosine kinase domain을 가진 막수용체를 코딩하며 갑상선암의 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. RET 유전자의 돌연변이는 가족성 수질암의 90% 이상에서, 산발성(sporadic) 수질암의 50% 이상에서 발견된다. 분화갑상선암 중 유두암에서는 RET/PTC 재조합과 RAS kinase 단백질 이상이 10%에서 발견되고, B-type RAF kinase (BRAF) 유전자 이상이 45% 정도 발견된다. 여포암에서도 RAS family (HRAS, NRAS, KRAS) 유전자 이상이 40%에서 발견된다. 한편 유두암에서부터 변화된 poorly differentiated 혹은 역형성암(anaplastic carcinoma)에서도 RAS-BRAF 경로 이상이 발견되었고, p53 돌연변이도 70% 정도에서 발견되며, 그 외 PI3K-mTOR 경로 변이도 발견되었다. 한편 여포암에서는 염색체 3p25와 2q13에 위치하는 PAX8/PPAR $\gamma$  융합유전자도 50% 정도에서 발견된다.

암의 확산에 있어서 새로운 혈관의 형성은 필수적인 요소이다. 암의 혈관신생 과정에는 여러 가지 성장인자들이 관여하지만 이중 vascular endothelial growth factor (VEGF) 및 VEGFR에 관한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. VEGF는 45 kDa의 homodimer로 여섯 개의 다른 glycoprotein으로 나누어져 있고 이들은 VEGF-A (VEGF로 불림), VEGF-B, VEGF-C (림프혈관형성과 연관됨), VEGF-D, VEGF-E, 그리고 placenta growth factor 들이다. VEGF는 혈관형성과 내피세포의 이동 및 증식에 중요한 역할을 한다. 갑상선암에서도 VEGF-A의 발현이 정상 조직에 비하여 증가되어 있다는 보고가 있고, VEGF-C의 발현이 유두암에서 증가되어 있어서 유두암과 여포암을 구별하는데 도움이 된다는 보고가 있다. 뿐만 아니라 VEGF

의 발현 정도가 종양의 크기나 병기, 임파선 전이와 연관되어 있다고 알려져 있다.

이 글에서는 갑상선 암화과정의 multistep model을 이용하여 방사성요오드 치료에 듣지 않는 진행된 갑상선암에서의 targeted therapy의 개발현황과 현재까지의 진행된 임상시도들에 대해 살펴보고자 한다.

## RET/PTC-RAS-MEK-ERK 경로를 표적으로 하는 약물

Mitogen-activated protein kinase (MAPKs)은 cell cycle progression, 세포분화, 활성, apoptosis에 중요한 protein이다. RET 수용체가 활성화 되면 downstream cascade인 RAS, RAF 경로가 활성화된다(Fig. 1).

### 1. Sorafenib

Sorafenib (Nexavar<sup>®</sup>)은 모든 RAF kinases 및 VEGFR 1-3와 platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)  $\beta$ 를 억제하는 것으로 알려져 있고, RET 막수용체에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. Gupta-Abramson 등[2]이 시행한 2상 임상연구에서의 결과를 보면 30명의 대상환자에서 23%에서 부분관해(partial response, PR), 53%에서는 안정상태(stable disease, SD)를 유지하였다고 하며, 갑상선글로불린의 감소는 95%에서 보였고, 평균 progression-free survival 기간은 20개월이었다. 하지만 부작용의 빈도가 높아 6명의 환자에서는 약을 중단하였다고 보고하였다. 또 Kloos 등[3]은 41명의 진행된

유두암 환자에서 15%의 PR과 56%의 SD를 보고하였다. 또 부작용으로 약물 용량을 줄인 경우가 52%에 해당하였다.

### 2. Farnesyl protein transferase inhibitors

RAS 단백질은 활성화되기 전에 세포질에서 세포막으로 이동하여야 하는데 이를 위해서 필요한 farnesylation에 관계하는 farnesyl protein transferase를 억제하면 RAS를 통한 신호전달이 줄어들게 된다. 이중 manumycin은 세포주 및 동물실험에서 세포사멸을 유발하고 종양의 크기를 감소시켰으나, 독성이 심하여 임상연구는 이루어지지 못하였다. Tipifarnib이나 lonafarnib 같은 약물이 현재 임상연구 중이며, 수질암에서 tipifarnib과 surafenib의 병합요법이 부분관해를 유도하였다는 보고가 있다.

### 3. MEK inhibitors

MAPKs은 MAP kinase (MEK1), MAP kinase kinase (MAP2K), MAP kinase kinase kinase (MAP3K)의 3가지 형태가 있다. AZD6244는 MEK1/2의 인산화를 억제시킨다. 여러 solid tumor에서의 1상 임상연구에서 치료 가능성이 제시되었고, 갑상선암에서는 현재 2상 임상연구가 진행되고 있다.

## TYROSINE KINASE를 표적으로 하는 약물

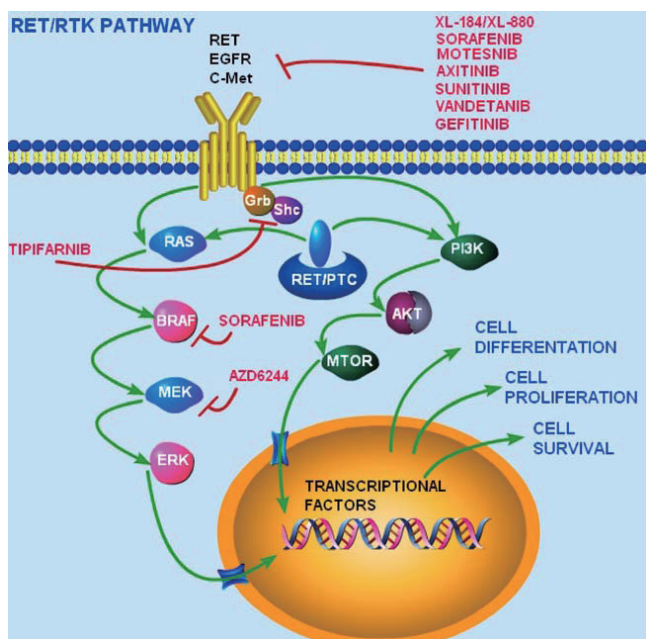
수용체 tyrosine kinase는 암세포에서 돌연변이 등에 의해 리간드와의 결합에 관계없이 활성화된 상태로 존재하면서 비정상적인 세포의 증식을 일으키는 것으로 알려져 있다. 갑상선암에서 RET, VEGFR, epidermal growth factor receptor (EGFR), hepatocyte growth factor receptor (c-Met) 등이 과발현되어 있음이 알려져 있는데, 이들을 억제하는 것이 치료의 좋은 표적이 될 수 있다(Table 1).

### 1. Motesanib

Motesanib (AMG 706)은 VEGFR 1-3, PDGFR- $\beta$ , RET 그리고 KIT 등을 억제한다. Rosen 등[4]은 1상 임상연구에서 7명의 갑상선암 환자 중 3명에서 부분관해 효과를 보고하였다. Sherman 등[5]은 2상 임상연구에서 93명의 환자를 대상으로 motesanib 125 mg을 하루 한번 경구 투여하는 방법으로 24% PR, 67% SD, 그리고 6개월 이상 생존율 35%를 보고하였다. 또한 갑상선글로불린 감소는 81%에서 보였다. 환자중 1/3에서 유전자 검사를 시행하였는데 30%의 BRAF 변이와 18%의 RAS 변이가 발견되었다.

### 2. Axitinib

Axitinib (AG-013736)은 모든 VEGFRs에 대한 선택적 길항제로, Cohen 등[6]은 60명의 갑상선암 환자를 대상으로 시행한 2상 임상연구결과 PR 30%, SD 38%, 평균 progression-free survival 기간은



**Fig. 1.** Targeted therapies that inhibit the receptor tyrosine kinase pathway. Adopted from Target Oncol 4:275-285, 2009 [1].

**Table 1.** Results of new targeted therapies in phase II clinical trials in the treatment of thyroid cancer

Study	Drug	Population	Response rate	Stable disease	Disease-free survival
Gupta-Abramson et al. [2]	Sorafenib	DTC	23%	53%	20 months
Kloos et al. [3]	Sorafenib	PTC	15%	56%	15 months
Sherman et al. [5]	Motesanib	DTC	24%*	67%	10 months
Cohen et al. [6]	Axitinib	All types	30%	38%	18 months
Ravaud et al. [7]	Sunitinib	MTC	33.3%	26.7%	NR
Wells et al. [8]	Vandetanib	MTC	20%	53%	NR
Pennell et al. [9]	Gefitinib	All types	0%	48%	3.7 months
Ain et al. [11]	Thalidomide	DTC & MTC	18%	32%	NR
Ain et al. [12]	Lenalidomide	DTC	22.5%	44.5%	NR

DTC, differentiated thyroid cancer; PTC, papillary thyroid cancer; MTC, medullary thyroid cancer; NR, not reported.

\*10% of unconfirmed responses.

18개월을 보고하였다. 부작용의 빈도도 상대적으로 낮아서 심각한 부작용이 10% 미만으로 보고되었다.

### 3. Sunitinib

Sunitinib (SU011248)의 주표적은 VEGFR2, KIT, PDGFR- $\beta$  그리고 Fms related tyrosine kinase (FLT-3)이고 RET, FGFR1, colony stimulating factor receptor (CSF1R)도 억제한다. 2008년에 3개의 2상 임상 연구 결과가 보고되었는데, 이중 Ravaud 등[7]은 12명의 분화갑상선암에서 response rate (RR) 8.3%, SD 66.7%로 보고하였고, 15명의 수질암을 대상으로 RR 33.3%, SD 26.7%를 보고하였다. 부작용으로는 고혈압, 피로감, hand-foot syndrome, 혈소판감소증 등이 보고되었다.

### 4. Vandetanib

Vandetanib (ZD6474, Zactima<sup>®</sup>)은 VEGFR2-3, RET, EGFR 억제제이다. Wells 등[8]은 RET 변이가 있는 가족성 수질암 환자 30명을 대상으로 한 2상 임상연구에서 vandetanib 300 mg 경구투여로 20%의 RR, 30%의 SD, 50%의 disease control 효과를 보고하였다. 또 환자의 76%에서는 칼시토닌 및 CEA의 의미있는 감소를 보였다. 부작용으로는 QT 연장, 발진, 설사 등이 보고되었고, 향후 3상 임상연구 결과가 주목된다.

### 5. Gefitinib

Gefitinib (ZD1839, Iressa<sup>®</sup>)은 EGFR tyrosine kinase domain의 선택적 억제제이다. 이 수용체는 정상 및 갑상선암 조직에서 높게 발현되고 있고 분화갑상선암의 예후와 연관되어 있다. 갑상선암에서 EGFR 유전자 변이가 보고된 바 있다. Pennell 등[9]은 27명의 갑상선암 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 gefitinib 250 mg 투여로 종양의 partial response는 보이지 않았지만, 12개월간 12%에서 SD 상태를 보였고, 5명의 환자에서는 갑상선글로불린이 기저보다 90% 감소를 보였고, 평균 생존기간은 17.5개월이었다. 하지만 종양에 대한 효과가 미미하여 현재 더 이상의 임상연구는 진행되고 있지 않다.

## 6. c-Met inhibitors

Mesenchymal-epithelial transition factor (MET)는 c-MET 혹은 hepatocyte growth factor receptor (HGFR)로 알려져 있는 단백질을 encode하는데, 갑상선암에서 c-MET이 과발현되어 있음이 알려지면서 치료의 표적이 되고 있다. XL-184는 RET, c-MET, VEGFR2의 억제제이고, 수질암 동물모델에서 종양을 억제함이 알려졌다[10]. 1상 임상연구에서 13명의 수질암 환자에서 3명의 부분관해 효과가 보고되었고, 현재 3상 임상연구가 진행 중이다. 부작용으로는 수족중후군(hand-foot syndrome), 간독성, 점막염(mucositis)이 있다. 또 다른 약제인 XL-880 역시 1상 임상연구에서 좋은 효과가 기대되고 있다.

## 그 외의 표적치료 약제들

### 1. Thalidomide

Thalidomide는 글루탐산 유도체(glutamic acid derivative)로 TNF- $\alpha$ 를 분해하고, VEGF와 bFGF를 억제함으로써 면역조절 및 혈관생성을 억제한다고 알려졌다. Ain 등[11]은 28명의 갑상선암 환자를 대상으로 한 2상 임상연구 결과에서 18%의 PR, 32%의 SD 효과를 보고하였다. 주된 부작용은 피로감, 졸음, 말초신경병증, 변비, 어지러움 등이었으며, 7명의 환자에서는 부작용으로 약제를 중단하였다.

### 2. Lenalidomide

Lenalidomide (CC-5013)는 thalidomide 유도체로서 골수기질세포 억제 및 항혈관생성, 면역조절을 통해 종양의 자멸을 유도하는 것으로 알려져 있다. 다발성 골수종에서는 thalidomide 보다 독성이 적은 것으로 보고되었다. Ain 등[12]은 21명의 갑상선암 환자를 대상으로 한 2상 임상연구에서 67%에서 치료에 반응이 있었다고 보고하였고 (PR 22.5%, SD 44.5%), 부작용도 용량 감소로 조절됨을 보고하였다.

### 3. p53 stabilizer

p53은 다양한 암에서 cell-cycle arrest, 세포사멸, DNA 복구를 조

절하는 데 주된 역할을 하는 유전자이다. Human double minute (Hdm2) 유전자는 p53 활성을 억제하는 역할을 하는데, Hürthle cell 종양에서 Hdm2의 발현이 증가되어 있고 또 종양세포의 증식과 연관됨이 제시되었다. JNJ-26854165는 Hdm2-p53 복합체를 안정화시켜 p53의 기능을 보존시키는 약제로, 진행된 Hürthle cell 종양 환자를 대상으로 한 1상 연구에서 기대되는 효과를 나타내었다. Nutilins는 Hdm2 억제제로 현재 다른 약제와 병합하여 2상 임상연구가 진행 중이다.

#### 4. 분화유도제들

Depsipeptide (FK228 or romidepsin)는 histone deacetylase 억제제로 혈관생성 억제뿐 아니라 cell cycle arrest 및 세포사멸을 유도하며 heat shock protein 90-의존성 물질을 감소시키는 작용을 한다. Depsipeptide를 이용하여 비수질 갑상선암에서 요오드섭취능의 회복을 목적으로 한 2상 임상연구가 진행 중이다. 이외에도 rosiglitazone이나 all-transretinoic acid 같은 분화유도제들을 이용한 연구에서도 40-45%의 환자에서 방사성요오드 섭취율의 증가가 보고되었으나 방사성요오드 치료반응과는 별 연관성이 없었다.

### 결론

전통적인 치료방법으로는 치료가 불가능한 진행된 갑상선암 환자들의 치료에 발암 과정에서 일어난 분자 수준에서의 이상을 표적으로 하는 새로운 약물들의 시도가 활발히 이루어지고 있으며 그 효과도 기대되는 수준이다. 앞으로 새로운 약제들에 의한 종양의 효과를 판정하는 세밀한 기준이 정립되어야 하며, 부작용을 감안한 활발한 임상연구가 이루어져야 할 것이다.

### 참고문헌

1. Capdevila J, Perez-Garcia J, Obiols G, Tabernero J: Targeted therapies in thyroid cancer. *Target Oncol* 4:275-285, 2009
2. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS: Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26:4714-4719, 2008
3. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Col-lamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH: Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 27:1675-1684, 2009
4. Rosen LS, Kurzrock R, Mulay M, Van Vugt A, Purdom M, Ng C, Silverman J, Koutsoukos A, Sun YN, Bass MB, Xu RY, Polverino A, Wizeorek JS, Chang DD, Benjamin R, Herbst RS: Safety, pharmacokinetics, and efficacy of AMG 706, an oral multikinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 25:2340-2342, 2007
5. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, Licitra L, Eschenberg MJ, Sun YN, Juan T, Stepan DE, Schlumberger MJ; Motesanib Thyroid Cancer Study Group: Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 359:31-42, 2008
6. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liao KE, Cohen RB: Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4708-4713, 2008
7. Ravaud A, de la Fouchardière C, Asselineau J, Delord JP, Cao CD, Niccoli P, Rodien P, Klein M, Catargi B: Efficacy of sunitinib in advanced medullary thyroid carcinoma: intermediate results of phase II THYSU. *Oncologist* 15:212-213, 2010
8. Wells SA Jr, Gosnel JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, Skinner M, Krebs A, Vasselli J, Schlumberger M: Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 28:767-772, 2010
9. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, Ross DS, Evans T, Wirth LJ, Fidias PH, Temel JS, Gurubhagavatula S, Heist RS, Clark JR, Lynch DJ: A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 18:317-323, 2008
10. Zhang Y, Guessous F, Kofman A, Schiff D, Abounader R: XL-184, a MET, VEGFR-2 and RET kinase inhibitor for the treatment of thyroid cancer, glioblastoma multiforme and NSCLC. *IDrugs* 13:112-121, 2010
11. Ain KB, Lee C, Williams KD: Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 17:663-670, 2007
12. Ain KB, Lee C, Holbrook KM, Dziba JM, Williams KD: Phase II study of lenalidomide in distantly metastatic, rapidly progressive, and radioiodine-unresponsive thyroid carcinomas: preliminary results. *J Clin Oncol* 26:S6027, 2008