

방사성요오드 치료저항성 갑상선암에서 방사성요오드 병용치료의 새로운 전략

서울대학교 보라매병원 핵의학과¹, 서울대학교 의과대학 핵의학교실²
오소원¹, 팽진철², 정준기²

New Strategies for Combined Radioiodine Therapy in Refractory Thyroid Cancer

So Won Oh¹, Jin Chul Paeng² and June-Key Chung²

Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center¹, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital², Seoul, Korea

The prognosis of differentiated thyroid cancer (DTC) is excellent, which is mainly due to the high therapeutic efficacy of radioactive iodine (RAI) therapy as well as indolent nature of thyroid cancer itself. Although most patients with DTC are well treated with RAI therapy, a certain number of patients have been suffered from refractoriness to RAI therapy. To overcome refractoriness, many alternative treatments have been investigated, and they could be classified based on the mechanisms of action; redifferentiation drug and molecular targeted drug. Not only redifferentiated drugs but also molecular targeted drugs could induce differentiation of thyroid cancer cells. Consequently, alternative treatments allowing tumor cells of RAI avidity followed by RAI therapy could utilize a synergistic effect of both therapies. Combined RAI therapy is expected to improve therapeutic effects and prognoses of RAI refractory thyroid cancers.

Key Words: Radioiodine, Refractory thyroid cancer, Redifferentiation therapy, Molecular targeted therapy

서론

갑상선암은 우리나라 암발생 1위 암종으로 2010년 현재 약 36,000여 명 이상이 새로 갑상선암으로 진단받은 것으로 보고되어,¹⁾ 관련 학계와 사회의 많은 관심을 받고 있다. 그러나 우리나라에서 발생하는 갑상선암은 대부분 분화도가 좋은 분화갑상선암(differentiated thyroid carcinoma)으로 성장 속도가 느리고 예후가 양호하여 10년 생존율이 96.5%에 이르는 것으로 보고되었다.^{2,3)} 이는 분화갑상선암 자체가 양호한 생물학적 특성을 가

질 뿐만 아니라, 종양세포 표면에 나트륨요오드공동수송체(sodium-iodide symporter; NIS)를 발현하여 이를 이용하는 방사성요오드(radioactive iodine; RAI) 치료에 우수한 성적을 보이는 것이 주요 원인의 하나이다.

방사성요오드 치료는 비교적 진행된 분화갑상선암에서도 치료성적이 우수하여 갑상선암 관련 사망을 줄이는 것으로 알려져 있으나,⁴⁾ 분화도가 나쁜 미분화갑상선암(poorly differentiated thyroid cancer)이나 역형성 갑상선암(anaplastic thyroid cancer), 또는 일부 진행성 분화갑상선암 환자에서는 방사성요오드 치료에 잘 반응을 하지 않아서 치료성적이 만족스럽지 못하다.

Received May 10, 2014 / Revised June 25, 2014 / Accepted July 8, 2014

Correspondence: So Won Oh, MD, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea
Tel: 82-2-870-2582, Fax: 82-2-870-2866, E-mail: mdoosw@snu.ac.kr

Copyright © 2015, 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.

Schlumberger⁵⁾는 인구 100,000명당 4명꼴로 방사성요오드 치료에 저항성을 보이는 것으로 보고한 바 있으며, 전체 암환자의 5%에 해당하는 것으로 추산된다. 일부 분화갑상선암에서는 진행 경과 중에 이러한 치료저항성을 획득하는 것으로 보이며, 이는 분화갑상선암에서 발생하는 탈분화 현상과 관련이 있다. 분화갑상선암에서 NIS, 갑상선글로불린(thyroglobulin; Tg), 갑상선과산화효소, 갑상선자극호르몬 수용체를 비롯한 갑상선 관련 유전자 발현이 감소하는 일련의 탈분화 과정을 거쳐 방사성요오드 치료에 저항성을 갖게 된다.⁶⁾

방사성요오드 치료저항성 갑상선암(RAI refractory thyroid cancer)은 진행이 빠르고 공격적 양상을 띠어서 일반적인 분화갑상선암과 달리 예후가 무척 불량하다. 그러나 공격적인 진행암이 되더라도 여전히 여타 암종에 비해서는 진행이 느린 편이어서, 원격전이가 발견된 이후 중앙생존값이 3-6년에 이른다.⁷⁾ 한편 치료저항성 갑상선암은 진행이 느리고 무증상 시기가 비교적 오래 지속되는 편이지만, 일단 암이 진행하게 되면 외부방사선조사나 항암화학치료와 같은 전신요법에 대한 치료 반응이 불량하여 치료방법을 선택할 수 있는 폭이 좁다. 특히 항암화학치료의 치료 효과는 매우 미미한 것으로 알려져 있으며, doxorubicin은 치료 반응이 약 0-22%로 보고되고 있다.⁸⁾ 따라서 방사성요오드 치료저항성 갑상선암을 치료할 수 있는 대체치료법이 시급하다.

방사성요오드 치료저항성 갑상선암

방사성요오드 치료저항성 갑상선암에 대한 정의는

연구자들마다 달라서 분화갑상선암뿐만 아니라 미분화갑상선암이나 역형성갑상선암과 혼재되어 쓰이는 경우가 많다. 미분화갑상선암과 역형성갑상선암은 방사성요오드 치료에 잘 반응하지 않으며 전체 갑상선암의 5% 정도를 차지할 정도로 드물다.⁹⁾ 그러나 분화갑상선암이더라도 방사성요오드 치료에 잘 반응하지 않게 된 치료저항성 갑상선암은 뚜렷한 치료법이 없고 예후가 불량하다는 점에서 미분화갑상선암과 큰 차이가 없다.

최근 분화갑상선암의 분자 발병기전(molecular pathogenesis)에 대한 이해를 바탕으로 다양한 분자표적치료제들이 개발되었으며, 이를 치료저항성 분화갑상선암 환자를 대상으로 사용하는 임상시험이 활발히 이루어지고 있다. 치료저항성 분화갑상선암 환자는 임상적으로 증례가 많지 않으므로 원활한 연구를 위해서는 다기관 임상시험이 필수적이고, 여러 임상연구 결과들을 서로 비교하기 위해서는 해당 질환의 정의와 환자의 선정기준 등이 명백하게 정립되어야 할 필요가 있다. 일례로 Brose 등¹⁰⁾은 멀티키나아제 저해제인 sorafenib (Nexavar[®])을 재발성 및 전이성 진행 분화갑상선암 환자 치료에 사용하기 위해 3상 임상시험을 수행하면서, 방사성요오드 치료 횟수 및 누적 방사선량과 영상검사 소견을 기준으로 방사성요오드 치료저항성 갑상선암을 정의하였다(Table 1). 그러나 아직까지 연구자들끼리 합의된 정의가 존재하는 것은 아니며 또 다른 키나아제 저해제인 selumetinib을 이용한 임상시험에서¹¹⁾ 제시한 선정기준은 방사성요오드 치료 횟수 등에서 차이가 있다(Table 1).

Table 1. Comparison of RAI-refractory thyroid cancer criteria

RAI-refractory thyroid cancer	Ref.
1. Presence of one target lesion <u>without iodine uptake</u> (1) \geq One measurable lesion as measured by CT or MR (2) Disease progression* within 14 months	10
2. Patients whose tumors had <u>iodine uptake</u> At least one of the following criteria (1) Single RAI (\geq 37 MBq); disease progression* within the previous 16 months (2) Multiple RAI (the last RAI > 16 months ago); disease progression* after each of 2 RAI Tx. (\geq 37 MBq) administered within 16 months of each other (3) A cumulative RAI dose of \geq 22 GBq	11
At least one of the following criteria • RAI non-avid metastatic lesion voidng on Dx. RAI scan up to 2 years • RAI avid metastatic lesion stable in size or progression* despite of RAI therapy within 6 months • FDG-avid lesion on PET	

*Disease progression defined by RECIST criteria

CT: computed tomography, FDG: fluorodeoxyglucose, MR: magnetic resonance, PET: positron emission tomography, RAI: radioactive iodine

Table 2. Re-differentiation drugs

Class	Mechanism of action	Drugs
Retinoic acid	RA that forms a complex with RAR-RXR heterodimer modulates the frequency of transcription initiation of thyroid specific genes after binding to RAREs in their promoters.	13- <i>Cis</i> -RA (isotretinoin), all- <i>trans</i> -RA (tretinoin), bexaroten
HDAC inhibitor	HDAC inhibitors relieve the HDAC dependent block of differentiation, thereby restore RA signaling pathway.	Desipeptide, valproic acid, trichostatin A, vorinostat (SAHA)
PPAR γ agonist	PPAR γ agonist that binds to PPAR-RXR heteromimer activates transcription of target genes regulated by PRRE, and blocks down-regulation of PPAR γ mRNA mediated by PAX8/PPAR γ fusion protein.	Rosiglitazone

HDAC: histon deacetylase, PAX8: paired box gene-8, PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, PRRE: PPAR responsive element, RA: retinoic acid, RAR: retinoic acid receptor, RARE: RA responsive element, RXR: retinoid receptor, SAHA: suberoylanilide hydroxamic acid

치료저항성 갑상선암의 대체치료법

재분화치료(Re-differentiation therapy)

재분화치료는 NIS 발현 감소를 비롯한 일련의 탈분화 과정을 통해 방사성요오드 섭취 능력을 상실하여 치료저항성을 띠게 된 갑상선암에 다시 재분화를 유도하는 치료 방법이다. 재분화치료 약제 단독으로 치료하기보다는 재분화를 유도한 후 방사성요오드를 병합하여 투여하는 치료 전략을 취한다. 재분화치료 약제로는 레티노산(retinoic acid; RA), 히스톤 탈아세틸화효소(histone deacetylase; HDAC) 저해제, peroxisome proliferator-activator γ (PPAR γ) 작용제 등이 있다(Table 2).

1) 작용기전

갑상선호르몬을 비롯한 우리 몸의 신호물질은 세포 사이에 생체정보를 전달하기 위해 표적 세포에 위치한 수용체와 결합하여 작동한다. 갑상선호르몬이 결합하는 수용체는 세포핵에 존재하는 핵수용체이며, 리간드-수용체 결합을 한 뒤 일종의 전사 인자 역할을 하게 된다. 이 과정을 통해 갑상선호르몬은 표적세포 내에서 유전자의 발현을 조절하고 호르몬으로서 기능을 발휘한다. 핵수용체 superfamily에는 ligand binding domain (LBD), DNA binding domain (DBD) 부위가 구조적으로 유사한 아형들이 존재한다. 이러한 아형들은 다시 구조적 유사성과 작용기전을 바탕으로 subfamily로 분류하게 되는데, 레티노산수용체(retinoic acid receptor; RAR)와 갑상선호르몬수용체(thyroid hormone receptor; TR)는 TR-like subfamily에 속한다.

리간드가 없거나 대항제가 존재할 때 RAR은 retinoid (RXR)와 heterodimer를 이루어 RA response element

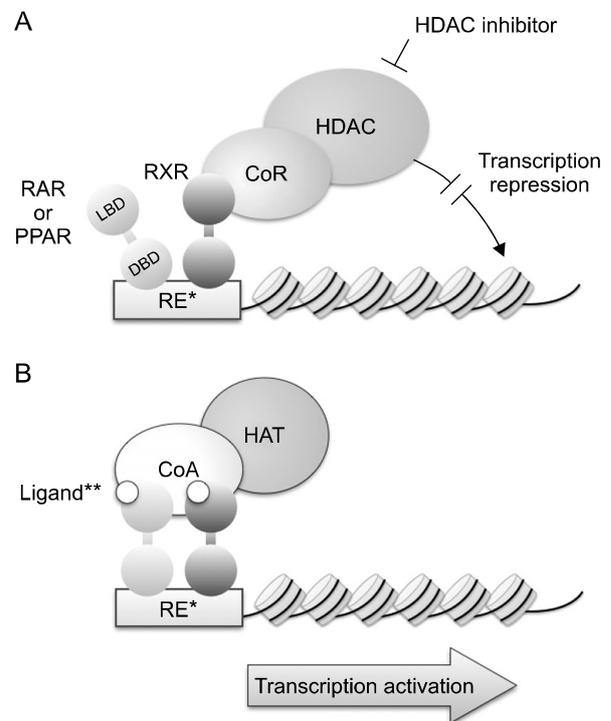


Fig. 1. Mechanisms of re-differentiation drugs. (A) In the absence of ligands, histone deacetylase (HDAC) containing complexes that are tethered through corepressors (CoR) bind to the heterodimers (RAR-RXR or PPAR-RXR) repress the transcription of target genes that are regulated by responsive elements (RARE or PRRE) in their promoters. (B) Binding of ligands (RA or PPAR γ agonist) destabilizes the CoR-binding interface and induces allosteric changes in the ligand binding domain (LBD), which results in the formation of co-activators (CoA) and histone acetyltransferase (HAT) complexes. These series of conformational changes of the heterodimers activate the transcription of target genes. CoA: coactivator, CoR: corepressor, DBD: DNA binding domain, HAT: histone acetyltransferase, HDAC: histone deacetylase, LBD: ligand binding domain, PPAR: peroxisome proliferator activated receptor, PRRE: PPAR responsive element, RA: retinoic acid, RAR: retinoid acid receptor, RARE: RA responsive element, RXR: retinoid receptor.

(RARE)에 결합하게 되고 corepressors (CoRs)의 도움으로 전사 억제(transcriptional repression) 상태를 유지한다. RA가 리간드로 작용하여 RAR-RXR heterodimer와 결합하면 CoRs의 결합면이 불안정해지고 LBD에 구조적 변형을 일으키게 되어, 결국 CoRs에 연결되어 있던 히스톤 탈아세틸화효소가 함께 떨어져 나간다(Fig. 1). 이때 발생하는 구조적 변형은 coactivators (CoAs)와 결합을 촉진하게 되는데, CoAs는 RAR-RXR heterodimer와 결합할 때 histone acetyltransferase (HAT) 또는 TR-associated protein (TRAP)과 콤플렉스를 이루게 된다. 이러한 결합을 통해 결과적으로 표적세포는 전사 활성화(transcription activation) 상태로 바뀌게 된다.¹²⁾

재분화치료에 사용되는 약제들은 리간드 역할(RA, PPAR γ agonist)을 하거나 CoRs을 억제함으로써(HDAC 저해제), 전사 활성화 상태로 바꾸고 암세포의 재분화를 유도하게 된다. 이러한 재분화치료제는 갑상선암세포주를 사용한 생체 외(*in vitro*) 실험에서 NIS 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌으며 이를 바탕으로 실제 환자를 대상으로 하는 임상시험에 적용되기 시작하였다.

2) 레티노산

레티노산은 비타민A의 활성화 대사산물로서, 핵수용체인 RAR, RXR과 결합하여 표적 유전자의 전사를 유도한다. 전사 유도과정을 통해 RA는 세포의 분화, 증식, 고사 등에 영향을 미치며 일부 암종에서는 재분화와 암세포 증식을 억제하여 항암효과를 나타낸다.¹²⁾ 특히 갑상선암에서 레티노산은 NIS 유전자 발현을 증가시키며,^{13,14)} 혈관 생성을 억제하는 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.¹⁵⁾

방사성요오드 치료에 저항성을 나타내는 갑상선암 환자들을 대상으로 레티노산과 방사성요오드를 함께 치료한 초기 임상연구들은 비교적 고무적인 결과를 보고하였다. 약 40-50% 환자에서 레티노산 투여 후 방사성요오드 섭취가 증가하는 것을 치료 후 전신스캔에서 확인할 수 있었다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 전신스캔에서 방사성요오드 섭취가 증가하는 것은 레티노산 투여로 인해 갑상선암세포의 재분화가 일어난 간접적인 증거로 생각할 수 있다. 또한 미만성 갑상선암에서 분비되는 혈청 내 갑상선글로불린이 간으로 섭취되는 것을 반영하므로,²⁰⁾ 재분화 유도 결과를 반영하는 것으로 간주할 수 있다.

그러나 레티노산의 치료 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 많다. 유망한 결과를 보여주었던 초기 임상 연구 결과들과 달리, 대상 환자의 6-20%에서만 방사성

요오드 섭취가 증가하는 것을 보고한 연구들도 있었다.²¹⁻²⁴⁾ 특히 Gruning 등²⁴⁾은 환자 25명 중 2명에서만 방사성요오드 섭취 증가가 나타났다고 보고하였다. 게다가 비교적 많은 수의 환자에서 방사성요오드 섭취 회복을 보고하였던 임상연구에서조차 치료 결과는 기대에 못 미치는 경우가 많았다. Simon 등¹⁹⁾이 50명을 대상으로 레티노산과 방사성요오드 병합치료를 시행한 결과, 21명에서 방사성요오드 섭취 증가가 나타났으나 부분관해 10명과 안정병변 9명을 포함하여 치료 반응을 보인 경우는 38%에 불과하였다. 심지어 방사성요오드 섭취를 회복하였음에도 불구하고 치료 반응을 보인 환자가 거의 없었던 경우도 적지 않았다.²³⁻²⁶⁾

이렇듯 임상연구 결과가 제각각이고 레티노산의 치료 효과에 대하여 논란의 여지가 많은 것은 여러 임상 연구들에서 적용한 환자 선정기준이 다양하였다는 점이 주된 원인이다. 1990년대 후반에 시행되었던 초기 임상연구들에는 방사성요오드 섭취 정도가 매우 저하되어 있는 미분화갑상선암이나 역형성갑상선암, 또는 주변 조직에 광범위하게 침범하여 수술이 불가능하였던 분화갑상선암 등이 포함되어 있기도 하였다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 한편 2000년대 들어 시행된 임상연구들 역시 환자 선정기준이 다양하여, 방사성요오드 치료 2회를 치료저항성의 기준으로 삼거나,²²⁾ 방사성요오드 치료 1회 후에도 지속적인 방사성요오드 섭취를 보이는 환자를 치료 대상에 포함하기도 하였다.²⁵⁾

또한 레티노산 투여 후 치료 반응을 평가하는 기준에 대해서도 의견일치를 이루지 못하여, 다양한 방법으로 치료 반응을 평가하였으므로 여러 임상연구 결과를 서로 비교하기 어렵다. 초기 임상연구들은 갑상선암의 재분화 여부를 평가하기 위해 방사성요오드 섭취 변화와 함께 갑상선글로불린 반응을 평가 지표로 삼았다.^{17,18)} 이는 갑상선글로불린이 분화갑상선암에서 종양의 분화도와 종양 부담(tumor burden)을 잘 반영하는 생물표지자(biomarker)로 알려져 있기 때문이나, 갑상선글로불린 반응을 객관적으로 비교할 수 있는 기준이 마련되어 있지 않아서 연구자마다 그 기준과 결과 해석이 다를 수밖에 없다. Grunwald 등¹⁸⁾은 방사성요오드 섭취 증가를 보이는 군에서 레티노산을 투여한 후 갑상선글로불린이 증가하는 것을 확인하고, 갑상선암세포가 갑상선글로불린을 합성하여 분비하는 능력을 회복한 것을 반영하는 간접적 증거로 간주하였다. 그러나 이 연구에서는 레티노산 투여 직후 측정된 갑상선글로불린을 이전에 시행한 방사성요오드 치료 시에 측정된 갑상선글로불린과 비교하였으므로, 비록 갑

상선암이 증식 속도가 매우 느린 암이라고 할지라도 암의 증식에 의한 영향을 완전히 배제하기 어렵다. 한편 Handkiewicz-Junak 등²³⁾은 레티노산 투여 전후 약 40여 일의 시간 간격을 두고 측정된 갑상선글로불린을 비교하여 레티노산 투여가 갑상선글로불린을 증가시키는 것을 확인하였으나, 갑상선글로불린 반응과 방사성요오드 섭취 결과는 서로 관련이 없었다.

한편 임상연구들을 분석할 때 레티노산의 치료 효과와 레티노산/방사성요오드 병합치료 결과 나타나는 종양의 치료 반응을 좀 더 명확하게 구별할 필요가 있다. 본 저자들은 유두갑상선암 환자 47명을 대상으로 레티노산/방사성요오드 병합치료를 시행한 결과 종양의 치료 반응은 완전관해 1명을 포함하여 총 10명(21.3%)에서 치료 반응을 확인할 수 있었다.²⁷⁾ 그러나 레티노산의 치료 효과는 종양 치료 반응과 달라서, 원래 방사성요오드 섭취가 없었던 환자에서 다시 섭취가 나타난 경우는 약 26.9% (7/26명)이었으나 치료 반응으로 이어진 경우는 없었다. 일례로 한 환자에서 레티노산/방사성요오드 병합치료 후 중격동림프절에 방사성요오드 섭취를 회복하고 미만성 간섭취가 나타난 것을 확인할 수 있었으나, 추적 관찰하던 중 방사성요오드를 섭취하지 않는 미만성 폐전이 가 진행하여 사망하였다(Fig. 2). 이는 동일한 환자라고 하더라도 종양의 위치에 따라 치료제의 효과가 상이하며, 종양의 진행 속도와 양

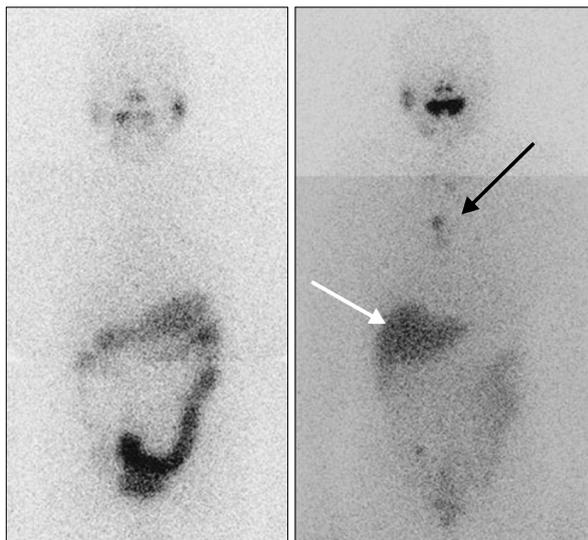


Fig. 2. Combined radioactive iodine therapy with retinoic acid. No radioactive iodine (RAI) uptake was seen on the previous post-therapy scan (left). After retinoic acid treatment, RAI uptake was restored in the mediastinum (black arrow) and liver (white arrow) on the post-therapy scan (right).

태 또한 달라지는 종양 이질성(tumor heterogeneity)을 반영하는 결과라고 할 수 있다.

3) 히스톤 탈아세틸화효소 저해제

히스톤 아세틸화(histone acetylation)는 후성유전학적 유전 조절의 주요 기전으로서 DNA와 히스톤이 결합하는 것을 아세틸화(acetylation)/탈아세틸화(deacetylation) 과정을 통해 조절한다. 히스톤 아세틸화는 갑상선암을 비롯한 여러 암에서 암 발생과정에 관여하는 것으로 알려져 있다. 갑상선암 발생기전에 중요한 역할을 담당하는 mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway가 히스톤 아세틸화를 하향조절하여 요오드 대사와 관련된 유전자가 억제(silencing)된다.²⁸⁾ 히스톤 탈아세틸화효소는 히스톤 아세틸화를 하향조절하는 과정에 관여하는데, CoRs과 연결되어 RAR-RXR heterodimer를 전사 억제 상태로 유지하고, MAPK는 RAR-RXR heterodimer가 CoAs에 결합하는 부위의 구조를 변형시켜 RARE가 조절하는 유전자의 전사 활성화를 억제한다.¹²⁾

히스톤 아세틸화/탈아세틸화 과정에 대한 이해를 바탕으로 HDAC 저해제가 암 치료에 사용되기 시작하였다. 특히 HDAC 활성화가 많이 발견되는 급성전골수구성백혈병에서는 Romidepsin (depsipeptide)과 Vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid; SAHA) 등과 같은 HDAC 저해제가 치료 효과를 인정받아 미국식품의약품안전청(Food and Drug Administration; FDA)에서 승인허가를 받았다.

HDAC 저해제는 갑상선암에서 하향조절되어 있는 히스톤 아세틸화를 되돌려서 재분화를 유도할 수 있을 것으로 기대된다. 생체 외 실험결과 HDAC 저해제는 NIS, 갑상선과산화효소 등을 비롯한 갑상선 관련 유전자 발현을 증가시키는 것으로 밝혀졌다.²⁹⁻³³⁾ HDAC 저해제 중에서 SAHA는 급성전골수구성백혈병 치료 목적으로 FDA 승인을 받아서 축적된 임상경험을 바탕으로 안전성이 확보되어 있다는 점에서 임상응용이 유리하고, 갑상선 관련 유전자 발현을 증가시키는 능력이 탁월하여 활발히 연구되고 있다. 그러나 초기에 가졌던 기대와 달리 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자를 대상으로 한 임상시험 결과는 그다지 만족스럽지 못하였다. Kelly 등³⁴⁾이 갑상선암 환자 6명에게 SAHA를 투여한 결과 1명이 부분관해를 나타내었고, Woyach 등³⁵⁾이 분화갑상선암 환자 16명과 수질갑상선암 환자 3명을 대상으로 SAHA를 투여한 임상시험에서는 치료 효과를 전혀 나타내지 않았다. 그러나 Kelly 등³⁴⁾의 연구

에서 SAHA 투여 후 방사성요오드를 병합하여 치료한 환자에서 방사성요오드 섭취가 증가하는 소견을 확인할 수 있었다. 이는 향후 연구 방향을 가늠케 해주는데, HDAC 저해제 단독으로 사용하기보다는 다른 치료제들과 병합하여 치료하였을 때 치료효과가 향상될 것으로 기대된다. 최근에는 갑상선암 발병기전에 관여하는 것으로 잘 알려진 MAPK pathway와 phosphatidylinositol-3 (PI3)/Akt pathway를 표적하는 치료제들과 SAHA를 병합 사용한 연구 결과가 발표되었다.³⁶⁾ 이 연구에서는 여러 약제 중에서도 SAHA가 갑상선 관련 유전자 발현 유도 효과가 가장 우수하였으며, 특히 Akt 저해제 등과 같이 사용하였을 때 상승효과가 탁월하였다.³⁷⁾

4) PPAR γ 작용제

PPAR은 RXR과 heterodimer를 이루어 작용하는 핵 수용체의 일종으로, TR-like subfamily에 속하며 α , β , γ 세 가지 아형이 존재한다. 이 중 PPAR γ 는 주로 지방세포 내에 지방이 축적되는 것을 조절하는 한편, 당 대사에 관여하는 것으로 알려져 있다. 이러한 기전을 바탕으로 PPAR γ 작용제인 thiazolidinedione이 제2형 당뇨 치료제로 사용되어 왔다. 최근 PPAR γ 가 지방 대사뿐만 아니라 염증, 세포 주기 조절, 고사 등과 같이 다양한 세포 내 기전에 관여하는 것으로 알려지면서 당뇨 이외에도 다양한 질환을 대상으로 연구가 이루어지고 있다. 특히 PPAR γ 작용제는 세포 주기와 고사를 조절하여 세포 증식을 억제하는 한편, 혈관 생성을 억제하여 종양 발생을 막는 것으로 알려져 주목을 받고 있다.

PPAR γ 작용제는 종양 증식을 억제할 뿐만 아니라 갑상선암에서 분화를 유도할 수 있다. PPAR γ 작용제가 PPAR의 LBD에 결합한 후 RXR과 heterodimer 형태로 바뀐 뒤, PRRE (PPAR responsive element)가 조절하는 유전자의 전사 활성화를 유도한다. 이는 레티노산의 재분화유도 기전과 매우 유사한 방식이다. 또한 PPAR γ 작용제는 paired box gene-8 (PAX8)에 작용하여 재분화를 촉진할 수 있다. PAX8은 갑상선 여포세포의 분화와 갑상선 관련 유전자 발현을 조절하는 주요 유전자인데, 여포갑상선암에서 PAX8/PPAR γ 재배열이 발생하면 야생형(wild type) PPAR γ 의 종양억제기능을 잃게 된다.³⁷⁾ 이는 PAX8/PPAR γ 재배열에 의해 합성된 융합단백질(PAX8/PPAR γ fusion oncoprotein)이 PPAR γ mRNA를 하향조절하는 현상과 관련이 있으며, 하향조절 결과 PPAR γ 의 발현이 감소한다.³⁸⁾ 그

결과 PPAR-RXR heterodimer에 결합하는 PPAR γ 작용제가 줄어들어 PPRE 조절 유전자 전사도 감소한다. 그러므로 PPAR γ 가 확인된 갑상선암세포주에 PPAR γ 작용제를 처리하게 되면 NIS mRNA를 상향조절하여 재분화가 유도된다.³⁹⁾ 이러한 생체 외 실험 결과들을 바탕으로 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 치료에 PPAR γ 작용제를 사용하려는 임상시험들이 진행되었다.⁴⁰⁻⁴³⁾ 임상연구 결과 일부 환자에서 방사성요오드 섭취가 회복되는 것을 확인하였으나, 임상적으로 유효한 치료 반응을 나타내는 경우는 없었다.⁴²⁾

분자표적화치료제

암세포만 선택적으로 표적화하여 치료하는 분자표적화치료가 본격적으로 등장하기 시작한 90년대 말 이래 다양한 종류의 표적들을 타게팅하는 약들이 개발되었고 치료 대상이 되는 암의 종류 또한 늘어났다. 이는 그간 눈부시게 발전한 분자생물학 분야의 연구 성과와 의학자들이 기울인 각고의 노력으로 암생물학에 관한 방대한 지식이 축적된 결과이다. 갑상선암 연구도 예외는 아니어서 갑상선암의 발생기전에 관여하는 것으로 알려진 신호전달경로와 유전자 변이 등이 밝혀지기 시작했고, 이를 표적하는 약제들이 활발히 연구되고 있다.

1) 작용기전

갑상선암 발생기전과 관련이 깊은 것으로 알려진 대표적 신호전달경로는 MAPK pathway와 PI3K/Akt pathway이다. 갑상선 여포세포에서 신호전달경로가 지속적으로 활성화되면, 세포가 조절되지 않고 계속 증식하게 되어 암발생으로 이어진다. RAS, PIK3CA, PTEN, p53, ALK, BRAF와 같은 유전자 변이도 갑상선암의 암 발생 및 진행에 중요한 역할을 담당하는 것으로 알려져 있다.²⁸⁾ 유전자 변이를 갑상선암의 예후를 반영하는 표지자로 이용하려는 연구도 있었으나 아직까지는 만족할 만한 수준은 아니다. 갑상선암에서 유전자 변이와 신호전달경로 이상이 함께 발견되는 경우도 드물지 않다. 일례로 수용체 티로신 키나아제(receptor tyrosine kinase; RTK) 증폭과 BRAF 유전자 변이가 함께 존재하는 경우, 두 가지 모두 MAPK와 PI3K/Akt pathway 활성화에 영향을 미치므로 더욱 나쁜 예후와 관련이 있는 것으로 보고 되었다.⁴⁴⁾

분화갑상선암에서 발견되는 유전자 변이 중에서는 BRAF V600E 변이(BRAF^{V600E})가 가장 주목을 받고 있다. BRAF 변이는 MAPK pathway를 통해 갑상선암의

암발생기전에 중요한 역할을 담당하며, 진행성 갑상선암과도 관련이 많다. BRAF 변이는 갑상선의 침범(extrathyroidal extension), 림프절 전이와 같은 불량한 예후와 관련된 조직병리학적 요인들과 연관이 되어 있으며 암재발과 유의한 상관관계를 보인다.⁴⁵⁾ 또한 BRAF 변이는 유두갑상선암이 방사성요오드 섭취 능력을 소실하는 현상에도 관여하여 방사성요오드 치료 저항성 갑상선암 발생에도 기여를 하는 것으로 생각된다.⁴⁵⁾ 생체 외 실험 결과 BRAF 변이가 갑상선 관련 유전자들의 발현을 억제하는 것이 밝혀졌으며, BRAF 변이를 억제하는 경우 다시 분화가 유도되는 것을 관찰할 수 있었다.⁴⁶⁾

2) 티로신 키나아제 저해제

갑상선암에서 RTK 증폭이 암발생 과정에 관여하는 것이 밝혀진 후 RTK를 표적하는 티로신 키나아제 저해제들을 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자 치료에 사용하기 위한 임상연구들이 진행되었다. 그 중에서도 sorafenib이 가장 빨리 임상 3상 연구를 거쳐 2013년 11월 FDA에서 진행성 및 난치성 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자에 대한 사용 허가를 받았고, 뒤이어 2014년 1월 우리나라 식품의약품안전청에서도 동일한 환자군을 대상으로 사용을 허가하였다. 초기 임상 2상 연구 결과들을 살펴보면, 부분관해를 보이는 경우가 15-25%인 반면, 안정병변을 나타내는 경우가 34-82%로 비교적 많았고, 또한 무진행생존(progression free survival) 중앙값이 58-84주로 길었다.⁴⁷⁻⁵⁰⁾ 비록 안정병변을 보인 경우가 더 많았으나, 임상연구 시작 당시에 급격한 진행을 보이던 환자들을 대상으로 한 것이므로 질병의 진행을 상당 기간 늦춘 것은 임상적으로 큰 의미가 있다.

Sorafenib 이외에도 여러 종류의 티로신 키나아제 저해제들이 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자를 대상으로 연구되었다. 그중에는 sorafenib보다 치료 반응이 우수하거나 그에 비견할 정도의 효과를 보인 약제들도 많았다. Axatinib은 분화갑상선암 환자 45명을 대상으로 부분관해 30%, 안정병변 38%를 나타내었고 무진행생존 중앙값이 18.1개월이었다.⁵¹⁾ Motesanib은 진행성갑상선암 환자 93명에서 부분관해 14%와 안정병변 67%에서 치료 반응을 얻었고, 이 중에서는 갑상선글로불린이 감소한 경우도 81%나 되었다.⁵²⁾ 한편 pazopanib은 분화갑상선암 환자 37명을 대상으로 부분관해 49%라는 좋은 성적을 거두었으나 무진행생존 중앙값은 11.7개월에 그쳤다.⁵³⁾ 여러 티로신 키나아제 저

해제 중에서 sorafenib이 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자 치료에 가장 먼저 FDA 승인을 얻어 사용되기 시작하였으나 다른 티로신 키나아제 저해제들보다 월등하게 우수한 치료 효과를 보이는 수준은 아니다. 앞으로 더 우수한 치료성적을 갖는 분자표적화약제들이 속속 임상시험을 거쳐 환자 치료에 도입될 것으로 기대된다.

3) 티로신 키나아제 저해제/방사성요오드 병합치료

갑상선암의 신호전달경로와 유전자 변이가 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 진행에 관련되어 있으며, 이 과정을 조절함으로써 갑상선 관련 유전자 발현 증가를 비롯하여 갑상선암의 분화를 유도할 수 있다. 따라서 이 과정을 표적하는 약제는 종양의 증식을 억제하는 효과뿐만 아니라 분화유도치료제로서 역할도 가능하다. 최근 MAPK pathway의 하부(downstream)에 위치한 MEK를 선택적으로 저해하는 MEK 선택적 저해제가 개발되어 방사성요오드 치료저항성 갑상선암에 적용하기 위한 연구가 활발하다. Ho 등¹¹⁾은 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자에게 MEK 선택적 저해제인 selumetinib을 투여하고 방사성요오드 섭취를 회복하는지를 I-124 PET/CT로 평가한 후 방사성요오드 섭취가 증가한 환자들에게만 방사성요오드 치료를 시행하였다.¹¹⁾ 그 결과 방사성요오드 치료저항성 갑상선암 환자 20명 중 8명에서 방사성요오드 섭취가 증가하였으며, 방사성요오드 치료 후 3명은 안정병변, 5명은 부분관해를 나타내었다. 특히 이 중에는 갑상선글로불린이 0.2 ng/mL 미만으로 감소한 환자도 있었다. 티로신 키나아제 저해제가 가지는 세포증식 억제 및 분화유도 효과와 방사성요오드 병합치료가 상승효과를 발휘하여 우수한 치료 성적을 가져온 것으로 생각된다. 다만 대상 환자 수가 적고 추적관찰 기간이 충분하지 않으므로 앞으로 후속 연구가 필요하다.

결론

갑상선암은 우리나라 암발생 1위 암종으로 사회일반과 보건당국의 많은 관심을 받고 있다. 갑상선암은 일반적으로 예후가 무척 훌륭한 것으로 알려져 있으나, 방사성요오드 치료저항성 갑상선암은 진행이 빠르고 예후가 불량하여 환자들이 겪게 되는 고통이 적지 않다. 아직까지 치료저항성 갑상선암 환자를 치료하는 효과적인 기준치료법이 정립되어 있지 않은 상황이므로 대체치료제 개발을 위한 임상연구가 시급하다. 그

러나 치료저항성 갑상선암이 임상적으로 드문 질환이기 때문에 상대적으로 임상연구가 정체되어 있다. 국내에서 레티노산을 이용한 재분화치료를 시행하였던 연구는 치료 효과가 만족스럽지 못하여 지지부진한 상태라고 할 수 있다.

최근 FDA 허가를 취득한 분자표적치료제가 국내에 도입되어 치료저항성 갑상선암 환자 치료 전망과 함께 연구 활성화가 기대된다. 그러나 다른 재분화치료제와 비교할 때 압도적으로 우수한 치료 성적이라고 보기 어렵고, 분자표적치료제는 치료 반응을 나타내더라도 그 효과를 장기간 유지하기 어렵다는 단점을 가지고 있다. 따라서 충분한 상승효과를 거둘 수 있도록 여러 약제들을 병합하여 치료하고, 분화를 유도한 후 방사성요오드를 병합하여 중앙 파괴 효과를 더하는 편이 유용할 것이다. 다양한 약제들과 방사성요오드 치료를 병합하여 치료효과를 극대화할 수 있는 전략을 선택하고 이를 뒷받침할 수 있는 생체 외 실험들과 임상연구들이 필수적이다.

중심 단어: 방사성요오드, 치료저항성 갑상선암, 재분화 치료, 분자표적 치료.

References

- 1) Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Oh CM, Seo HG, Lee JS. *Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival and prevalence in 2010. Cancer Res Treat* 2013;45(1):1-14.
- 2) Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. *The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. Cancer* 2005;103(11):2269-73.
- 3) Cho BY, Choi HS, Park YJ, Lim JA, Ahn HY, Lee EK, et al. *Changes in the clinicopathological characteristics and outcomes of thyroid cancer in Korea over the past four decades. Thyroid* 2013;23(7):797-804.
- 4) Fernandes JK, Day TA, Richardson MS, Sharma AK. *Overview of the management of differentiated thyroid cancer. Curr Treat Options Oncol* 2005;6(1):47-57.
- 5) Schlumberger M. *Management of refractory thyroid cancers. Ann Endocrinol (Paris)* 2011;72(2):149-57.
- 6) Chung JK. *Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. J Nucl Med* 2002;43(9):1188-200.
- 7) 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.
- 8) Sherman SI. *Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):464-8.
- 9) Paeng JC, Kang KW, Park do J, Oh SW, Chung JK. *Alternative medical treatment for radioiodine-refractory thyroid cancers. Nucl Med Mol Imaging* 2011;45(4):241-7.
- 10) Brose MS, Nutting CM, Sherman SI, Shong YK, Smit JW, Reike G, et al. *Rationale and design of decision: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial evaluating the efficacy and safety of sorafenib in patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine (RAI)-refractory, differentiated thyroid cancer. BMC Cancer* 2011;11:349.
- 11) Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. *Scelumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med* 2013;368(7):623-32.
- 12) Altucci L, Gronemeyer H. *The promise of retinoids to fight against cancer. Nat Rev Cancer* 2001;1(3):181-93.
- 13) Schmutzler C, Schmitt TL, Glaser F, Loos U, Kohrle J. *The promoter of the human sodium/iodide-symporter gene responds to retinoic acid. Mol Cell Endocrinol* 2002;189(1-2):145-55.
- 14) Jeong H, Kim YR, Kim KN, Choe JG, Chung JK, Kim MK. *Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. Nucl Med Biol* 2006;33(7):875-82.
- 15) Hoffmann S, Rockenstein A, Ramaswamy A, Celik I, Wunderlich A, Lingelbach S, et al. *Retinoic acid inhibits angiogenesis and tumor growth of thyroid cancer cells. Mol Cell Endocrinol* 2007;264(1-2):74-81.
- 16) Simon D, Kohrle J, Schmutzler C, Mainz K, Reiners C, Roher HD. *Redifferentiation therapy of differentiated thyroid carcinoma with retinoic acid: basics and first clinical results. Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104 Suppl 4:13-5.
- 17) Simon D, Koehrl J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, et al. *Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. World J Surg* 1998;22(6):569-74.
- 18) Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Otte R, Fimmers R, et al. *Redifferentiation therapy-induced radioiodine uptake in thyroid cancer. J Nucl Med* 1998;39(11):1903-6.
- 19) Simon D, Korber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, et al. *Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(6):775-82.
- 20) Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Lee MC, Cho BY, et al. *Clinical significance of hepatic visualization on iodine-131 whole-body scan in patients with thyroid carcinoma. J Nucl Med* 1997;38(8):1191-5.
- 21) Short SC, Suovuori A, Cook G, Vivian G, Harmer C. *A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16(8):569-74.
- 22) Courbon F, Zerdoud S, Bastie D, Archambaud F, Hoff M, Eche N, et al. *Defective efficacy of retinoic acid treatment in patients with metastatic thyroid carcinoma. Thyroid* 2006;16(10):1025-31.
- 23) Handkiewicz-Junak D, Roskosz J, Hasse-Lazar K, Szpak-Ulczo S, Puch Z, Kukulska A, et al. *13-cis-retinoic acid re-differentiation therapy and recombinant human thyrotropin-aided radioiodine treatment of non-Functional metastatic thyroid cancer: a single-center, 53-patient phase 2 study. Thyroid Res* 2009;2(1):8.

- 24) Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, Bredow J, Kropp J, Franke WG. *Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise?* *Eur J Endocrinol* 2003;148(4):395-402.
- 25) 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.
- 26) Fernandez CA, Puig-Domingo M, Lomena F, Estorch M, Camacho Marti V, Bittini AL, et al. *Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake.* *J Endocrinol Invest* 2009;32(3):228-33.
- 27) Oh SW, Moon SH, Park do J, Cho BY, Jung KC, Lee DS, et al. *Combined therapy with 131I and retinoic acid in Korean patients with radioiodine-refractory papillary thyroid cancer.* *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38(10):1798-805.
- 28) Xing M. *Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer.* *Nat Rev Cancer* 2013;13(3):184-99.
- 29) Kitazono M, Robey R, Zhan Z, Sarlis NJ, Skarulis MC, Aikou T, et al. *Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR901228), increase expression of the Na(+)/I(-) symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells.* *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3430-5.
- 30) Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, et al. *Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin.* *Endocrinology* 2004;145(6):2865-75.
- 31) Zarnegar R, Brunaud L, Kanauchi H, Wong M, Fung M, Ginzinger D, et al. *Increasing the effectiveness of radioactive iodine therapy in the treatment of thyroid cancer using Trichostatin A, a histone deacetylase inhibitor.* *Surgery* 2002;132(6):984-90; discussion 990.
- 32) Fortunati N, Catalano MG, Arena K, Brignardello E, Piovesan A, Boccuzzi G. *Valproic acid induces the expression of the Na+/I- symporter and iodine uptake in poorly differentiated thyroid cancer cells.* *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):1006-9.
- 33) Puppini C, D'Aurizio F, D'Elia AV, Cesaratto L, Tell G, Russo D, et al. *Effects of histone acetylation on sodium iodide symporter promoter and expression of thyroid-specific transcription factors.* *Endocrinology* 2005;146(9):3967-74.
- 34) Kelly WK, O'Connor OA, Krug LM, Chiao JH, Heaney M, Curley T, et al. *Phase I study of an oral histone deacetylase inhibitor, suberoylanilide hydroxamic acid, in patients with advanced cancer.* *J Clin Oncol* 2005;23(17):3923-31.
- 35) Woyach JA, Kloos RT, Ringel MD, Arbogast D, Collamore M, Zwiebel JA, et al. *Lack of therapeutic effect of the histone deacetylase inhibitor vorinostat in patients with metastatic radioiodine-refractory thyroid carcinoma.* *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(1):164-70.
- 36) Hou P, Bojdani E, Xing M. *Induction of thyroid gene expression and radioiodine uptake in thyroid cancer cells by targeting major signaling pathways.* *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):820-8.
- 37) Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, et al. *PAX8-PPARgamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma [corrected].* *Science* 2000;289(5483):1357-60.
- 38) Karger S, Berger K, Eszlinger M, Tannapfel A, Dralle H, Paschke R, et al. *Evaluation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma expression in benign and malignant thyroid pathologies.* *Thyroid* 2005;15(9):997-1003.
- 39) Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Hyun WC, Ginzinger DG, et al. *Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines.* *Thyroid* 2005;15(3):222-31.
- 40) Philips JC, Petite C, Willi JP, Buchegger F, Meier CA. *Effect of peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist, rosiglitazone, on dedifferentiated thyroid cancers.* *Nucl Med Commun* 2004;25(12):1183-6.
- 41) Kebebew E, Peng M, Reiff E, Treseler P, Woeber KA, Clark OH, et al. *A phase II trial of rosiglitazone in patients with thyroglobulin-positive and radioiodine-negative differentiated thyroid cancer.* *Surgery* 2006;140(6):960-6; discussion 996-7.
- 42) 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.
- 43) Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. *Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma.* *Thyroid* 2008;18(7):697-704.
- 44) Liu Z, Hou P, Ji M, Guan H, Studeman K, Jensen K, et al. *Highly prevalent genetic alterations in receptor tyrosine kinases and phosphatidylinositol 3-kinase/akt and mitogen-activated protein kinase pathways in anaplastic and follicular thyroid cancers.* *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(8):3106-16.
- 45) Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, et al. *BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer.* *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(12):6373-9.
- 46) Liu D, Hu S, Hou P, Jiang D, Condouris S, Xing M. *Suppression of BRAF/MEK/MAP kinase pathway restores expression of iodide-metabolizing genes in thyroid cells expressing the V600E BRAF mutant.* *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1341-9.
- 47) 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.
- 48) 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.
- 49) Ahmed M, Barbachano Y, Riddell AM, Whittaker S, Newbold K, Harrington K, et al. *An open labelled phase 2 study evaluating the safety and efficacy of sorafenib in metastatic advanced thyroid cancer [abstract].* *Ann Oncol* 2008;19Suppl 8:218.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) 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.
- 53) 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.