

진행성 갑상선암 환자에서 발생하는 Tyrosine Kinase Inhibitor의 이상반응

서울대학교병원 내과¹, 서울대학교병원 강남검진센터 내과²

김민주^{1,2}, 박영주¹

Adverse Events of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Advanced Thyroid Cancer

Min Joo Kim^{1,2} and Young Joo Park¹

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital¹, Department of Internal Medicine, Healthcare Research Institute, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center², Seoul, Korea

Tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are widely used for the treatment of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. Although the previous studies including large-scale randomized controlled trials have demonstrated the effects of TKIs in advanced thyroid cancers, it has been found that most patients experienced adverse events (AEs). Unlike other cancers, even patients with advanced thyroid cancers are often asymptomatic. Rather, TKI use can make patients suffer adverse events. Therefore, the use of TKI should be decided after the full consideration of AEs as well as its efficacies. While using TKI, AEs should be monitored, evaluated, and managed appropriately, if AEs develop. In this review, the occurrence, evaluation, and management of AEs of sorafenib, lenvatinib, and vandetanib will be described, which TKIs are most commonly used for the treatment of advanced thyroid cancer. Some suggestions for the management of AEs in the real life are also provided.

Key Words: Adverse events, Lenvatinib, Sorafenib, Thyroid cancer, Vandetanib

서 론

갑상선암은 수술과 방사성요오드 치료가 효과적이기 때문에 예후가 좋다. 그러나 갑상선암이 국소적으로 많이 진행하거나 원격전이가 발생하여 수술이 어려워지고 방사성요오드 치료에 불응하기 시작하면 예후가 나쁘다. 이러한 방사성요오드 치료에 불응하는 진행성 갑상선암에서 여러 가지 항암치료들이 시도되었지만 큰 효과를 거두지 못했다. 그러나 최근 티로신 키나아제 억제제(tyrosine kinase inhibitor, TKI)가 진행성

갑상선암에서 효과를 보이고 있다. 갑상선분화암에서는 sorafenib과 lenvatinib이, 갑상선수질암에서는 vandetanib이 그 효과를 인정받아 미국 식품의약청(Food and Drug Administration, FDA)과 우리나라 건강보험의 허가를 받았다. 대규모 3상 임상시험에서 방사성요오드 치료에 불응하는 진행성 갑상선분화암 환자에게 sorafenib을 사용한 경우 무진행 생존 기간(progression-free survival)이 10.8개월로 위약군이 5.8개월이었던 것보다 유의하게 길었다.¹⁾ 비슷한 환자군에서 lenvatinib을 사용한 경우도 무진행 생존 기간이 18.3개월로 위약군의 3.6개월보다 유의하게 좋은 결과를 보여주었다.²⁾

Received October 15, 2018 / Revised November 16, 2018 / Accepted November 16, 2018

Correspondence: Young Joo Park, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea

Tel: 82-2-2072-4183, Fax: 82-2-764-2199, E-mail: yjparkmd@snu.ac.kr

Copyright © 2018, 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.

진행성 갑상선수질암에서 vandetanib을 사용한 경우 무병 생존 기간이 30.5개월로 위약군의 19.3개월보다 유의하게 길었다.³⁾

갑상선암은 대부분 증상이 없다. 진행성 갑상선암 환자라고 하더라도 증상이 없는 경우가 많다. 그런데 TKI를 사용하게 되면 대부분의 환자가 이상반응(adverse event)을 경험하게 된다. 이상반응이란 약물치료를 하면서 예상하지 못한 좋은 않은 징후, 증상, 또는 질병을 의미한다.⁴⁾ 이상반응은 약물과 관련이 있을 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. TKI에 의한 이상반응은 환자의 삶의 질을 저하시키고 때로는 생명을 위협하기도 한다. 이 때문에 갑상선암에서 TKI 사용은 신중하게 결정되어야 한다. 현재 한국에서는 sorafenib, lenvatinib, vandetanib이 보험을 인정받아 널리 사용되고 있으므로 본 종설에서는 이 세 가지 약제의 이상반응에 대해 기존에 보고된 임상시험과 실제 진료 현장에서의 결과를 중심으로 살펴보고자 한다. 또한, 경험이 충분하지는 않지만, 저자들이 실제 진료 현장에서 느낀 약제에 따른 이상반응의 특징과 그에 대한 치료 경험을 일부 기술하였다. 이에 대해서는 저자들의 짧은 임상 경험에 의한 개인적인 견해를 밝힌다.

본 론

자주 나타나는 이상반응과 그 빈도

1) Sorafenib

갑상선분화암 환자에서 sorafenib의 사용은 2013년에

FDA 승인을 받았고, 이듬해인 2014년 우리나라 건강보험의 허가를 받았다. 기존의 임상시험 및 실제 진료 현장에서의 경험을 살펴보면, 갑상선암 환자에서 sorafenib을 사용할 경우 대부분의 환자들이 이상반응을 경험하게 된다(Table 1). 가장 대규모 임상시험인 DECISION 임상시험(randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trial)의 결과를 살펴보면 99%에서 이상반응을 경험하였고, 64%에서 grade 3 이상의 이상반응을 경험하였다.^{1,5)} 이상반응은 약물을 시작하고 1-2개월 이내에 가장 많이 발생하고 이후 점차 감소하였다.⁷⁾ Sorafenib은 여러 가지 암의 치료에 사용되고 있는데, 갑상선암에서 사용할 때 신장암이나 간암과 같은 다른 암에서 사용될 때 보다 이상반응의 빈도가 높게 보고된다.⁶⁾ 그 이유는 명확하지 않지만, 다른 암에 비해 갑상선암 자체에 의한 증상이 상대적으로 적어서 일부 이상반응이 더 많이 보고될 수 있고, 갑상선암에서 약물 사용 기간이 길기 때문이라는 추측이 있다.

DECISION 임상시험에서 이상반응으로 인하여 약물을 잠시 중단하거나 감량해야 했던 경우는 각각 66%, 64%였고, 19%는 이상반응 때문에 약물을 영구 중단했다(Table 1). 이상반응의 발생과 마찬가지로 약물 조정도 약물을 시작하고 1-2개월 이내에 가장 많이 필요했고, 이후에는 그 빈도가 점차 감소하였다.⁵⁾ Sorafenib과 관련된 6개의 임상시험을 메타분석하였을 때에도 이상반응으로 인하여 약물 감량이 필요한 경우는 62%로 매우 높았다.⁷⁾

우리나라 6개 병원에서 시행한 후향적 연구에서도 대부분(95%)의 환자가 이상반응을 경험하였고, 41%에

Table 1. Safety overview for sorafenib in differentiated thyroid cancers

	DECISION (n=207)	Kim M et al. 2018 (n=98)	Schneider TC et al. 2012 (n=31)	Ahmed M et al. 2011 (n=34)	Kloos RT et al. 2009 (n=56)	Gupta-Abramson V et al. 2008 (n=30)
Study design	Phase III trial	Retrospective	Phase II trial	Phase II trial	Phase II trial	Phase II trial
Median duration of treatment, months (IQR)	10.6 (5.3–15.7)	9.7 (4.5–16.7)	9.2	16.5	10.4	6.7
Mean daily dose, mg (SD)	651 (159)	666 (114)	562 (175)	NA	NA	NA
Dose interruption	137 (66%)	19 (19%)	NA	82 (82%)	NA	19 (63%)
Dose reduction	133 (64%)	38 (39%)	18 (58%)	79%	52%	14 (47%)
Any grade adverse events	204 (99%)	93 (95%)	NA	NA	NA	24 (80%)
Grade 3–4 adverse events	133 (64%)	40 (41%)	NA	NA	NA	3 (10%)
Adverse events leading to withdrawals	39 (19%)	13 (13%)	7 (23%)	2 (6%)	14 (25%)	6 (20%)

DECISION: randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trial, IQR: interquartile range, NA: not mentioned, SD: standard deviation

서 grade 3 이상의 이상반응을 경험하였다.⁸⁾ 이상반응으로 인하여 약물을 잠시 중단하거나 감량해야 했던 경우는 각각 19%, 39%로 DECISION 임상시험에 비해 비교적 낮았으나, 이상반응으로 인하여 약물을 완전히 중단해야 하는 경우는 13%로 비슷하였다.

가장 흔한 이상반응은 손발 피부 반응(hand-foot skin reaction, HFSR), 설사, 피로, 발진, 체중 감소, 고혈압 등이었고 발생률은 연구마다 조금씩 달랐다(Table 2). 메타분석 결과에 의하면 HFSR은 80%, 설사는 68%, 피로는 67%, 발진은 66%, 체중 감소는 52%, 고혈압은 31% 정도로 발생하였다.⁷⁾ 드물지만 심각한 이상반응으로는 이차 암이나 흉수, 심낭삼출(pericardial effusion), Stevens-Johnson 증후군과 같은 중증의 피부 이상반응이 있다.¹⁾ 저자들이 경험한 바로는, 초기에는 피부 반응이, 장기적으로는 식욕 감소와 피로감이 가장 빈번하게 관찰되는데, 특히 피부 반응은 빠르면 투약 1주일 후, 보통 2주 후부터 발생하여 2-3개월이 지나면 호전을 보인다. 피로와 식욕 저하는 혈중 무기질과 전해질의 불균형과 신장기능 이상 등을 유발할 수 있으므로 체중 변화를 함께 관찰하면서 주의를 요한다.

2) Lenvatinib

Lenvatinib은 갑상선분화암에서 두 번째로 승인된

TKI 제제이다. 2015년 FDA에서 승인을 받았고, 같은 해 우리나라 건강보험에서도 허가를 받았다. Sorafenib과 마찬가지로 lenvatinib도 갑상선암 환자에서 사용할 경우 환자 대부분에서 이상반응이 발생하는데, 가장 대규모 임상시험인 SELECT 임상시험(selenium and vitamin E cancer prevention trial)에서 97%가 이상반응을 경험하였다.²⁾ 이중 grade 3 이상의 이상반응이 76%를 차지하였고 심각한 이상반응이 50%이었다. 이상반응이 발생하기까지의 시간의 중앙값은 3개월로, 대부분의 이상반응이 3개월 이내에 발생한다.⁹⁾ 이상반응으로 인하여 lenvatinib을 잠시 중단하거나 감량해야 했던 경우는 각각 82%, 68%였고, 14%는 이상반응 때문에 약물을 완전히 중단하여야 했다. SESLECT 임상시험에 참가한 일본인 30명을 별도로 분석한 연구를 보면 일본인에서 grade 3 이상의 이상반응이 93%로 전체 연구 대상자보다 많았고, 약물 감량이 필요한 경우도 90%로 전체 연구 대상자보다 많았다.¹⁰⁾ 이상반응은 65세 이상의 노인에서 전체 발생률뿐만 아니라 grade 3 이상의 발생률도 높았다.¹¹⁾

갑상선암 환자 58명에서 시행된 lenvatinib에 대한 제2상 임상시험에서도 모든 환자에서 이상반응이 있었고, 이상반응으로 인하여 lenvatinib을 잠시 중단하거나 감량해야 했던 경우는 각각 74%, 66%였고, 26%는 이상

Table 2. Incidence of adverse events with sorafenib in thyroid cancers

	DECISION (n=207)		Kim M et al. 2018 (n=98)		Schneider TC et al. 2012 (n=31)		Ahmed M et al. 2011 (n=34)		Kloos RT et al. 2009 (n=56)		Gupta-Abramson V et al. 2008 (n=30)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Hand-foot skin reaction	76%	20%	76%	20%	71%	32%	88%	6%	63%	7%	93%	10%
Diarrhea	69%	6%	47%	1%	52%	13%	76%	3%	75%	4%	80%	7%
Alopecia	67%		31%		52%		74%		82%		43%	
Rash or desquamation	50%	5%	33%	3%	55%	29%	NA		79%	4%	80%	10%
Fatigue	50%	6%	30%	7%	NA		47%	9%	82%	16%	63%	3%
Weight loss	47%	6%	1%		58%	17%	29%		82%	5%	60%	10%
Hypertension	41%	10%	32%	2%	42%	38%	21%	6%	43%	4%	43%	13%
Anorexia	32%	2%	7%	1%	NA		29%		57%		20%	3%
Oral mucositis	23%	1%	27%	3%	48%	20%	26%	9%	16%	2%	47%	
Pruritus	21%		NA		NA		NA		NA		13%	3%
Nausea	21%		NA		10%		26%		55%		30%	
Headache	18%		2%		NA		15%	3%	16%		7%	
Cough	15%		NA		NA		9%		3%		27%	
Constipation	15%		1%		NA		21%	3%	NA		7%	
Dyspnea	14%	5%	2%		NA		NA		14%		27%	

DECISION: randomized double-blind placebo-controlled phase 3 trial, NA: not mentioned

반응 때문에 약물을 완전히 중단했었다.¹²⁾

실제 진료 현장에서 lenvatinib이 갑상선암 환자에서 사용된 기간은 길지 않아 실제 lenvatinib 사용 성적에 대한 보고는 소규모로 이루어지다가,¹³⁾ 최근 프랑스에서 88명의 결과를 보고하였다.¹⁴⁾ 이 후향적 연구에서 이상반응으로 인하여 lenvatinib을 잠시 중단하거나 감량해야 했던 경우는 각각 32%, 59%였고, 14%는 이상반응 때문에 약물을 영구 중단했다.¹⁴⁾

Lenvatinib의 경우 sorafenib과 비슷한 이상반응이 모두 발생하지만, 가장 흔한 이상반응은 고혈압, 설사, 피로, 식욕 저하, 체중 감소, 단백뇨 등이 있고, 각각의 발생률은 Table 3과 같다. 피부 이상반응은 sorafenib에 비교하여 상대적으로 적게 발생한다. 특이할 점은, 발생을 예측할 수 없는 심한 증증반응이 드물지 않게 발생하였다는 것이다. 폐색전증(pulmonary embolism), 심근경색, 급성 신부전, 출혈, 누공(fistula) 등이 보고되고 있다.^{2,12,14)} 가장 흔히 관찰되는 고혈압은 약물을 복용하고 1-2주 이내부터 나타날 수 있다. 단백뇨는 복용 기간 중 아무 때나 발생할 수 있다. 복용 기간이 길어질수록 심한 피로와 식욕 저하 발생이 증가하고, 잇몸 염증 등의 구내염이 드물지 않게 발생하여 음식물 섭취 감소를 유발하기도 한다. 종양의 크기나 위치, 동반된

전신 질환 등에 따라 발생 예측이 어려운 심각한 이상반응도 생길 수 있다.

3) Vandetanib

Vandetanib은 갑상선수질암에 대한 치료제로 FDA로부터는 2011년 승인을 받았고, 우리나라 건강보험에서는 2015년에 허가를 받았다. Vandetanib을 사용하는 환자도 대부분(95-100%) 이상반응을 경험하게 된다.^{15,16)} 이상반응으로 약물을 잠시 중단하거나 감량해야 했던 경우가 35-80%로 보고되었고,^{3,15,17)} 이상반응 때문에 약물을 영구 중단한 경우도 12-27%로 보고되었다.^{3,16)} ZETA (Zactima Efficacy in Thyroid Cancer Assessment) 임상시험에 참여했던 일부 환자들을 분석한 결과에 따르면 골격근량이 작고 혈중 vandetanib 농도가 높은 경우에 이상반응이 보다 많이 발생하였다.¹⁸⁾ 따라서 이러한 환자들에서는 이상반응 발생에 대해 보다 주의를 기울여야 하겠다.

가장 흔한 이상반응은 설사, 발진, 오심, 고혈압, 두통, 피로, 심전도에서 QT 간격의 연장 등이고, 각각의 발생률은 Table 4와 같다. Vandetanib의 피부 이상반응은 HFSR 형태보다는 발진, 여드름, 광선민감도(photosensitivity) 형태로 많이 나타난다.¹⁹⁾ 따라서 vandetanib

Table 3. Incidence of adverse events with lenvatinib in differentiated thyroid cancers

	SELECT (n=261)		SELECT (Japan) (n=30)		Berdelou A et al. 2018 (n=88)		Cabanillas ME et al. 2015 (n=58)	
Study design	Phase III trial		Phase III trial		Retrospective		Phase II trial	
Adverse events	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Hypertension	68%	42%	87%	80%	67%	35%	76%	10%
Diarrhea	59%	8%	60%		47%	1%	67%	10%
Fatigue or asthenia	59%	9%	60%	13%	96%	47%	60%	9%
Decreased appetite	50%	5%	57%	13%	39%	36%	52%	2%
Decreased weight	46%	10%	33%	3%	68%		69%	12%
Nausea	41%	2%	43%		24%		50%	
Stomatitis	36%	4%	50%		28%	3%	31%	2%
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	32%	3%	70%	3%	28%		NA	
Proteinuria	31%	10%	63%	20%	NA		64%	10%
Vomiting	28%	2%	37%		8%		38%	
Headache	28%	3%	13%		NA		43%	2%
Dysphonia	24%	1%	27%		NA		43%	
Arthralgia	18%		27%		13%		36%	5%
Dysgeusia	17%		20%		NA		NA	
Rash	16%	0.4%			NA		NA	

SELECT: selenium and vitamin E cancer prevention trial

Table 4. Incidence of adverse events with vandetanib in medullary thyroid cancers

	ZETA trial (n=231)		Bastholt L et al. 2016 (n=205)	Chougnet CN et al. 2015 (n=60)		Wells SA et al. 2010 (n=30)	
	Phase III trial		Phase III trial	Retrospective		Phase II trial	
	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Any grade	Grade 3 or 4	Any grade	Grade 3 or 4
Diarrhea	56%	11%	52%	58%	7%	70%	10%
Rash	45%	4%	25%	60%	10%	67%	3%
Nausea	33%		22%	8%	3%	63%	10%
Hypertension	32%	9%	34%	35%	3%	33%	10%
Headache	26%		10%	NA		47%	3%
Fatigue	24%	6%	17%	52%	5%	63%	7%
Decreased appetite	21%	4%	16%	15%	2%	43%	3%
Acne	20%		NA				
Dry skin	15%		9%				
Dermatitis acneiform	15%		21%				
Asthenia	14%	3%	12%				
Vomiting	14%		10%			40%	7%
Abdominal pain	14%		NA	3%	3%		
ECG QT prolonged	14%	8%	NA	32%	5%		
Insomnia	13%		NA	8%			

ECG: electrocardiogram, ZETA: Zactima Efficacy in Thyroid Cancer Assessment

에서는 다른 두 약제에 비교하여 특히 여드름, 광선민감도, QT 간격 연장에 대한 주의가 더 필요하다.

이상 반응의 평가

TKI에 의한 이상반응은 CTCAE (common terminology criteria for adverse events)를 통해 평가하게 된다. CTCAE는 미국 국립암센터에서 암에 대한 치료를 할 때 이상반응을 객관적으로 평가하기 위해 개발한 방법이다. 현재 가장 최신판은 2017년에 개발된 5판이다. 앞서 언급한 DECISION, ZETA 임상시험에서는 CTCAE 3판을, SELECT 임상시험에서는 CTCAE 4판을 사용하였다.

CTCAE에서 이상반응은 grade 1부터 grade 5로 나누게 된다.⁴⁾ Grade 1은 경도의 이상반응으로 증상이 없거나 경한 증상을 동반하고 임상적으로 중재(intervention) 없이 경과관찰만으로도 괜찮은 경우를 의미한다. Grade 2는 중등도 이상반응으로 국소적이거나 비침습적인 중재가 필요하기는 하지만 나이에 합당한 일상생활능력을 보이는 경우를 의미한다. Grade 3은 심한, 그러나 생명에 지장을 주지 않는 이상반응으로 입원을 하거나 입원이 길어지거나 일상생활능력에 제한을 받는 경우이다. Grade 4는 생명에 위협을 주는 이상반응으로 응급한 중재가 필요한 경우이다. Grade 5는 이상반응으로 인하여 사망하는 경우이다.

CTCAE에서는 증상별로 구체적인 기준을 제시하고

있다. 이에 갑상선암에서 TKI를 사용할 때 주로 나타나는 이상반응을 Table로 정리하였다(Table 5). 이러한 이상반응이 발생하면 발생 즉시 발견하여 적절히 대처하여야 TKI의 이상반응은 줄이고 동시에 TKI 치료는 유지할 수 있기 때문에 실제 환자 진료 시 이상반응 여부를 적절하게 평가하는 것이 중요하다. 미국 MD Anderson 암센터에서는 흔히 관찰되는 TKI 이상반응을 CTCAE grade로 쉽게 평가할 수 있는 이상반응 평가지(Fig. 1)를 이용하여 매 환자 방문 시 이상반응을 평가하는 것을 제시하고 있다. 또한 CBC, electrolytes, BUN, creatinine, glucose, total bilirubin, calcium, magnesium, phosphorous, albumin, AST/ALT, PT/aPTT, TSH/free T4, urinalysis, 심전도 등을 치료 시작 전과 치료 시작 후 첫 3개월은 매달, 이후 2-3개월 간격으로 측정하여 TKI 사용으로 발생한 이상반응을 조기에 빠짐없이 발견할 수 있도록 권고하고 있다.²⁰⁾

이상반응의 관리

갑상선암에서 TKI를 사용할 때 대부분 이상반응을 경험하게 되는데, 이를 잘 관리하여 이로 인하여 TKI 치료를 영구히 중단하지 않고 유지하는 것이 중요하다. 환자에게 발생 가능한 이상반응에 대해서 미리 알려주면, 이상반응이 발생하였을 경우에 환자의 순응도가 좋아지므로 이에 대한 충분한 사전 교육이 필요하다. 본 종설에서는 대표적인 이상반응의 관리에 대해서 간

Table 5. Grades of common terminology criteria for adverse events (CTCAE)

CTCAE term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	Minimal skin changes or dermatitis (e.g., erythema, edema, or hyperkeratosis) without pain	Skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, fissures, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting instrumental ADL	Severe skin changes (e.g., peeling, blisters, bleeding, fissures, edema, or hyperkeratosis) with pain; limiting self-care ADL	–	–
Rash maculo-papular	Macules/papules covering <10% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness)	Macules/papules covering 10–30% BSA with or without symptoms (e.g., pruritus, burning, tightness); limiting instrumental ADL; rash covering >30% BSA with or without mild symptoms	Macules/papules covering >30% BSA with moderate or severe symptoms; limiting self-care ADL	–	–
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4–6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline; limiting instrumental ADL	Increase of ≥7 stools per day over baseline; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self-care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypertension	Systolic BP 120–139 mmHg or diastolic BP 80–89 mmHg	Systolic BP 140–159 mmHg or diastolic BP 90–99 mmHg if previously WNL; change in baseline medical intervention indicated; recurrent or persistent (≥24 hrs); symptomatic increase by >20 mmHg (diastolic) or to >140/90 mmHg; monotherapy indicated initiated	Systolic BP ≥160 mmHg or diastolic BP ≥100 mmHg; medical intervention indicated; more than one drug or more intensive therapy than previously used indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Proteinuria	1+ proteinuria; urinary protein ≥ ULN– <1.0 g/24 hrs	2+ and 3+ proteinuria; urinary protein 1.0–<3.5 g/24 hrs	Urinary protein ≥3.5 g/24 hrs; 4+ proteinuria	–	–
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self-care ADL	–	–
Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	Associated with significant weight loss or malnutrition (e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Weight loss	5 to <10% from baseline; intervention not indicated	10–<20% from baseline; nutritional support indicated	≥20% from baseline; tube feeding or TPN indicated	–	–
Electrocardiogram QT corrected interval prolonged	Average QTc 450–480 ms	Average QTc 481–500 ms	Average QTc ≥501 ms; change from baseline	Torsade de pointes; polymorphic ventricular tachycardia; signs/symptoms of serious arrhythmia	–

ADL: activity of daily living, BSA: body surface area, TPN: total parenteral nutrition, ULN: unique learner number, WNL: within normal limit

THE UNIVERSITY OF TEXAS
MDAnderson
Cancer Center
Making Cancer History®

Endocrine Targeted Therapy Adverse Event Record

PATIENT USE ONLY (please check if you have had one or more of the following symptoms):

<input type="checkbox"/> Rash (on skin or hands/feet)	<input type="checkbox"/> Burning of the mouth	<input type="checkbox"/> Fever	<input type="checkbox"/> Shortness of Breath	<input type="checkbox"/> Hoarseness
<input type="checkbox"/> Increased Blood Pressure	<input type="checkbox"/> Nausea/Vomiting	<input type="checkbox"/> Diarrhea	<input type="checkbox"/> Weakness/Fatigue	<input type="checkbox"/> Weight loss

Patient Signature

Print Name

PHYSICIAN USE ONLY:

Toxicity	0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
ANOREXIA	No	<input type="checkbox"/> Loss of appetite, without alterations in eating	<input type="checkbox"/> Oral intake altered without sig wt loss	<input type="checkbox"/> Assoc w/ sig wt loss; requires IVF/TPN/TF; inadequate oral intake	<input type="checkbox"/> Life threatening
BLEEDING	No	<input type="checkbox"/> Mild; No Intervention	<input type="checkbox"/> Sxs, gross bleeding; intervention needed	<input type="checkbox"/> Transfusion, interventional radiology, OR, hemostasis	<input type="checkbox"/> Life threatening
DIARRHEA	No	<input type="checkbox"/> Increase <4 stools/day over baseline	<input type="checkbox"/> Increase of 4-6 stools/day over BL; not interfere w/ADLs; IV fluids < 24 hrs	<input type="checkbox"/> Increase of >7 stool/day; or incontinence; IVF>24hrs; hospitalization	<input type="checkbox"/> Life threatening
DRY MOUTH	No	<input type="checkbox"/> Symptomatic, no dietary alteration	<input type="checkbox"/> Symptomatic & significant PO intake decreased	<input type="checkbox"/> Symptoms causing inability to eat adequately	-
DYSPHAGIA	No	<input type="checkbox"/> Sxs, but able to eat	<input type="checkbox"/> Sxs; altered eating; IV fluids < 24 hrs	<input type="checkbox"/> Sxs; severely altered eating, IV TPN, TF > 24 hrs	<input type="checkbox"/> Life threatening, Obstruction etc
FATIGUE	No	<input type="checkbox"/> Fatigue relieved by rest	<input type="checkbox"/> Moderate fatigue not relieved by rest, limiting some ADLs	<input type="checkbox"/> Fatigue not relieved by rest limiting self care ADLs	<input type="checkbox"/> Bedridden/ disabling
FEVER/RIGOR	No	<input type="checkbox"/> 38-39° C, 100.4-102.2° F	<input type="checkbox"/> 39.1-40° C, 102.3-104° F	<input type="checkbox"/> >40° C, >104° F for <24hrs	<input type="checkbox"/> >40° C, >104° F >24hrs
HAIR LOSS	No	<input type="checkbox"/> Thinning or Patchy	<input type="checkbox"/> Complete		
HAND-FOOT SYNDROME	No	<input type="checkbox"/> Numbness, tingling, paresthesia, painless swelling or erythema of hands and/or feet or discomfort not interrupting usual activities	<input type="checkbox"/> Painful erythema & swelling of hands &/or feet &/or discomfort affecting subjects activities	<input type="checkbox"/> Moist desquamation, ulceration, blistering or severe pain of hands &/or feet &/or severe discomfort causing inability ADLs or work.	-
HOARSENESS	No	<input type="checkbox"/> Mild or intermittent; fully understandable	<input type="checkbox"/> Moderate or persist; repetition but understandable	<input type="checkbox"/> Severe including predominantly whispered speech	-
HYPERTENSION	No	<input type="checkbox"/> PreHTN (SBP 120 - 139 mm Hg or DBP 80 - 89 mm Hg)	<input type="checkbox"/> Stage 1 HTN (SBP 140-159 mm Hg or DBP 90-99 mm Hg); medical intervention indicated; recurrent or persistent (>24 hrs) symptomatic increase by >20 mm Hg (diastolic) or to > 140/90 mm Hg if previously VML; monotherapy indicated	<input type="checkbox"/> Stage 2 HTN (SBP >160 mm Hg or DBP >100 mm Hg); medical intervention indicated; > 1 drug or more intensive therapy than previously used indicated	<input type="checkbox"/> Life threatening consequences (e.g., HTN crisis), urgent intervention indicated
MUCOSITIS	No	<input type="checkbox"/> Erythema of mucosa	<input type="checkbox"/> Patchy ulceration, pseudomembrane	<input type="checkbox"/> Confluent ulceration, pseudomembrane	<input type="checkbox"/> Tissue necrosis; life threatening
NAUSEA	No	<input type="checkbox"/> Loss of appetite with no change in eating	<input type="checkbox"/> Oral intake decreased without weight loss or dehydration	<input type="checkbox"/> Intake; IVF/TPN/TF or hospitalization indicated	-
PAIN	No	<input type="checkbox"/> Mild pain	<input type="checkbox"/> Mod pain, limiting ADLs	<input type="checkbox"/> Severe pain, limiting self care ADLs	<input type="checkbox"/> Disabling
RASH	No	<input type="checkbox"/> Macular/ papular eruption or erythema without associated sxs	<input type="checkbox"/> Rash with pruritus or other sxs, localized desquamation or other lesions covering >50% BSA	<input type="checkbox"/> Severe, generalized macular/ papular erythroderma, vesicular eruption; or desquamation covering >50% BSA	<input type="checkbox"/> Generalized bullous, exfoliative or ulcerative dermatitis
VOMITING	No	<input type="checkbox"/> 1 episode in 24hrs > Baseline	<input type="checkbox"/> 2-5 in 24hrs over Baseline; IV fluids < 24hrs	<input type="checkbox"/> >6 in 24hrs over Baseline; or needs IVF > 24hrs	<input type="checkbox"/> Life threatening
WEAKNESS	No	<input type="checkbox"/> No sxs. Weakness on exam	<input type="checkbox"/> Sxs, interfere with function, but not ADL	<input type="checkbox"/> Sxs & interfere with ADL	<input type="checkbox"/> Life Threatening
WEIGHT LOSS	No	<input type="checkbox"/> 5 to <10% from baseline; intervention not indicated	<input type="checkbox"/> 10 - <20% from baseline	<input type="checkbox"/> >20% from baseline	-

Baseline Weight: _____ Current Weight: _____ Blood Pressure: _____ ECOG Performance Status: _____

Legend: ADL = activities of daily living; BSA = body surface area; BL = baseline; HTN = hypertension; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group
IVF = Intravenous fluids; PO = Oral; Sxs = symptoms; TF = tube feeds; TPN = total parenteral nutrition

Fig. 1. Adverse event record (Reprint with permission from Reference 20. Copyright 2013 Endocrine Society).

략하게 살펴보고자 한다. TKI에 의한 피부 이상반응은 HFSR이 가장 흔한데 처음 1-2달에 가장 많이 발생한다.^{5,9)} 우선 환자에게 피부 이상반응이 나타날 수 있음을 잘 교육하고 평소에 충분히 보습제를 바르도록 하는 것이 좋다. 발은 면양말을 착용하고 발에 잘 맞지 않는 신발은 피해야 한다. 이상반응이 나타나면 양상에 따라 국소적으로 urea-based 연고나 스테로이드 제제, salicylate 제제를 바르는 것이 도움이 된다. 통증이 심한 경우 진통제를 사용해볼 수도 있다. 특히 sorafenib의 경우 드물지만 keratoacanthoma-type squamous cell carcinomas와 같은 피부암의 발생이 보고되어 있으므로, 병변의 양상을 잘 관찰하여야 한다.

고혈압도 흔한 이상반응이므로, 기존에 고혈압이 있는 환자라면 우선 혈압이 잘 조절되는 상태에서 TKI가 시작되어야 하겠다. 치료를 시작하고 1주일 후부터는 반드시 혈압을 측정하여야 하는데, 고혈압 이상반응을 잘 확인하기 위해서는 혈압은 환자가 병원을 방문할 때뿐만 아니라 집에서도 매일 측정하는 것이 좋다. 혈압이 140/90 mmHg 이상 상승하게 되면 혈압약을 시작한다. 혈압약의 종류는 환자의 상황에 따라 결정되어야 하는데, 단백뇨가 있는 경우라면 안지오텐신전환효소 억제제(angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ACE inhibitor)나 안지오텐신 II 수용체 차단제(angiotensin II receptor blocker, ARB)가 보다 적합하다. 처음 혈압약

을 처방하고 2주 뒤에 다시 혈압을 평가하여 혈압약을 조정하는 것이 좋다. 경우에 따라서는 TKI 용량을 감량하거나 잠시 중단 후 감량하여 재사용하는 것이 필요할 수 있다. 혈압 조절이 이루어지면 매달 혈압을 측정하여 관찰한다.

단백뇨는 특히 lenvatinib에서 흔히 발생하는 이상반응이다. 단백뇨의 경우 정확한 평가를 위해서는 24시간 소변 검사가 필요하겠으나 단일 소변에서 protein/creatinine 비율을 검사하는 것이 간편하므로 선별검사는 주로 단일 소변에서 protein/creatinine 비율을 검사하게 된다. 적어도 첫 3개월은 매달 단백뇨를 검사하는 것이 권장된다. 단백뇨가 발생하면 ACE 억제제나 ARB를 처방하고 동반된 고혈압이 있다면 철저히 혈압 조절을 해주는 것이 중요하다. 단백뇨는 처음 1-2달에 많이 발생하기는 하나 대부분 grade 1-2로 심하지 않지만, 시간이 지나면서 점차 grade 3 이상의 단백뇨가 많이 발생하기 때문에 lenvatinib 사용 기간이 길어져도 주의 깊게 관찰하여야 한다.⁹⁾

이상반응이 발생하면 각각의 반응에 대한 적절한 관리도 중요하지만, TKI를 적절히 잠시 중단하거나 감량하는 것도 중요하다. 기존 대규모 임상시험에서의 관리를 살펴보면 grade 3 이상의 이상반응이 발생하게 되면 약물을 중단하고 이상반응이 grade 1-2로 호전되면 약물을 감량하여 다시 시작하게 된다.^{1,2)} Grade 2 이하의 이상반응은 우선 보존적인 방법으로 관리를 하게 된다. 그러나 grade 2 이상의 이상반응이 두 번 이상 발생하거나 환자가 견디기 어려운 경우 약물을 잠시 중단하거나 약물을 감량하게 된다.

심전도에서 QT 간격이 연장된 경우에는 grade 3 이상에서 약물을 중단하거나 감량하게 된다. 심전도에서 QT 간격의 연장은 모든 TKI에서 발생할 수 있으나 특히 vandetanib에서 빈번하게 발생한다.²¹⁾ ZETA 임상시험의 경우 1, 2, 4, 8, 12주에 심전도를 확인하고 이후에는 3개월에 한 번씩 확인하였다.³⁾ ZETA 임상시험에서는 QTc 간격의 연장에 대해 550 ms 이상이거나 기존보다 100 ms 이상 증가하는 경우로 정의하였지만, CTCAE 기준은 보다 엄격하여 500 ms 이상이거나 60 ms 이상 증가하는 경우가 grade 3이다(Table 5). TKI 사용을 시작하기 전부터 QT 간격이 500 ms 이상이라면 TKI를 사용하지 않는 것이 좋다. TKI 사용에서 나타나는 QT 간격 연장은 대부분 임상적으로 문제가 되는 경우가 드물지만 torsades de pointes나 급사의 위험이 있어 주의가 필요하다.²²⁾

다른 약물을 TKI와 동시에 사용할 때에는 sorafenib, vandetanib 등이 cytochromeP450 3A4 (CYP3A4)에 의해 대사되므로 CYP3A4의 활성화에 영향을 미치는 약물에 의한 TKI 대사 변화에 유의하여야 한다. 갑상선호르몬은 TKI 사용 후 흡수, 배설 등의 영향으로 요구량이 증가할 수 있으므로, 정기적인 갑상선기능에 대한 추적검사가 필요하다.

장기적으로 식욕감소로 인하여 경구 섭취량이 감소하면, 피로감, 전신쇠약이 심해질 뿐만 아니라 전해질 불균형과 신장기능 이상 등이 발생할 수 있으므로, 식사량을 확인하고 식이 섭취를 독려하면서, 필요 시 환자용 균형영양식(뉴케어, 그린비아 등)을 처방하여 영양 상태를 유지할 수 있도록 하는 것이 매우 중요하다.

Table 6. Patients discouraging TKI treatment

Contraindications	Comments
Poor ECOG performance	3 or more
Abnormal liver function	AST, ALT >5 times the upper limit of normal
Abnormal renal function	Creatinine clearance <30 mL/min Proteinuria >1 g/24 h
Uncontrolled hypertension	Blood pressure >150/90 mmHg
Prolonged QTc interval	QTc >500 ms at baseline History of ventricular and bradyarrhythmias Use of drugs that may prolong QT Uncontrolled blood levels of calcium, potassium, magnesium, and TSH
High cardiovascular risk	Unstable angina, myocardial infarction, stroke, or thromboembolic events within 6 months prior TKI
High risk of bleeding or fistula	Gastrointestinal bleeding or active hemoptysis Coagulopathy or use of anticoagulants such as warfarin Tumor involvement of the trachea-bronchus and of the pharyngo-esophagus tracts or encasement of great vessels

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, TKI: tyrosine kinase inhibitors, TSH: thyroid stimulating hormone

갑상선암에서 TKI를 사용할 때 이상반응이 많아서 시작 용량을 보다 낮추는 것에 대한 연구들도 있었다. Sorafenib의 경우 시작 용량이 하루 800 mg이었던 환자와 하루 800 mg 미만이었던 환자들(평균 392 mg)을 후향적으로 비교한 연구가 있었는데 치료성적이 비슷하기는 했지만 이상반응에 의한 약물 중단이나 약물 감량을 유의하게 줄여주는 못하였다.²³⁾ Lenvatinib의 경우 시작 용량이 24 mg과 18 mg인 경우를 비교하는 전향적인 임상시험이 진행 중이다.²⁴⁾

이상반응을 예방하기 위한 환자 선택

이상반응을 예방하기 위해서는 TKI를 사용할 환자를 잘 선별하는 것도 중요하겠다. 이에 TKI를 사용하지 않는 것이 좋은 환자에 대해 Table 6에 제시하였다.²⁵⁾ 기본적으로 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance가 0-2로 좋은 경우, 신기능과 간기능이 정상인 경우에 약물을 사용하는 것이 좋다. 이상반응 중 고혈압이 흔히 발생하기 때문에 혈압이 잘 조절되지 않는 경우(>150/90 mmHg)는 TKI를 사용하지 않는 것이 좋겠고, 혈압을 조절한 이후에 약물을 시작하여야 하겠다. Lenvatinib의 경우 단백뇨가 흔한 이상반응 중 하나이므로 단백뇨가 하루 1 g 이상인 경우 상대적인 금기가 될 수 있다.²⁾ Vandetanib의 경우 기존 심전도에서 QT 간격이 길거나 QT 간격을 연장시킬 만한 약제를 복용하고 있는 경우 상대적인 금기가 될 수 있다.²⁶⁾ 혈중 칼슘, 칼륨, 마그네슘이 낮은 경우 이에 대한 교정이 필요하고, 교정이 어렵다면 이 또한 상대적인 금기가 될 수 있다.²⁶⁾ TKI의 심각한 이상반응 중 하나가 심혈관계 질환이므로 심혈관계 질환의 위험 인자가 높은 경우에도 약물을 사용하지 않는 것이 좋다(Table 6).

결 론

진행성 갑상선암에서 TKI 치료가 효과적이기는 하나 대부분의 환자들이 이상반응을 경험하게 된다. 따라서 TKI 사용을 결정하는 데 있어 이상반응에 대한 충분한 고려가 필요하고, TKI를 결정하고 시작된 이후에는 이상반응의 발생을 면밀히 관찰하고 적절히 평가하여 적극적으로 관리해주어야 하겠다.

중심 단어: 이상반응, 렌비마, 소라페닙, 갑상선암, 반데타닙.

References

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2):134-41.
- 4) National Cancer Institute. Protocol development: Cancer Therapy Evaluation Program 2017.
- 5) 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.
- 6) Jean GW, Mani RM, Jaffry A, Khan SA. Toxic effects of sorafenib in patients with differentiated thyroid carcinoma compared with other cancers. *JAMA Oncol* 2016;2(4):529-34.
- 7) Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(2):253-61.
- 8) 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.
- 9) Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine* 2017;56(1):121-8.
- 10) 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.
- 11) Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer in the Phase III SELECT trial. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2692-9.
- 12) 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.
- 13) Jasim S, Iniguez-Ariza NM, Hilger CR, Chintakuntlawar AV, Ryder MM, Morris JC 3rd, et al. Optimizing lenvatinib therapy in patients with metastatic radioactive iodine-resistant differentiated thyroid cancers. *Endocr Pract* 2017;23(10):1254-61.
- 14) Berdelou A, Borget I, Godbert Y, Nguyen T, Garcia ME, Chougnet CN, et al. Lenvatinib for the treatment of

- radioiodine-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid* 2017. [Epub ahead of print]
- 15) Bastholt L, Kreissl MC, Fuhrer D, Maia AL, Locati LD, Maciel L, et al. Effect of an outreach programme on vandetanib safety in medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2016;5(3): 187-94.
 - 16) Chougnet CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid* 2015;25(4):386-91.
 - 17) Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(5):767-72.
 - 18) Massicotte MH, Borget I, Broutin S, Baracos VE, Leboulleux S, Baudin E, et al. Body composition variation and impact of low skeletal muscle mass in patients with advanced medullary thyroid carcinoma treated with vandetanib: results from a placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6): 2401-8.
 - 19) Giaccherio D, Ramacciotti C, Arnault JP, Brassard M, Baudin E, Maksimovic L, et al. A new spectrum of skin toxic effects associated with the multikinase inhibitor vandetanib. *Arch Dermatol* 2012;148(12):1418-20.
 - 20) Carhill AA, Cabanillas ME, Jimenez C, Waguespack SG, Habra MA, Hu M, et al. The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: establishing a standard for patient safety and monitoring. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(1):31-42.
 - 21) Ghatalia P, Je Y, Kaymakalan MD, Sonpavde G, Choueiri TK. QTc interval prolongation with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Br J Cancer* 2015; 112(2):296-305.
 - 22) Shah RR, Morganroth J, Shah DR. Cardiovascular safety of tyrosine kinase inhibitors: with a special focus on cardiac repolarisation (QT interval). *Drug Saf* 2013;36(5):295-316.
 - 23) Dadu R, Waguespack SG, Sherman SI, Hu MI, Busaidy NL, Jimenez C, et al. Efficacy and tolerability of different starting doses of sorafenib in patients with differentiated thyroid cancer. *Oncologist* 2014;19(5):477-82.
 - 24) ClinicalTrials.gov. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in subjects with iodine-131 refractory differentiated thyroid cancer to evaluate whether an oral starting dose of 18 mg daily will provide comparable efficacy to a 24 mg starting dose, but have a better safety profile. [cited November 17, 2018]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02702388>.
 - 25) Berdelou A, Lamartina L, Klain M, Leboulleux S, Schlumberger M, Network T. Treatment of refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2018;25(4):R209-R23.
 - 26) Cabanillas ME, Hu MI, Jimenez C. Medullary thyroid cancer in the era of tyrosine kinase inhibitors: to treat or not to treat--and with which drug--those are the questions. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(12):4390-6.