

갑상선암의 분자표적치료

충북대학교 의과대학 외과학교실

박 진 우

배 경

대부분 소포기원의 분화갑상선암은 수술로 완치될 가능성이 높고, 수술 후 방사성 요오드 치료와 TSH 억제 요법에 잘 반응하여 우수한 치료 경과를 보인다. 그러나 대략 30% 정도의 환자는 장기적으로 잔존암이나 재발암으로 고생하며, 이런 환자의 약 30%에서는 갑상선의 분화된 기능을 소실하는 탈분화가 진행된다. 탈분화가 진행된 소포기원의 분화갑상선암, 역형성암, 세포기원이 다른 수질암의 경우에는 조기 발견으로 근치적 수술을 시행하는 것으로만 완치를 기대할 수 있다. 이들 종양은 기존의 항암화학요법이나, 방사선 요법에 잘 반응하지 않기 때문에 새로운 효과적인 치료법의 개발이 시급하다.(1,2) 이런 의미에서 갑상선암의 치료에서도 최근 새롭게 각광받고 있는 분자표적치료가 관심을 끌고 있다.

항암화학요법은 20세기 중반 nitrogen mustards와 같이 우연히 발견된 화학물질을 암 치료에 적용하면서 시작되어, 점차 종양의 대사에 기초한 합리적인 약품 설계, 다제병합 요법, 술 후 보조요법(adjunct therapy)등으로 확대 발전되어 왔다. 최근 20~30년 동안 종양 발생과 암의 진행에 관한 지식이 폭발적으로 증가하면서, 마침내 이를 기반으로 한 분자표적치료라는 새로운 치료 개념을 탄생시켰다. 분자표적치료는 종양의 성장과 확산(전이)에 결정적인 역할을 하는 분자표적을 억제하여 치료 효과를 기대하는 것으로, 'molecularly targeted therapies', 'molecular-targeted drugs', 'targeted cancer therapies' 등 여러 가지 이름으로 불린다. 종래의 항암치료가 특이성이 없이 모든 분열하는 세포를 공격하여 많은 부작용을 야기한 데 반해, 분자표적치료는 종양의 성장과 진행에 중요한 특정 분자(대부분 단백질)를 표적으로 하여, 보다 선택적이고 특이적인 치료를 추구한다. 따라서 기존의 항암화학요법에 비해 독성을 줄이면서 치료 효과를 기대할 수 있다. 최근 imatinib mesylate (Gleevec®, Gleevec®)를 비롯한 몇몇 분자표적치료제가 일부 암 환자

의 치료에 새로운 전기를 마련하고 있지만, 대부분의 분자표적치료제는 아직 전임상(preclinical)실험 단계에 머물고 있으며, 단독 또는 병합 요법을 통해 치료 가능성이 다양하게 연구되고 있다.

세포의 생존은 수많은 생존신호와 세포사멸 신호의 복잡한 네트워크에 의해 결정된다. 암의 발생은 종양유전자의 활성화와 연관되어 있는데, 암세포는 점차 특정 종양유전자의 활성화에 의존(addiction)하게 된다.(3) 이런 상태에서 갑작스럽게 이 종양유전자를 비활성화시키면 소위 "oncogenic shock"이라는 상태를 초래하여 암세포가 더 이상 생존하기 어렵게 된다.(4) 이것이 분자표적치료의 원리이다. 인체 암에서는 암에 의해 변형된 세포신호전달, 세포주기조절, 암 침습, 신생혈관생성, 세포사멸의 조절, 세포증식의 조절 등 다양한 분자표적이 이용된다. 적절한 분자표적치료가 되려면 분자표적이 특정 종양에 특이적이어야 하고, 그 종양에서의 발현 빈도가 적절하게 높으며, 분자표적과 관련된 대사 경로에 대한 지식과 치료에 의한 변형을 확인할 수 있어야 하고, 치료 효과를 확인할 수 있는 생물학적 결과(biologic end-point)가 있어야 하며, 이런 효과를 나타낼 수 있는 약물 농도의 범위를 확인할 수 있어야 한다.

갑상선암의 분자표적치료는 먼저 발암과정을 이해하는 데에서 출발해야 한다. 전통적으로 갑상선암의 발생은 다단계 암화모델(multistep carcinogenesis model)로 설명되는데, 암의 진행에 관여하는 여러 유전적 변이가 분자표적치료의 대상이 될 수 있다(Fig. 1). 여기에는 p53, ras 등과 최근 새롭게 추가된 peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), BRAF 등이 좋은 예가 되겠다. 최근에는 갑상선암에서도 암 줄기세포설(cancer stem cell theory)이 조심스럽게 그 가능성을 확인하고 있는데, 만일 이 가설이 옳다면 분자표적치료 역시 새로운 표적을 찾아야 할 것이다.(5)

현재 갑상선암에서 시도되는 분자표적 치료는 일부를 제외하면 거의 대부분 아직 전임상실험(in vitro and in vivo) 단계에 머물고 있는 실정이다. National Comprehensive Cancer Network (NCCN)에서는 방사성 요오드 치료에 반응하지 않는 진행성 갑상선암을 임상시험의 대상으로 추천하고 있다. 본 고찰에서는 갑상선암의 유전적 변이와 연관된 분자표적치료제와 그 임상 시험 결과를 알아보고자 한다.

책임저자 : 박진우, 충북 청주시 흥덕구 개신동 62번지
☎ 361-711, 충북대학교병원 외과
Tel: 043-269-6033, Fax: 043-266-6037
E-mail: webjwpark@chungbuk.ac.kr

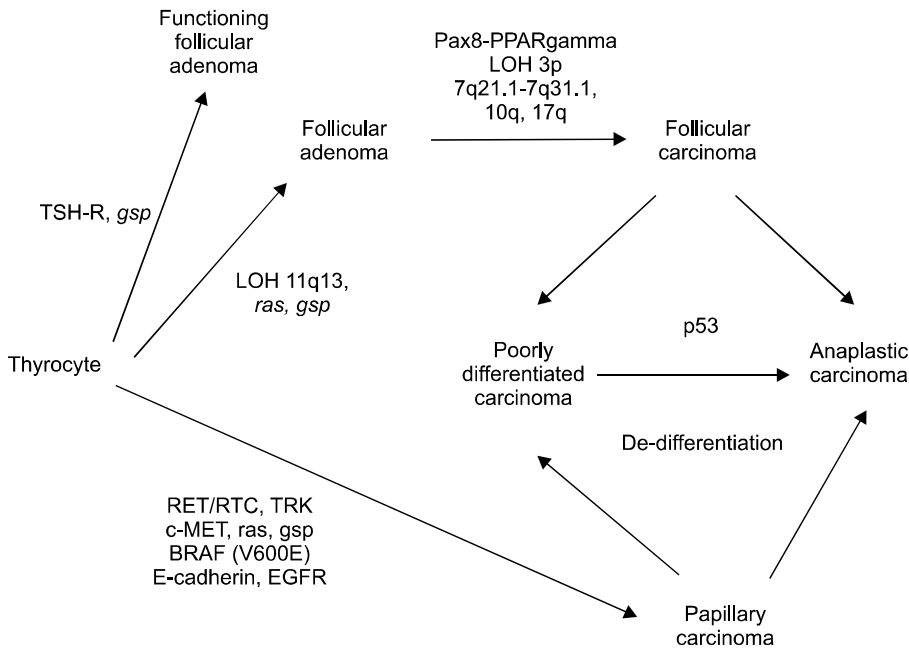


Fig. 1. Multistep carcinogenesis model.

갑상선암의 분자표적치료

1) 재분화요법(redifferentiation)

갑상선암에서는 특히 분화 관련 유전자나 단백질이 수술 후 치료에 대한 반응성을 좌우하기 때문에 재분화요법은 매우 중요한 의미를 가진다. 비록 갑상선암세포가 상당히 오랜 기간 동안 갑상선의 분화된 기능을 유지하여 TSH 억제 치료나, 방사성 요오드 치료에 대한 반응성을 유지하지만, 일단 이런 분화된 기능을 소실하는 탈분화가 일어나면 치료가 어려워지기 때문이다. 갑상선암의 진행에 따른 탈분화의 과정을 살펴보면, 전사인자(transcription factor)인 Pax-8, TTF-1의 발현이 감소하고, thyroglobulin (Tg), thyroid peroxidase (TPO), sodium/iodide symporter (NIS) 등의 분화 관련 단백질 발현이 감소한다. 탈분화가 진행되는 마지막 단계에는 TSH-R의 돌연변이도 발생한다.(6) 한편 Pax-8은 염색체 전위(translocation)에 의해 Pax-8/PPAR γ 1이라는 이상단백질을 형성하여 소포암의 발생에 관여한다. 재분화요법의 목적은 갑상선암이 분화기능을 회복할 수 있게 하여, 그 자체로 종양의 성장을 늦추고, 기존 치료 즉, 방사성 요오드 치료와 TSH 억제 요법에 대한 반응성을 회복하는 데 있다.

재분화요법제로는 retinoids를 비롯하여, aromatic fatty acids, PPAR γ agonists, histone deacetylase inhibitors (HDACI), resveratrol (polyphenol), 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors 등이 있다.(7) Retinoid는 대표적인 재분화유도제인데, 갑상선암 세포에서도 retinoic acid 수용체가 발현된다.(8,9) 전임상 실험에서 retinoic acid 투여는 갑상

선암 세포의 NIS mRNA 발현(10)과 Tg mRNA 발현(11)을 증가시키며, 분화 표식자인 alkaline phosphatase의 발현을 유도하는 반면,(12) 탈분화 표식자인 CD97의 발현은 감소시키며,(13) 세포 성장을 감소시킨다.(14) 임상 적용 시에도 심각한 부작용 없이, 투여한 환자의 38~50% 정도에서 반응을 보인다. 그러나 대부분 극적 치료 효과를 기대하기는 어렵고 치료 효과 역시 가역적이다. 치료 후 병소의 방사성 요오드 흡착이 증가할 수 있지만, 혈중 Tg 농도나, FDG-PET 소견의 변화를 항상 동반하지는 않는다.(15) 또한 전이 병소에서의 방사선량이 50 Gy 미만으로 병소를 치료(ablation)하는 데는 부적합하여 기대에 미치지 못했다.(16) 최근 RAR- β 와 RXR- γ isoforms의 상태를 측정하여 retinoid 치료에 대한 반응성을 미리 예측하는 연구 결과가 보고되었고,(9) 치료 강도를 높일 수 있는 여러 종류의 합성 retinoid들이 개발되고 있다.

분화요법제로 사용되는 aromatic fatty acids로는 phenylacetate와 phenylbutyrate가 있다.다양한 기전을 통해 암세포의 성장을 억제하고 분화를 유도하는데, 종양세포가 free glutamine을 쓰지 못하게 하고, ras 단백질의 isoprenylation을 방해한다. 최근에는 PPAR γ 활성화와 histone deacetylase (HDA) 억제 작용도 있음이 알려졌다. Phenylacetate는 전임상실험에서 세포성장을 억제하고, 방사성 요오드 흡착을 증가시키며, VEGF 분비를 억제하는 것이 보고되었지만, 아직 임상시험 결과는 없다.(17)

Pax-8/PPAR γ 의 염색체 전위는 소포암의 중요한 원인으로 여겨지는데, PPAR γ 촉진제인 troglitazone과 rosiglitazone은 전임상 실험에서 유의한 세포성장 억제를 보이며, CD97, NIS 발현을 변화시킨다.(18) 그러나 rosiglitazone을

이용한 임상2상 연구는 심각한 부작용 없이, 일부에서 방사성 요오드 흡착능 개선과 혈액내 Tg 농도의 감소를 관찰하는데 그쳤다.(19)

분화관련 유전자의 불활성화는 유전자 자체의 변화도 중요하지만, acetylation 또는 methylation 등의 epigenetic changes 역시 중요한 역할을 한다. HDA는 유전자 주위의 acetylation을 제거하여 nuclear chromatin을 압착함으로써 세포 성장과 분화를 조절하는 유전자의 전사를 억제한다. 구조적 유사성이 없는 여러 화합물이 HDA 억제제로 밝혀져 있는데, depsipeptide (FK228, romidepsin)와 suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA, vorinostat)가 대표적이며, 그 구체적인 작용 기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 이들은 모두 전임상실험에서 세포성장 억제와 분화유도 효과(Tg, NIS 발현의 증가)를 나타내었고, 현재 임상2상 연구가 시작되거나 진행 중이다.(20,21) DNA methylation 역시 유전자 발현에 중요한 역할을 하는데, methylation 억제제인 5'-Azacytidine과 5'-aza-2'-deoxycytidine (5'-azadeoxycytidine, decitabine)이 갑상선암에서 NIS 발현을 증가시켰다. 후자는 현재 임상2상 연구가 진행 중이다.(22)

이 외에도 천연 polyphenol phytoalexin인 resveratrol, HMG-CoA reductase 억제제인 lovastatin 등이 전임상실험에서 갑상선암 세포의 증식 억제와 세포 사멸을 유도하였다.

2) 신호 전달계(signaling pathway)에 작용하는 약물

세포의 성장과 죽음에 관여하는 신호전달계는 정상세포에도 존재하지만 종양 세포에서 더 높게 활성화되어 있다. 종양 세포는 점차 이들 활성화된 신호전달계에 더 의존하게 되며, 따라서 이들 신호전달계의 억제제 치료에 대하여 정상 세포보다 더 민감하게 된다.

(1) Ras/Raf/MAPK pathway: Ras/Raf/MAPK 신호전달계의 이상은 갑상선암에서 매우 흔해서 약 70%에서 발생한다.(23-25) 이들 이상은 RAS 돌연변이, 신호전달계의 상위(upstream regulator)의 RET 또는 NTRK의 염색체재배열, 신호전달계의 하위(downstream effector)의 BRAF 돌연변이에 의한 활성화로 야기된다. Ras 신호전달계의 일원인 BRAF는 MAPK를 인산화하여 세포사멸이나 증식에 중요한 역할을 한다. 최근 BRAF의 돌연변이가 갑상선 유두상암의 특징적인 유전자 변이로 나타나면서 진단과 치료에 새로운 표적으로 연구되고 있다. 갑상선 유두상암의 경우에는 RET/PTC 염색체재배열이 5~30%, RAS 돌연변이가 약 10%, BRAF 돌연변이가 약 40%의 빈도로 발생하는 것으로 보고되는데, 보통 이들이 중첩되어 나타나지는 않는다.(2,26) 특기할 만한 것은 우리나라의 경우 BRAF 돌연변이가 매우 높은 빈도로 나타난다는 것이다.(27) 방사선 노출에 의해 발생하는 갑상선 유두암의 경우에는 RET/PTC 염색체재배열의 빈도가 50~80%로 더 높다. 반면 갑상선 소포암의 경우에는 RAS 돌연변이가 20~35%, PAX8/PPAR γ 염색체재

배열이 약 30%의 빈도를 보이며, RET/PTC 염색체재배열과 BRAF 돌연변이는 나타나지 않는다.(28)

이전이 있지만 ras의 활성화와 BRAF 돌연변이는 갑상선암의 공격적인 생물학적 특성과 연관되어 있다고 보고된다.(29) ISIS2503, ISIS5132 등과 같은 RAS에 대한 antisense 물질들이 대장암과 췌장암환자를 대상으로 한 임상2상 연구에서 일부 치료 효과를 나타내었으나, 갑상선에서의 연구 결과는 아직 없다. 활성화된 ras가 세포막으로 이동할 때, farnesylation에 의한 유전암호해독 후 변형(post-translational modification)이 매우 중요한데, 여기에 관여하는 효소가 farnesyl protein transferase (FPTase)이다. Manumycin은 streptomyces의 자연 산물로 FPTase의 활성을 억제하여 항암 작용을 나타내는데, 역형성암 세포주를 이용한 전임상실험에서 세포 성장 억제 효과를 보였으나, 심각한 독성으로 임상시험으로 연결되지 못했다.(30,31) 현재 다른 종류인 R115777 (Tipifarnib)와 SCH66336 (Lonafarnib)가 임상시험 중인데, R115777 (Tipifarnib)의 임상1상 연구에 갑상선암 환자가 포함되었다.(25) BRAF를 표적으로 하는 치료들도 시도되고 있는데, BRAF의 활성화만 특이적으로 억제하기보다는 다양한 Raf kinases와 tyrosine kinase의 억제제로 개발되었다. BAY 43-9006 (Sorafenib)는 역형성암 세포주를 이용한 동물실험에서 종양 성장을 억제하였으며, RET/PTC3 세포에서도 세포증식을 억제하였다. AAL-881과 LBT-613 역시 RAF kinases 억제제로 동물실험에서 MAPK 신호를 차단함으로써, V600E BRAF와 RET/PTC1 종양유전자를 가진 갑상선암 세포주의 성장을 억제하였다.(2)

(2) Receptor tyrosine kinase: Tyrosine kinase는 ATP로부터 phosphate를 polypeptides의 tyrosine residues에 옮기는 과정을 촉매하는 효소로 크게 receptor tyrosine kinase와 non-receptor tyrosine kinase로 나눌 수 있다. 갑상선암에서도 다른 종류의 암과 마찬가지로 RET, FGF, VEGF, EGF, c-MET 등 여러 가지 receptor tyrosine kinase의 발현이 증가되어 있는 경우가 흔하다.

갑상선암에서는 성장인자인 EGF 뿐 아니라 그 수용체인 EGFR (erbB-1)이 과발현되며, Her2/neu (erbB-2)의 과발현은 주로 갑상선 유두암에서 관찰된다.(32) 이들의 과발현은 나쁜 예후와 연관이 있으며, 실험적으로 EGFR를 차단하면 세포주기 정지와 세포사멸의 유도, 혈관신생의 억제, MMP 감소 등의 효과를 관찰할 수 있다. 그러나 갑상선암 세포주나, 조직에서 EGFR tyrosine kinase의 돌연변이는 드물게 나타나는 것으로 보고된다.(33) 최근 경구 투약이 가능한 EGFR 억제제 Gefitinib (Iressa, ZD1839)는 전임상실험에서 역형성암 세포주의 성장을 억제하여, 임상시험이 준비단계에 있다. EGFR 억제제의 가장 흔한 부작용은 여드름 모양의 피부 병변(acneiform eruption)이며, 투여량을 제한하는 독성은 설사이다.(34) 그러나 최근 Gefitinib에 의한 심각한 간질성 폐질환(interstitial lung disease)이 문제가 되고 있고, 다른 고

형암에서 시행한 임상3상 연구에서 생존율의 증가는 보여주지 못하고 있다. 갑상선암 환자에서 Her2/neu의 단클론 항체인 Herceptin (Trastuzumab)를 이용한 임상시험 결과는 아직 없는데, 심장 독성에 유의해야 하고, anthracycline과의 병행을 피해야 한다.(35)

최근에는 여러 개의 receptor tyrosine kinases를 억제하는 다중표적치료제(multitargeted kinase inhibitor)가 소개되고 있는데,(36) imatinib mesylate (STI571, Gleevec)은 c-ABL 활성을 보이는 일부 역형성암 세포주에서 세포 성장 억제와 세포주기 정제 등의 항암효과를 보였다. 현재 역형성암 환자를 대상으로 임상2상 연구가 진행되고 있다. 그러나 최근 보고된 수질암 환자에서의 임상2상 연구 결과는 회의적이다.(37) Raf kinase의 활성을 억제하는 Bay 43-9006 (Sorafenib, Nexavar)는 VEGFR-2 (KDR), VEGFR-3 (Flt-4), Flt-3, PDGFR-B, c-KIT의 활성에도 작용하며, 최근에는 RET 신호전달도 억제하는 것으로 보고된다.(38) 현재 역형성암과 수질암 환자를 대상으로 임상2상 연구가 진행되고 있다. VEGFR-2 (flk-1/KDR) 억제제인 ZD6474 (Vandetanib)는 EGFR, TIE-2도 억제하는 것으로 알려져 있고, 최근에는 RET/MEN2B, RET/PTC3도 억제하는 것으로 밝혀져 갑상선 유두암과 수질암의 치료에 효과가 기대된다.(39) 현재 수질암을 대상으로 임상2상 연구가 진행 중이다. Sunitinib (sutent)는 PDGFR, VEGFR, FLT3를 억제하며, RET/PTC3의 활성도 억제하여, 역시 요오드 흡착을 못하는 분화갑상선암과 수질암에서 임상2상 연구가 진행 중이다.

이 외에도 VEGFR 억제제인 PTK787/ZK222584(PTK/ZK), EGFR과 VEGFR을 동시에 억제하는 AEE788 등과, RET tyrosine kinase 억제제인 RPI-1, RPI-2, CEP-701, CEP-751 등이 갑상선암세포주를 이용한 전임상실험에서 항암효과를 보였다.(40-43)

3) 세포사멸(apoptosis)에 작용하는 약물

대표적인 세포사멸 연관 단백질인 Bcl family의 발현과 갑상선암의 특성과의 연관성은 아직 논란의 여지가 많다. 또 다른 세포사멸 기전의 하나인 Fas/FasL는 하시모토 갑상선염에서 세포사멸의 기전으로 제시되었다.(44) 이에 비해 TRAIL은 종양 세포에 선택적으로 작용하는 것으로 보고된다. 그러나 갑상선암세포에서는 FasL와 마찬가지로 TRAIL 단독으로는 세포사멸 유도 효과가 약하고, 단백 억제제인 cycloheximide나 PPAR γ 촉진제인 troglitazone의 병용 투여가 필요하다.(18,45) Aplidine은 DNA와 단백 합성을 억제하여 세포주기 정지와 세포사멸을 유도하며 VEGF 분비를 억제하고, matrix metalloproteinase (MMP) 생성을 억제한다. Aplidine은 역형성암 세포주를 이용한 동물실험(xenograft model)에서 종양의 성장을 억제하였다.(46) COX-2 억제제인 celecoxib는 방사성 요오드 치료에 반응하지 않는 분화갑상선암을 대상으로 한 임상2상 연구에서 소수 환자가 반응

성을 보이는 데 그쳤다.(47) 이 외에도 KP372-1 (Akt 억제제), QLT0267 (Integrin ligase 억제제)가 전임상실험에서 갑상선암세포주의 성장을 억제하고 세포사멸을 유도하였다.(48,49)

4) 혈관 신생(VEGF와 다른)에 작용하는 약물

갑상선암 세포가 VEGF를 분비하여 갑상선암의 성장과 혈관신생을 촉진하는 것은 잘 알려져 있다.(50) 전이된 갑상선암에서 VEGF의 발현이 더 높고, 예후가 나쁠 수 있다. VEGF에 대한 단클론 항체를 이용한 전임상실험에서 갑상선암 세포의 성장을 억제하는 기대할 만한 결과가 있었으나, 아직 VEGF의 단클론 항체인 Bevacizumab (avastin)나 VEGFR-2 길항제인 Semaxanib (SU5416)을 이용한 임상시험의 결과는 없다.(51,52) 이들 단클론 항체들은 다른 고형암 환자를 대상으로 시행한 임상3상 연구에서 생존율의 증가를 보이지 못했다. Tubulin 결합 단백질 Combrestatin A4 (CA4P)는 임상1상 연구에서 한 명의 역형성암 환자에서 지속적인 효과를 보였으나, 임상2상 연구 결과가 늦어지고 있다.(53) Thalidomide의 신생혈관 형성을 억제하는 기전은 명확히 밝혀져 있지 않지만, 원격전이를 보이는 분화갑상선암에서 진행된 임상2상 연구 결과 어느 정도 효과가 있는 것으로 알려지고 있다.(54) 독성이 적은 Thalidomide 유도체인 lenalidomide 역시 임상2상 연구가 진행 중이다.

5) 암의 침윤에 작용하는 약물

원발 암종에서 전이가 일어나려면 먼저 세포끼리의 결합을 벗어나야 하는데, E-cadherin (uvomorulin), Galectin-3, CD44 등의 발현 변화와 MMP 활성이 깊은 연관을 가진다. 갑상선암세포주를 이용한 실험에서도 암세포의 침윤이 EGFR의 신호전달계와 밀접한 연관을 보이며, gelatinase의 발현 증가에 의해 증강되고, MMP 활성 억제에 의해 감소하였다.(55,56) 그러나 갑상선암에서 이들을 표적으로 한 임상시험의 결과는 거의 없으며, MMP 억제제인 marimastat는 갑상선소포암 환자를 대상으로 한 연구에서 병의 진행을 막지 못하였다.(57) 다른 종류의 암환자에서 MMP 억제제인 marimastat, prinomastat는 관절통, tanomastat의 경우는 혈소판감소증의 부작용을 나타내었으며, 임상3상 연구에서 생존율의 향상을 보이지 못했다.

6) 그 밖의 표적에 작용하는 약물

Heat shock protein (Hsp)-90의 억제는 Raf-1 감소와 Akt 분해를 통해 세포사멸을 유도한다.(58,59) Hsp-90 억제제인 Geldanamycin의 유도체인 17-AAG는 전임상실험에서 세포 성장을 억제하고, NIS와 무관하게 방사성 요오드 흡착을 증가시키는 등의 효과를 보였고 현재 임상2상 연구가 진행 중이다. Proteasome 억제제인 PS-341 (bortezomib)은 26S proteasome의 선택적 억제제로, 전임상실험에서 세포성장

억제와, 혈관신생억제, 항암제와 방사선 치료에 대한 감수성 증가 등의 효과를 보여, 현재 전이 갑상선암을 대상으로 임상2상 연구가 진행 중이다.(60) Irinotecan은 topoisomerase 억제제로 수질암 세포주를 이용한 동물실험에서 효과를 보여, 수질암 환자를 대상으로 임상2상 연구가 진행 중이다.(61)

7) 유전자 요법

자살유전자(suicide gene)를 이용한 대표적인 유전자 요법은 HSV-TK/GCV system인데, 여기에 조직 특이성을 높이기 위해 Tg 또는 calcitonin을 이용한 promoter/enhancer system을 추가한다. 근래에는 자살유전자와 면역조절(immunomodulating) 유전자 또는 cytokine 유전자를 조합하여 이용하는 경우도 있다.(62,63) 갑상선암에서의 유전자 요법은 매우 제한된 환자에게 적용되고 있는데, 수질암과 역형성암 세포에서 효과를 보여, 최근 2명의 역형성암 환자에서 자살유전자와 cytokine 유전자를 조합한 치료가 적용되어 국소적으로 종양의 괴사를 초래하였다.(64,65)

역형성암 세포주에서 p53 유전자의 재도입이 분화 기능의 일부 회복과 항암제 및 방사선 치료의 감수성이 개선되었다는 전임상 결과가 있으나 역시 아직 임상시험은 시행되지 않았다.(66)

NIS 발현은 갑상선세포의 요오드 흡착능에 매우 중요한데, 갑상선암에서 요오드 흡착능의 감소는 몇 가지 원인을 추정할 수 있다. 우선 NIS 유전자의 promoter 과메틸화, NIS의 세포내 위치 이상(subcellular localization), 또는 다른 이유로 인한 NIS 유전자 발현의 감소 등을 들 수 있다. 갑상선암 세포주를 이용한 동물실험에서 NIS 유전자의 도입이 요오드 흡착능을 개선하였지만,(67) 암세포들이 흡착된 요오드를 빠르게 배출하여 치료 농도를 유지하기 어려웠다. 최근 17-(allylamino)-17-demethoxygeldanamycin (17-AAG)와 4,4'-diisothiocyanatostilbene-2,2'-disulfonic acid (DIDS)를 이용한 연구에서 이들의 병합 치료가 흡착된 요오드의 배출을 유의하게 지연시키는 고무적인 결과를 보여 주었다.(68) 갑상선 수질암세포주인 TT 세포주나, 유방암 세포주, 전립선암 세포주에서도 NIS 유전자의 도입의 전임상 결과가 보고되었다.(69,70) 아직 갑상선암 환자를 대상으로 한 임상시험 결과는 없다.

추세와 전망

1990년대 활발하게 이루어졌던 신약 개발과 임상시험이 2000년 이후에 한풀 꺾인 인상을주는 것은, 임상시험 결과가 전임상실험을 통해 가졌던 기대에 미치지 못했기 때문이다. 이런 실패의 원인을 분석하면서, 많은 연구자들이 분자표적치료의 임상시험이 다르게 설계되어야 한다고 주장하고 있다.(71) 분자표적치료는 기존의 항암제와 달리 세포

독성보다는 세포정지(cytostatic)를 유도하므로, 임상1상 연구에서 최대허용농도(MTD)나 독성(DLT)보다는 최소효과농도(MTID)를 측정하는 것이 필요하고, 임상2상 연구에서도 효과를 측정하기 위해 병소의 감소 정도보다는 병의 진행을 억제하는 시간(TTP) 등을 지표로 삼자는 것이다. 그러나 갑상선암 환자의 경우에는, 치료하지 않은 진행암의 경우에도 진행 속도가 매우 다양하게 나타날 수 있음을 고려해야 한다. 마지막으로 임상3상 연구에서는 기존의 방법과 마찬가지로 전체 생존율과 삶의 질이 비교의 대상이 되어야겠지만, 어떤 환자를 대상으로 삼을 것인가는 달리 생각하여야 한다는 것이다.(72) 즉 각 종양의 유전적 특성에 따라 차별화된 치료가 필요하며, 이를 위해서는 종양의 조직학적 분류와 함께, 분자적 특성이 대상 환자의 선정에 꼭 필요하다는 것이다.(73)

최근 분자표적치료의 경향은 치료의 효과를 높이고 치료저항을 막기 위해, 기존의 항암화학요법이나 방사선 치료와 병행하거나, 다중표적치료제를 개발하는 것이다. 그러나 이 경우, 대부분의 분자표적 치료가 기존의 세포독성 약물에 비해 독성이 약하지만, 장기간의 사용이나 병행 치료에 의해 예기치 못한 독성이 발생할 수 있음을 항상 염두에 두어야 하겠다.

갑상선암은 예후가 매우 좋은 소포기원의 분화갑상선암에서부터 가장 치명적인 역형성암까지 다양한 스펙트럼을 가지며, 진행과정에 일어나는 유전적 변이와 이에 따른 분화 기능의 소실이 비교적 잘 알려져 있다. 이런 측면에서 분자표적치료와 효과 판정에 있어 이상적인 모델이 될 수 있다. 다만 대부분의 갑상선암이 우수한 치료 경과를 보이고 있어 새로운 항암 치료의 대상으로 관심을 받기 어려운 측면이 있고, 천천히 자라는 종양의 특성상 치료 성적을 평가하기에도 어려운 점이 있다. 그러나 일부이긴 하지만 새로운 치료를 필요로 하는 갑상선 암 환자가 있고, 질병의 특성상 완치가 아니더라도 병의 경과를 늦추는 것 만으로도 충분한 치료 효과를 거둘 수 있기에 적극적으로 새로운 치료의 가능성을 탐색하여야겠다.

REFERENCES

- 1) Greenblatt DY, Chen H. Palliation of advanced thyroid malignancies. Surg Oncol 2007;16:237-47.
- 2) Baudin E, Schlumberger M. New therapeutic approaches for metastatic thyroid carcinoma. Lancet Oncol 2007;8:148-56.
- 3) Weinstein IB. Cancer. Addiction to oncogenes-the Achilles heal of cancer. Science 2002;297:63-4.
- 4) Sharma SV, Settleman J. Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy. Genes Dev 2007;21:3214-31.
- 5) Takano T. Fetal cell carcinogenesis of the thyroid: theory and practice. Semin Cancer Biol 2007;17:233-40.

- 6) Ros P, Rossi DL, Acebron A, Santisteban P. Thyroid-specific gene expression in the multi-step process of thyroid carcinogenesis. *Biochimie* 1999;81:389-96.
- 7) Park JW, Clark OH. Redifferentiation therapy for thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 2004;84:921-43.
- 8) Schmutzler C. Regulation of the sodium/iodide symporter by retinoids-a review. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109:41-4.
- 9) Schmutzler C, Hoang-Vu C, Rüger B, Köhrle J. Human thyroid carcinoma cell lines show different retinoic acid receptor repertoires and retinoid responses. *Eur J Endocrinol* 2004;150:547-56.
- 10) Schmutzler C, Winzer R, Meissner-Weigl J, Köhrle J. Retinoic acid increases sodium/iodide symporter mRNA levels in human thyroid cancer cell lines and suppresses expression of functional symporter in nontransformed FRTL-5 rat thyroid cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;240:832-8.
- 11) Kurebayashi J, Tanaka K, Otsuki T, Moriya T, Kunisue H, Uno M, et al. All-trans-retinoic acid modulates expression levels of thyroglobulin and cytokines in a new human poorly differentiated papillary thyroid carcinoma cell line, KTC-1. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2889-96.
- 12) Schreck R, Schnieders F, Schmutzler C, Köhrle J. Retinoids stimulate type I iodothyronine 5'-deiodinase activity in human follicular thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:791-8.
- 13) Hoang-Vu C, Bull K, Schwarz I, Krause G, Schmutzler C, Aust G, et al. Regulation of CD97 protein in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1104-9.
- 14) Van Herle AJ, Agatep ML, Padua DN 3rd, Totanes TL, Canlapan DV, Van Herle HM, et al. Effects of 13 cis-retinoic acid on growth and differentiation of human follicular carcinoma cells (UCLA R0 82 W-1) in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:755-63.
- 15) Simon D, Körber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Görges 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;29:775-82.
- 16) Maxon HR 3rd, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
- 17) Kebebew E, Wong MG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Phenylacetate inhibits growth and vascular endothelial growth factor secretion in human thyroid carcinoma cells and modulates their differentiated function. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2840-7.
- 18) Park JW, Zarnegar R, Kanauchi H, Wong MG, Hyun WC, Ginzinger DG, et al. Troglitazone, the peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist, induces antiproliferation and redifferentiation in human thyroid cancer cell lines. *Thyroid* 2005;15:222-31.
- 19) 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;140:960-6.
- 20) 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;132:984-90.
- 21) 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;23:3923-31.
- 22) Provenzano MJ, Fitzgerald MP, Krager K, Domann FE. Increased iodine uptake in thyroid carcinoma after treatment with sodium butyrate and decitabine (5-Aza-dC). *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:722-8.
- 23) Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol* 2004;183:249-56.
- 24) Ciampi R, Nikiforov YE. RET/PTC rearrangements and BRAF mutations in thyroid tumorigenesis. *Endocrinology* 2007;148:936-41.
- 25) Kundra P, Burman KD. Thyroid cancer molecular signaling pathways and use of targeted therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007;36:839-53.
- 26) Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2006;94:662-9.
- 27) Chung KW, Yang SK, Lee GK, Kim EY, Kwon S, Lee SH, et al. Detection of BRAFV600E mutation on fine needle aspiration specimens of thyroid nodule refines cyto-pathology diagnosis, especially in BRAF600E mutation-prevalent area. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:660-6.
- 28) Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW 2nd, Tallini G, et al. RAS point mutations and PAX8-PPAR γ rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2318-26.
- 29) Ridgway EC, Tomer Y, McLachlan SM. Update in thyroidology. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3755-61.
- 30) Yeung SC, Xu G, Pan J, Christgen M, Bamiagis A. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. *Cancer Res* 2000;60:650-6.
- 31) Xu G, Pan J, Martin C, Yeung SC. Angiogenesis inhibition in the in vivo antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1769-77.
- 32) Elliott DD, Sherman SI, Busaidy NL, Williams MD, Santarpia L, Clayman GL, et al. Growth factor receptors expression in anaplastic thyroid carcinoma: potential markers for therapeutic stratification. *Hum Pathol* 2008;39:15-20.
- 33) Mitsiades CS, Kotoula V, Poulaki V, Sozopoulos E, Negri J, Charalambous E, et al. Epidermal growth factor receptor as

- a therapeutic target in human thyroid carcinoma: mutational and functional analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3662-6.
- 34) Widakowich C, de Castro G Jr, de Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist* 2007;12:1443-55.
 - 35) Ewer SM, Ewer MS. Cardiotoxicity profile of trastuzumab. *Drug Saf* 2008;31:459-67.
 - 36) Le Tourneau C, Faivre S, Raymond E. New developments in multitargeted therapy for patients with solid tumours. *Cancer Treat Rev* 2008;34:37-48.
 - 37) de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Mannesse PQ, de Vries MM, Links TP, Lips CJ, et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3466-9.
 - 38) Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, et al. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:326-34.
 - 39) Sathornsumetee S, Rich JN. Vandetanib, a novel multitargeted kinase inhibitor, in cancer therapy. *Drugs Today (Barc)* 2006;42:657-70.
 - 40) Schoenberger J, Grimm D, Kossmehl P, Infanger M, Kurth E, Eilles C. Effects of PTK787/ZK222584, a tyrosine kinase inhibitor, on the growth of a poorly differentiated thyroid carcinoma: an animal study. *Endocrinology* 2004;145:1031-8.
 - 41) Hoffmann S, Burchert A, Wunderlich A, Wang Y, Lingelbach S, Hofbauer LC, et al. Differential effects of cetuximab and AEE 788 on epidermal growth factor receptor (EGF-R) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGF-R) in thyroid cancer cell lines. *Endocrine* 2007;31:105-13.
 - 42) Strock CJ, Park JI, Rosen M, Dionne C, Ruggeri B, Jones-Bolin S, et al. CEP-701 and CEP-751 inhibit constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 2003;63: 5559-63.
 - 43) Petrangolini G, Cuccuru G, Lanzi C, Tortoreto M, Belluco S, Pratesi G, et al. Apoptotic cell death induction and angiogenesis inhibition in large established medullary thyroid carcinoma xenografts by Ret inhibitor RPI-1. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:405-14.
 - 44) Fountoulakis S, Vartholomatos G, Kolaitis N, Frillingos S, Philippou G, Tsatsoulis A. Differential expression of Fas system apoptotic molecules in peripheral lymphocytes from patients with Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis. *Eur J Endocrinol* 2008;158:853-9.
 - 45) Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA, Stamenkovic I. Thyroid carcinoma cells are resistant to FAS-mediated apoptosis but sensitive to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. *Cancer Res* 2000;60:4122-9.
 - 46) Straight AM, Oakley K, Moores R, Bauer AJ, Patel A, Tuttle RM, et al. Aplidin reduces growth of anaplastic thyroid cancer xenografts and the expression of several angiogenic genes. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;57:7-14.
 - 47) Mrozek E, Kloos RT, Ringel MD, Kresty L, Snider P, Arbogast D, et al. Phase II study of celecoxib in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2201-4.
 - 48) Mandal M, Kim S, Younes MN, Jasser SA, El-Naggar AK, Mills GB, et al. The Akt inhibitor KP372-1 suppresses Akt activity and cell proliferation and induces apoptosis in thyroid cancer cells. *Br J Cancer* 2005;92:1899-905.
 - 49) Younes MN, Kim S, Yigitbasi OG, Mandal M, Jasser SA, Dakak Yazici Y, et al. Integrin-linked kinase is a potential therapeutic target for anaplastic thyroid cancer. *Mol Cancer Ther* 2005;4:1146-56.
 - 50) Soh EY, Duh QY, Sobhi SA, Young DM, Epstein HD, Wong MG, et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3741-7.
 - 51) Soh EY, Eigelberger MS, Kim KJ, Wong MG, Young DM, Clark OH, et al. Neutralizing vascular endothelial growth factor activity inhibits thyroid cancer growth in vivo. *Surgery* 2000;128:1059-65.
 - 52) Bauer AJ, Terrell R, Doniparthi NK, Patel A, Tuttle RM, Saji M, et al. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. *Thyroid* 2002;12:953-61.
 - 53) Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J, et al. A phase I pharmacokinetic and translational study of the novel vascular targeting agent combretastatin a-4 phosphate on a single-dose intravenous schedule in patients with advanced cancer. *Cancer Res* 2002;62:3408-16.
 - 54) Ain KB, Lee C, Williams KD. Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 2007;17:663-70.
 - 55) Yeh MW, Rougier JP, Park JW, Duh QY, Wong M, Werb Z, et al. Differentiated thyroid cancer cell invasion is regulated through epidermal growth factor receptor-dependent activation of matrix metalloproteinase (MMP)-2/gelatinase A. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:1173-83.
 - 56) She M, Jim Yeung SC. Combining a matrix metalloproteinase inhibitor, a farnesyltransferase inhibitor, and a taxane improves survival in an anaplastic thyroid cancer model. *Cancer Lett* 2006;238:197-201.
 - 57) Smit JW, van Tol KM, Hew JM, Vielvoye GJ, Romijn JA, Links TP. Marimastat therapy as adjuvant to selective embolization in skeletal metastases of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55:421-2.
 - 58) Park JW, Yeh MW, Wong MG, Lobo M, Hyun WC, Duh QY, et al. The heat shock protein 90-binding geldanamycin inhibits cancer cell proliferation, down-regulates oncoproteins, and inhibits epidermal growth factor-induced invasion in thyroid cancer cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3346-53.
 - 59) Braga-Basaria M, Hardy E, Gottfried R, Burman KD, Saji M,

- Ringel MD. 17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin activity against thyroid cancer cell lines correlates with heat shock protein 90 levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2982-8.
- 60) Mitsiades CS, McMillin D, Kotoula V, Poulaki V, McMullan C, Negri J, et al. Antitumor effects of the proteasome inhibitor bortezomib in medullary and anaplastic thyroid carcinoma cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4013-21.
- 61) Strock CJ, Park JJ, Rosen DM, Ruggeri B, Denmeade SR, Ball DW, et al. Activity of irinotecan and the tyrosine kinase inhibitor CEP-751 in medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:79-84.
- 62) DeGroot LJ, Zhang R. Clinical review 131: gene therapy for thyroid cancer: where do we stand? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2923-8.
- 63) Park JW, Duh QY, Clark OH. Potentially new therapies in thyroid cancer. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. *Textbook of Endocrine Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p.334-43.
- 64) Jiang S, Altmann A, Grimm D, Kleinschmidt JA, Schilling T, Germann C, et al. Tissue-specific gene expression in medullary thyroid carcinoma cells employing calcitonin regulatory elements and AAV vectors. *Cancer Gene Ther* 2001;8:469-72.
- 65) Barzon L, Pacenti M, Tacaliti A, Franchin E, Bruglia M, Boscaro M, et al. A pilot study of combined suicide/cytokine gene therapy in two patients with end-stage anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2831-4.
- 66) Nagayama Y, Yokoi H, Takeda K, Hasegawa M, Nishihara E, Namba H, et al. Adenovirus-mediated tumor suppressor p53 gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4081-6.
- 67) Chung JK. Molecular nuclear medicine using sodium/iodide symporter. *International Congress Series* 2004;1264:77-83.
- 68) Elisei R, Vivaldi A, Ciampi R, Faviana P, Basolo F, Santini F, et al. Treatment with drugs able to reduce iodine efflux significantly increases the intracellular retention time in thyroid cancer cells stably transfected with sodium iodide symporter complementary deoxyribonucleic acid. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2389-95.
- 69) Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, Vile RG, Morris JC. Clinical review 132: the sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3327-35.
- 70) Cengic N, Baker CH, Schutz M, Goke B, Morris JC, Spitzweg C. A novel therapeutic strategy for medullary thyroid cancer based on radioiodine therapy following tissue-specific sodium iodide symporter gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4457-64.
- 71) Rosa DD, Ismael G, Lago LD, Awada A. Molecular-targeted therapies: lessons from years of clinical development. *Cancer Treat Rev* 2008;34:61-80.
- 72) Morabito A, Di Maio M, De Maio E, Normanno N, Perrone F. Methodology of clinical trials with new molecular-targeted agents: where do we stand? *Ann Oncol* 2006;17Suppl7:vii128-31.
- 73) Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, Huard C, Gaasenbeek M, Mesirov JP, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999;286:531-7.