갑상선암의 실험적 치료
- 분자표적치료를 중심으로 -

원자력병원 내과학교실

이 가 희

Moleculary Targeted Therapy for Thyroid Cancer

Ka-Hee Yi, M.D. Ph.D.

Department of Internal Medicine, Korea Institute of Radiological & Medical Science

임상에서 주로 접하는 갑상선암은 분화된 (well- differentiated) 갑상선암으로 정상 갑상선 여포세포의 특성, 즉, 요오드를 섭취하고 갑상선자극호르몬 (TSH) 수용체를 발현하며 티로글로블린을 생산하는 성질을 그대로 가지고 있는 경우가 많다. 때문에 이러한 성질을 이용하여 방사성요오드치료나 갑상선호르몬 억제요법 등의 치료를 할 수 있고, 방사성요오드 전신촬영, 혈청 티로글로블린치의 측정으로 갑상선암의 재발여부를 진단할 수 있다. 그러나 처음부터 분화도가 낮은 역형성암 (anaplastic carcinoma)이나 재발 또는 전이가 반복되면서 방사성요오드 섭취능을 잃어버린 경우에는 효과적인 치료 방법이 없는 실정이다. 이런 경우 다른 장기의 고형암 (solid tumor)의 치료에 쓰이는 항암화학요법이나 방사선조사 등이 시도되기도 하지만 치료 성적은 매우 낮아 결국은 환자가 사망에 이르게 된다.

최근 암의 발생기전에 대한 지식이 축적되면서 발암과정에서 활성화되는 여러 인자들, 즉, 세포의 성장이나 생존 또는 혈관신생 (angiogenesis) 등을 조절하는 인자들이 알려졌고 이들을 표적으로 하여 작용하는 약물들이 개발되어 환자의 치료에 이용되고 있다 (분자표적치료, molecularly targeted therapy). 그 대표적인 예가 Gleevec (imanitib)으로서 Philadelphia chromosome/BCR-ABL 양성인 만성골수성백혈병이나 PDGF 수용체에 유전적 결함이 있는 gastrointestinal stromal tumor (GIST)에서 뚜렷한 치료효과를 나타내고 있다. Philadelphia chromosome은 9번 염색체의 장완 (q34)에 위치한 ABL 유전자가 역전좌되어 22번 염색체의 장완 (q11)에 있는 BCR유전자와 병합하여 만들어지는데 이 유전자의 산물인 BCR-ABL 융합단백질에 의해 abl 인산화효소가 상시 활성화되면서 비정상적인 세포의 성장 증식이 일어나게 된다. Gleevec은 abl 인산화효소에 대한 선택적인 길항제로 작용하여 만성골수성백혈병에서 높은 관해율을 나타내었다[1].

갑상선암의 발생 과정에서도 RAS나 RET/PTC와 같은 유전자의 결함이 작용함이 널리 알려져 있다. 이 글에서는 기존의 치료방법을 뛰어 넘어 최근에 밝혀진 갑상선암의 분자생물학적인 발암기전에 직접 작용하여 향후 치료제로 쓰일 가능성이 있을 것으로 생각되는 새로운 치료방법들을 살펴보고자 한다.

신호전달에 관여하는 분자를 표적으로 하는 약물

1. Ras를 표적으로 하는 약물

ras 유전자는 암세포에서 돌연변이가 되어 있음이 가장 먼저 알려진 암유전자 (oncogene)로서 세 종류 (Ha-ras, Ki-ras, N-ras)가 있다. 정상 갑상선 세포에도 존재하여 수용체 티로신 키나제 (receptor tyrosine kinase)에 의해 활성화되면 GTP와 결합하여 mitogen activated protein kinase (MAPK) 체계를 활성화시켜 세포의 성장을 일으키고 GDP와 결합함으로써 불활성화된다 [2] (Fig. 1). 암세포에서는 ras 유전자의 돌연변이 또는 수용체 티로신 키나제의 over-activation에 의해 상시 GTP와 결합된 상태로 존재함으로써 비정상적인 세포성장을 초래하게 된다. 갑상선암 특히 여포암의 약 30%에서 ras 유전자의 돌연변이가 있음이 보고 되어 있으며[3], 특이하게도 양성 종양인 여포선종 (follicular adenoma)에서도 ras 유전자의 돌연변이가 관찰되므로 여포암으로의 진행에는 제2의 유전적 변이가 추가되어야함을 시사한다[4]. 유전자의 돌연변이 외에 수용체 티로신 키나제의 overactivation에 의해서도 Ras의 overactivation 이 일어날 수 있는데 특히 갑상선 유두암에서 흔히 일어난다. 때문에 Ras를 표적으로 하는 약물은 갑상선의 여포암 및 유두암에 특이적인 새로운 치료제로서의 가능성이 높다고 하겠다.

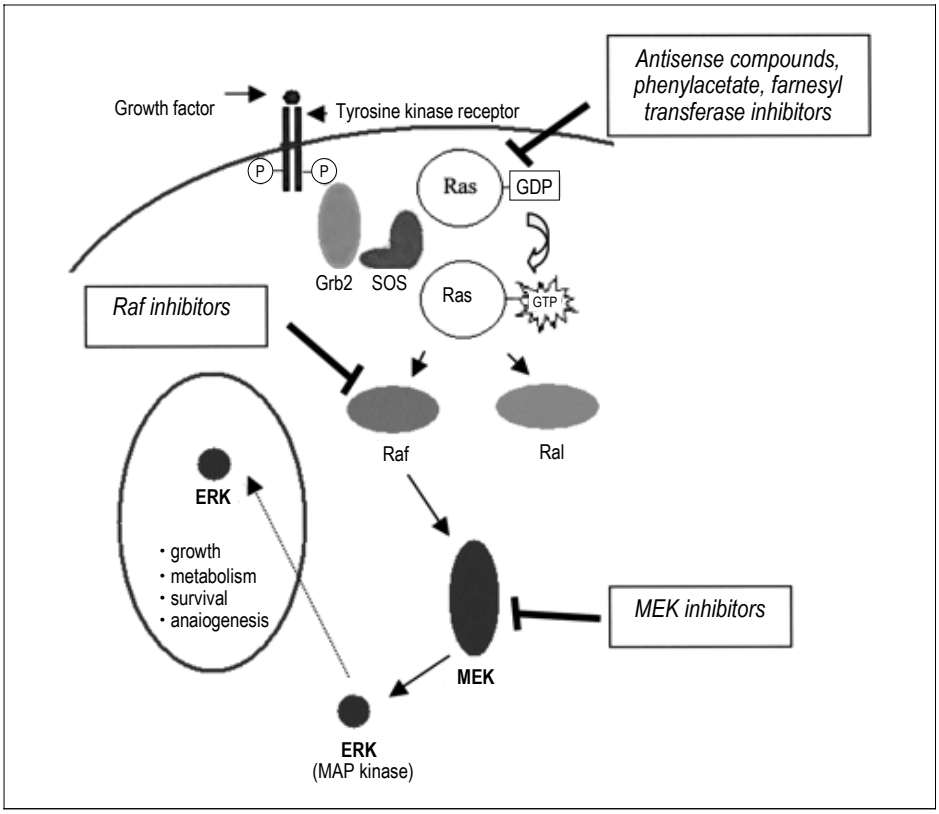


Fig. 1. Ras signaling pathway and its inhibitors
Adopted from J Clin Endocrinol Metab 88:1947, 2003

Ras 및 그 하부의 신호전달 과정에 관여하는 분자들을 표적으로 하는 약물에는 그 작용기전에 따라 Ras antisense compound, phenylacetate, farnesyl transferase 억제제, Raf 억제제, MEK 억제제 등이 있다[5] (Fig. 1).

1) Ras antisense compound

antisense compound는 특정 mRNA 서열에 대해 상보적으로 결합할 수 있게 만들어진 DNA로서 대개 25개까지의 oligonucleotide로 이루어지는데, mRNA에 결합하여 유전자의 발현 및 단백질의 신생을 억제시킨다. Ras 경로를 표적으로 하는 antisense로서 두 가지 약물, ISIS 2503와 ISIS 5132가 개발되었는데 이 중에서 ISIS 2503은 선택적으로 H-ras의 발현을 억제시켜 암세포의 성장을 저해한다[6]. 단독 또는 gemcitabine과 병합요법에 대한 임상연구가 이루어졌으나 갑상선암에 대한 효과에 대해서는 연구된 적이 없다. 다만 갑상선암 세포주를 대상으로 한 *in vitro* 실험에서 gemcitabine이 암세포의 성장 억제 효과가 있다는 보고가 있어[7], ISIS 2503과 gemcitabine의 병합요법을 시도해 볼 만 할 것으로 생각된다.

2) Phenylacetate

Phenylacetate는 페닐알라닌의 대사산물로서 방향족 지방산의 형태를 가지고 있다. 정확한 기전은 아직 밝혀져 있지 않지만 Ras의 posttranslational processing에 작용하여 세포 성장을 저해하는 것으로 생각된다. 갑상선의 여포암, 유두암 및 Hürthle 세포암의 세포주를 대상으로 한 실험에서 phenylacetate는 암세포의 성장을 억제할 뿐 아니라[8~9], 방사성요오드 섭취능을 증가시키고, VEGF의 분비를 감소시켜 혈관신생도 억제할 가능성을 시사하였다[9]. 또한 여포암 세포주에서는 all-trans-retinoic acid와 병합요법 시 세포 성장 억제효과에서 상승작용을 나타내었다[8]. 이 약제는 부작용도 별로 없어 향후 갑상선암 환자에서 단독, 또는 병합요법으로 세포 독성 또는 재분화 (redifferentiation) 촉진 효과에 대한 임상연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다.

3) farnesyl transferase 억제제

Ras가 활성화되기 위해서는 세포질에서 세포막으로 이동하여야 하는데 이를 위해서 필요한 posttranslational modification 가운데 첫 번째 과정이 farnesyl transferase에 의한 farnesylation이다. 때문에 farnesyl transferase를 억제하면 세포막내 Ras의 축적이 억제되면서 Ras를 통한 신호 전달이 줄어들고 이로 인해 세포 성장이 억제된다.

farnesyl transferase 억제제 가운데 manumycin은 오래 전부터 항생제로 쓰이던 약제로 1993년에 farnesyl trans-

ferase를 억제하는 성질이 있음이 밝혀졌는데[10], 갑상선의 역형성암 세포주를 대상으로 한 실험에서 단독으로 사용 시 세포사멸(apoptosis)을 유발했을 뿐 아니라 paclitaxel, doxorubicin, 또는 cisplatin과 병합요법 시에는 상승효과를 나타내었다[11]. 또한 역형성암 세포주를 nude mouse에 이식하여 역형성암을 발생시킨 이종이식 모델에서도 manumycin과 paclitaxel의 병합요법 시 종양의 크기도 감소되었고[11], 혈관신생도 억제하였다[12]. 때문에 임상에서 역형성암의 치료에 이용될 수 있을 것으로 기대되었으나 독성이 심해 임상연구는 이루어지지 않고 있다.

manumycin 외에 farnesyl transferase 억제제로서 R 115777, L-778,123, SCH 66336, BMS-214662 등 여러 가지 새로운 약물들이 개발되어 임상연구 중에 있다. 이중에서도 BMS-214662은 Her2/neu 수용체에 대한 humanized monoclonal antibody인 herceptin과의 병합요법에 대한 제1상 임상시험이 이루어지고 있는데 갑상선의 유두암에서도 Her2/neu 수용체가 과발현되는 경우가 많아 이 연구에 포함되어 있어 그 결과가 기대된다.

4) Raf 억제제

Ras가 활성화되면 그 하부의 effector인 Raf를 세포막으로 이동시켜 활성화시키고, 활성화된 Raf는 MAPK 키나제(MEK)의 인산화로 시작되는 일련의 단계를 활성화시켜 세포 성장을 촉진시키고 세포사를 억제시키는 쪽으로 작용하게 된다. Raf에는 A-Raf, B-Raf, C-Raf (Raf-1)의 세 종류가 있는데, 갑상선의 여포세포에서는 주로 B-Raf가 작용을 한다. 또한 갑상선의 유두암에서 가장 흔하게 나타나는 유전자 이상이 B-Raf V600E 돌연변이로 갑상선유두암의 36~69%에서 관찰되며[13], 유두암에서 진행된 역형성암에서는 관찰되지만, 여포암으로부터 진행된 역형성암에서는 관찰되지 않으면서 현미경적으로 진단되는 미세유두암(micropapillary carcinoma)에서도 존재하는 것으로 보아[14], 유두암의 발암 초기과정에 관여할 것으로 생각된다. 때문에 Raf 억제제는 갑상선암 특히 갑상선 유두암에 효과가 있을 것으로 기대가 된다.

BAY 43-9006은 Raf kinase를 특이적으로 강력하게 억제하는 소분자(small molecule)로서 *in vitro* 및 nude mouse를 이용한 이종이식 모델에서 암세포의 성장을 억제하였고 제1상 임상시험에서도 비교적 부작용이 적으면서 일부 진행된 암환자들에서 부분관해 또는 불변(stable disease)의 효과를 보여 주었다[15]. 그러나 갑상선암 환자에 대해서는 사용 된 바 없어 향후 임상시험이 필요할 것으로 생각된다.

그 외에 C-Raf에 대한 antisense인 ISIS 5132는 세포사멸을 통해 여러 종류의 암세포의 성장을 억제할 수 있음이 관찰되었고, 항암화학요법에 쓰이는 약제와 병합요법 시에는 효과가 더 증가되었으나 실제 임상연구에서는 종양억제 효과가 나타나지 않았다[16].

5) MEK 억제제

위에서 언급된 바와 같이 MEK은 활성화된 Ras-Raf에 의해 활성화되는 중요한 인자이다. MEK1, MEK2의 두 가지 형태가 존재하는데 CI-1040 (PD-184352)은 이 두 가지의 인산화를 모두 억제시킨다. 쥐에서 일으킨 대장암 모델에서 경구로 투여 시 종양이 커지는 것을 억제하였으나[17] 폐암, 대장암 등을 대상으로 한 제2상 임상연구에서는 항암효과가 미미하였다[18]. 때문에 좀 더 좋은 효과를 얻기 위해 새로운 약제가 개발되고 있다.

수용체 티로신 키나제를 표적으로 하는 약물

수용체 티로신 키나제는 정상 세포에서는 리간드의 결합에 의해 이합체(dimer)를 형성하면서 활성화되는데, 암세포에서는 돌연변이 등에 의해 리간드의 결합에 관계없이 상시 활성화된 상태로 존재하면서 비정상적인 세포의 증식을 일으키는 것으로 알려져 있다.

갑상선 유두암의 발생 과정에서는 RET/PTC 의 과발현이 잘 알려져 있다. Ret는 정상 갑상선 여포세포에는 발현되지 않는 수용체 티로신 키나제인데, 유전자 재배열에 의해 정상적으로 갑상선의 여포세포에 발현되는 단백질과 Ret의 티로신 키나제 부위가 결합하여 키메라 단백질(RET/PTC)의 형태를 이루게 되고 이는 리간드의 결합 없이도 항상 활성화된 상태로 존재하여 갑상선 유두암을 일으키는 것으로 생각된다[19].

그 외에도 갑상선암에서는 fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF), hepatocyte growth factor (c-Met), 그리고 insulin, IGF-1 등의 수용체들이 과발현되어 있음이 알려져 있다. 이들은 정상 세포에서는 거의 발현되지 않으므로 치료 약물의 개발에 좋은 표적이 될 수 있다.

이러한 수용체에 작용하는 약물들은 작용 부위에 따라 리간드를 중화하여 수용체에 결합하지 못하도록 하는 중화항체, 수용체에 대한 길항제, 티로신 키나제 부위에 결합하여 하부로의 신호전달을 차단시키는 소분자(small molecule) 들로 나뉘어진다. 이 장에서는 EGF 수용체와 VEGF 수용체를 중심으로 살펴보겠다.

1. EGF 수용체를 표적으로 하는 약물

EGF 수용체(EGFR, Her1 또는 erbB1)는 세포막에 존재하는 수용체로 erbB 수용체군에 속하는데 같은 군에 속하는 Her2/neu 또는 erbB2, Her3 또는 erbB3, Her4 또는 erbB4 등과 비슷한 구조를 가지고 있다. EGF, TGF-α 등의 리간드가 결합하면 동종 또는 이종 이합체를 형성하여 활성화되는데 EGFR는 주로 Her2/neu와 이종 이합체를 형성한다. 이

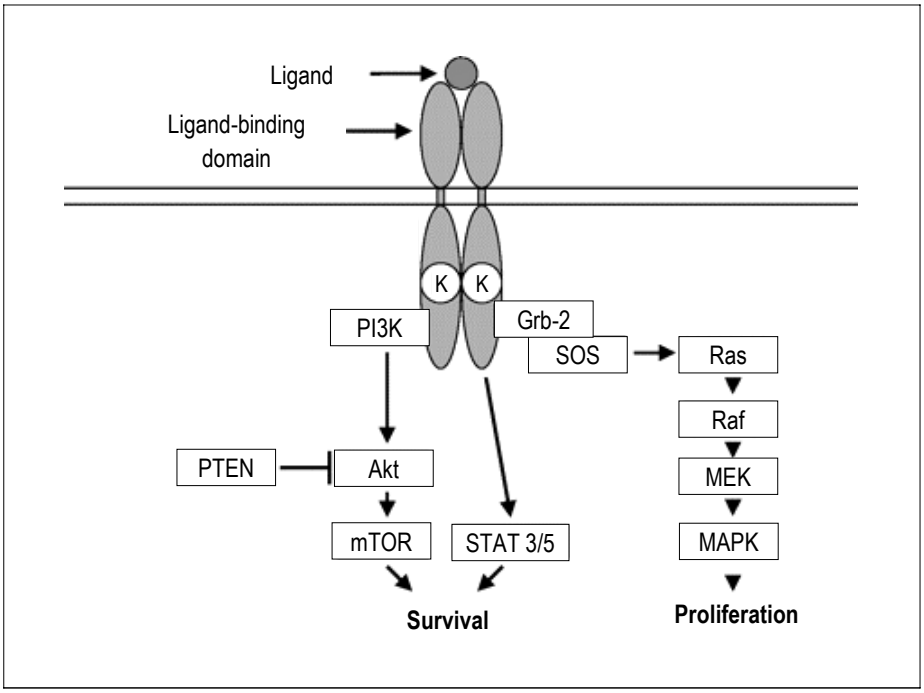


Fig. 2. Schematic of ErbB signaling pathway.
Adopted from J Clin Oncol 23:2556, 2005

후 티로신 키나제가 활성화되면서 수용체의 자가인산화(autophophorylation)가 일어나면 하부의 여러 경로를 활성화시켜 세포의 증식을 촉진시키고 세포사멸을 억제하는 쪽으로 작용하게 된다(Fig. 2). 때문에 여러 종류의 암에서 EGFR이 과발현 될수록 병기가 진행되거나 전이가 될 가능성이 높아 예후가 나빠짐이 알려져 있다. 갑상선암에서도 EGFR가 과발현 되어 있고[20], EGFR가 과발현된 경우 예후가 나쁘다는 연구가 있다[21]. 한편 Her2/neu 수용체는 갑상선 분화암에서는 전이가 있는 경우에 과발현되는 경우가 많았고[22], 미분화암 또는 역형성암에서는 Her2/neu 수용체의 발현 정도가 분화도와 비례한다는 연구 결과가 있다[23]. 이 결과대로라면 Her2/neu 수용체를 표적으로 하는 약물은 갑상선의 분화암 중 예후가 불량한 경우에 시도해 볼 수 있겠다.

1) 항 EGF 수용체 항체 (monoclonal antibodies 528, 4253)

EGF 수용체에 대한 항체로서 EGF 수용체의 세포외 부위에 결합하여 수용체를 내재화시켜(internalization) 수용체가 이용되지 못하도록 한다. 갑상선의 여포암 및 유두암 세포주를 대상으로 한 실험에서 항 EGF 수용체 항체는 암세포의 성장을 억제하였다[24~25]. 때문에 갑상선암에서도 효과가 있을 것으로 기대되나 아직 임상적으로 연구된 바는 없다.

2) 항 Her2/neu 항체

Herceptin은 Her2/neu에 대한 단일클론 항체인데 Her2/neu를 발현하고 있는 여러 종류의 암세포에 가하였을 때 Her2/neu에 결합하여 암세포의 성장을 억제하였다. 현재 임상 시험중이나 갑상선암에 대해서는 연구가 시행되지 않았다.

3) EGFR 티로신 키나제를 억제하는 소분자

gefitinib (Iressa, ZD1839)는 티로신 키나제에 ATP가 결합하는 것을 차단하여 EGFR의 키나제 활성을 억제한다. 여러 종류의 암세포를 대상으로 한 실험 및 동물실험에서 암세포의 성장을 억제함이 증명되었고, 비소세포폐암(NSCLC)을 대상으로 한 임상시험에서 치료 효과가 증명되어 비소세포폐암의 치료제로서 FDA 공인을 받았다. 그러나 이후 극소수인 약 10% 정도의 환자에서만 뚜렷한 효과가 있을 뿐 대부분의 환자에서는 효과가 없었고 결국 티로신 키나제의 ATP 결합 부위에 돌연변이가 있는 환자에서만 효과가 나타남이 밝혀졌다[26]. 갑상선암에 대해서는 역형성암 세포주 및 역형성암의 이종이식모델에서 gefitinib이 시도되었는데 모두 암세포 및 종양의 증식억제 효과를 보여 주었다[27~28]. 때문에 수술로 치료가 가능한 극히 일부의 조기 진단된 환자의 경우 외에는 별다른 치료 방법이 없는 역형성암 환자들을 대상으로 EGFR의 티로신 키나제 부위의 돌연변이 유무에 대한 연구와 더불어 임상 시험이 필요할 것으로 생각된다.

2. VEGF 수용체를 표적으로 하는 약물

암의 확산에 있어 새로운 혈관의 형성은 필수적인 요소이다. 암의 혈관신생 과정에는 여러 가지 성장인자들이 관여하지만 그 중에서도 VEGF가 가장 중요하다. VEGF는 혈관의 증식 및 투과성을 증가시키고 전이를 유발하며 새로 만들어진 혈관이 없어지지 않도록 apoptosis를 억제한다[29].

갑상선암에서도 VEGF의 역할에 대한 몇몇 연구 결과가 있다. 갑상선암조직에서 VEGF가 과발현되어 있으며[30], VEGF의 발현 정도가 강한 경우, 또 혈중 VEGF의 농도가 높은 경우에 갑상선암이 재발되거나 전이되는 등 예후가 나쁘다[31~32].

VEGF 수용체에는 VEGF-R1 (Flt-1), VEGF-R2 (KDR, Flk-1) 두 종류가 있는데 이 중에서 VEGF-R2가 신호 전달 과정에서 주된 역할을 한다.

1) 항VEGF 항체 (recombinant human monoclonal antibodies)

VEGF에 대한 단일클론 항체는 VEGF를 중화 (neutralize)하여 혈관신생을 억제함이 증명되었다[33]. 실제로 bevacizumab (Avastin)을 이용하여 진행된 유방암 환자들을 대상으로 한 제I상 및 제II상 시험에서 심각한 부작용이 없이 암의 진행을 정지시키는 효과가 있다[34]. 갑상선암에 대해서는 역형성암 세포주를 누드마우스에 이식하여 만든 이종이식모델에서 bevacizumab을 투여 시 종양의 크기가 현저하게 줄어들었다는 보고가 있다[35].

2) VEGF 수용체 길항제

SU5416 (Semaxanib)는 VEGF-R2 수용체에 대한 선택적 길항제로 여러 종류의 암세포를 이용한 이종이식 모델에서 종양의 성장 및 전이를 억제하였으나[36~37], 경구 투여 시 생체이용도가 낮고 부작용이 심해 사용되지 않고 있다. 최근에 SU11248, ZD6474, Vatalanib (PTK787) 등의 부작용이 적은 새로운 길항제들이 개발되어 현재 제3상 임상연구가 진행 중이다.

3) VEGFR 티로신 키나제를 억제하는 소분자

ZD6474는 VEGFR의 티로신 키나제를 억제하는 소분자로 개발되었다. 경구 투여 시 용량에 비례하여 종양의 성장, VEGF 신호 전달 및 혈관신생을 억제함이 증명되었다[38]. 특이하게도 ZD6474는 VEGFR 티로신 키나제 뿐만 아니라 EGFR, RET/MEN2A, RET/MEN2B 및 RET/PTC3를 억제함이 알려졌다[39]. 때문에 갑상선의 수질암 및 유두암에서의 효과가 기대된다.

VEGF 외의 다른 혈관신생 경로를 표적으로 하는 약물

1. Thalidomide

Thalidomide는 진정제로 개발되었으나 태아의 기형을 일으켜 판매 금지 되었던 약물이다. 최근에 면역조절[40] 및 혈관신생 억제 작용[41]이 있음이 밝혀지면서 다발성 골수종의 치료제로서 인정을 받았다[42]. 갑상선의 역형성암의 이종이식 모델에서는 종양 증식을 억제하는 효과가 없었으나[35], 최근 유두암, 여포암 및 수질암을 대상으로 한 임상연구가 시행 중이어서 그 결과가 기대된다.

2. Combretastatins

Combretastatins은 아프리카의 버드나무 일종인 Combretum caffrum에서 추출한 약물인데 tubulin에 결합하는 단백질의 한 종류로 혈관에 대한 표적성이 강하다. 역형성암 세포주 및 역형성암의 이종이식 모델에서 뚜렷한 종양억제 효과를 보여주었고[43], 3명의 역형성암 환자 및 2명의 수질암 환자를 대상으로 한 제 I 상 임상시험에서는 1명의 역형성암 환자에서 완전관해를 보여 주었다[44]. 이 약물의 주된 독성은 정상 혈관에도 작용을 하는 성질에 의한 것으로 주로 부정맥이나 QT간격의 연장, 심근 경색 등으로 나타났다. 때문에 역형성암에서의 효과가 기대되는 한편 부작용을 줄이기 위한 노력이 필요할 것으로 생각된다.

Akt/mTOR를 표적으로 하는 약물

mTOR (mammalian target of rapamycin, FRAP, RAFT1, RAPT1)는 phosphatidyl- inositol 3-kinase (PI3K)/ Akt 경로의 하부 effector로서 세포의 성장 및 세포 주기(cell cycle)의 진행에 관여하는 여러 인자들의 transcription 및 translation을 조절하는 중요한 인자이다 (Fig. 3). 때문에 mTOR를 억제하면 G1 arrest를 일으키는데 이 외에도 cyclin dependent kinase (CDK)의 활성을 억제하고, retinoblastoma (Rb) protein의 인산화 억제, cyclin D1의 교체율 증가 등으로 G1 arrest를 일으키는데 도움을 주는 쪽으로 작용한다[45].

mTOR의 상부에서 mTOR를 조절하는 PI3K/Akt는 oncoprotein으로서, 이들이 활성화되면 세포사멸이 되지 않고 지속적인 성장을 일으켜 암을 일으키게 된다. PTEN (phosphate and tensin homologue on chromosome 10)은 종양억제 유전자로서 PI3K를 탈인산화하여 불활성화시키는 역할을 하는데 PTEN의 돌연변이로 PTEN이 감소되면 PI3K/Akt가 항상 활성화된 상태로 존재하여 암이 유발되는데 실제로 여러 암에서 PTEN이 감소된 것이 보고되어 있고 이 경우 mTOR 억제제에 특히 잘 반응하는 것으로 알려

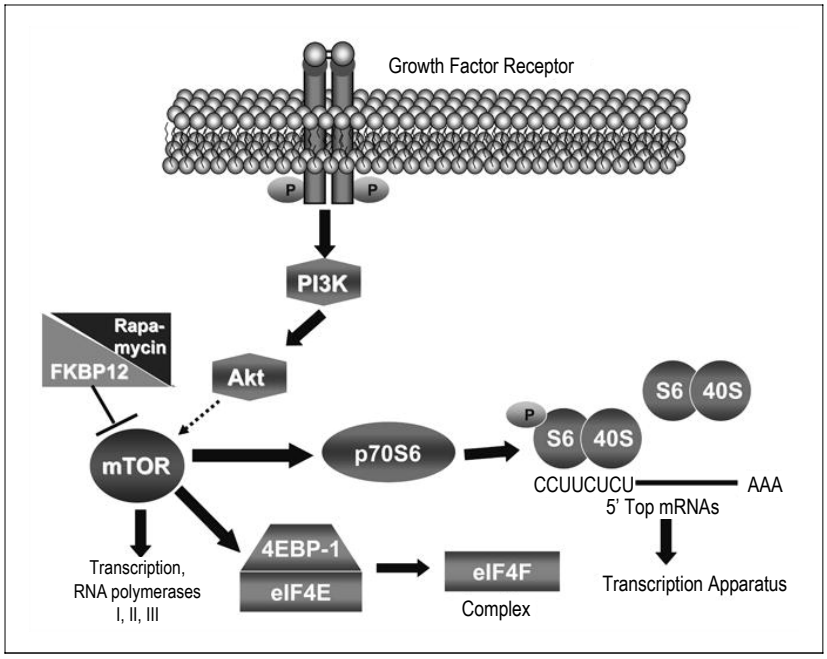


Fig. 3. Molecular target of rapamycin (mTOR) signaling pathway. Adopted from Curr Opin Oncol 16: 564-575, 2004

져 있다[46].

갑상선암에서는 mTOR의 하부 인자로서 세포 주기의 진행을 자극하는 c-Myc, cyclin D1의 발현이 증가되어 있으면서[47], 그 발현 정도가 예후와 관계가 있고[48], 세포 주기의 진행을 억제하는 p27kip1 (p27)은 감소되어 있어[49], mTOR가 갑상선암의 발생 과정에 역할을 할 가능성이 있을 것으로 생각된다. 또한 mTOR를 조절하는 Akt는 여러 종류의 갑상선암, 즉, 유두암, 여포암, 역형성암에서 모두 증가되어 있고[50], Akt의 활성을 조절하는 PTEN의 기능에 이상이 있는 경우 Cowden 증후군이 발생하여 갑상선암 및 유방암이 유발된다[51]. 또한 산발성으로 나타나는 갑상선암에서도 돌연변이로 인해 PTEN의 발현이 감소되어 있으며[52] 특히 미분화암에서 PTEN의 발현이 많이 감소되어 있어[53], Akt/mTOR도 갑상선암의 치료에 있어 중요한 표적이 될 수 있을 것으로 생각된다.

1. Rapamycin 및 그 유사체

Rapamycin (sirolimus)은 macrolide 계통의 항생제로서 처음에는 항진균제로서 쓰이다가 이후 면역억제 기능, 항암 기능 등이 있음이 알려지게 되었다[54]. 때문에 장기이식 후 allograft rejection을 예방하기 위한 면역억제제로 쓰인다.

CCI-779 (cell cycle inhibitor 779)는 rapamycin 유사체로서 mTOR를 특이적으로 억제한다. rapamycin과 비슷한 정도의 항암작용을 보이나 면역억제 작용은 적게 나타난다. 다양한 암세포주를 대상으로 한 실험 결과 주로 중추신경계암, 유방암, 전립선암, T세포 백혈병 등에서 성장억제 작용을 나타내었다[45]. 특히 PTEN의 돌연변이로 Akt가 과활성화된 경우 성장억제 효과가 강해서[46], Akt가 활성화되어 있는 갑상선암에서의 효과가 기대된다.

세포사멸 (apoptosis, programmed cell death) 경로를 표적으로 하는 약물

발암 과정에서 암세포는 유전자의 돌연변이 또는 epigenetic change로 인한 암유전자의 활성화 및 암억제유전자의 불활성화를 통해 정상적인 세포사멸 경로를 억제함으로서 살아남아 성장을 지속하게 된다. 때문에 암의 치료에 있어 억제된 세포사멸 경로를 다시 활성화시켜 암세포를 죽이기 위한 다양한 약물이 개발되고 있다.

세포사멸은 TNF (tumor necrosis factor) 수용체군에 속하면서 Death Domain (DD)을 가진 TNFR1, Fas, NGFR (Nerve Growth Factor Receptor) 및 TRAMP (transgenic adenocarcinoma mouse prostate; DR3)수용체, TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand; DR4)수용체, 그리고 DR5을 통해 일어난다. 즉, 각각의 수용체에 리간드가 결합하면 수용체들이 모여 형태적 변화를 일으킴으로써 FADD (Fas-associated death domain), TRADD (TNFR-associated death domain) 단백질 등의 adaptor protein을 모집하여 caspase 8을 활성화함으로써 하부의 세포사멸 경로를 활성화시킨다. 한편 미토콘드리아를 통한 세포사멸에는 Bcl-2군에 속하는 단백질들이 중요한 역할을 하는데 Bad, Bax, Bak 등은 세포 사멸을 유발하고, Bcl-2,

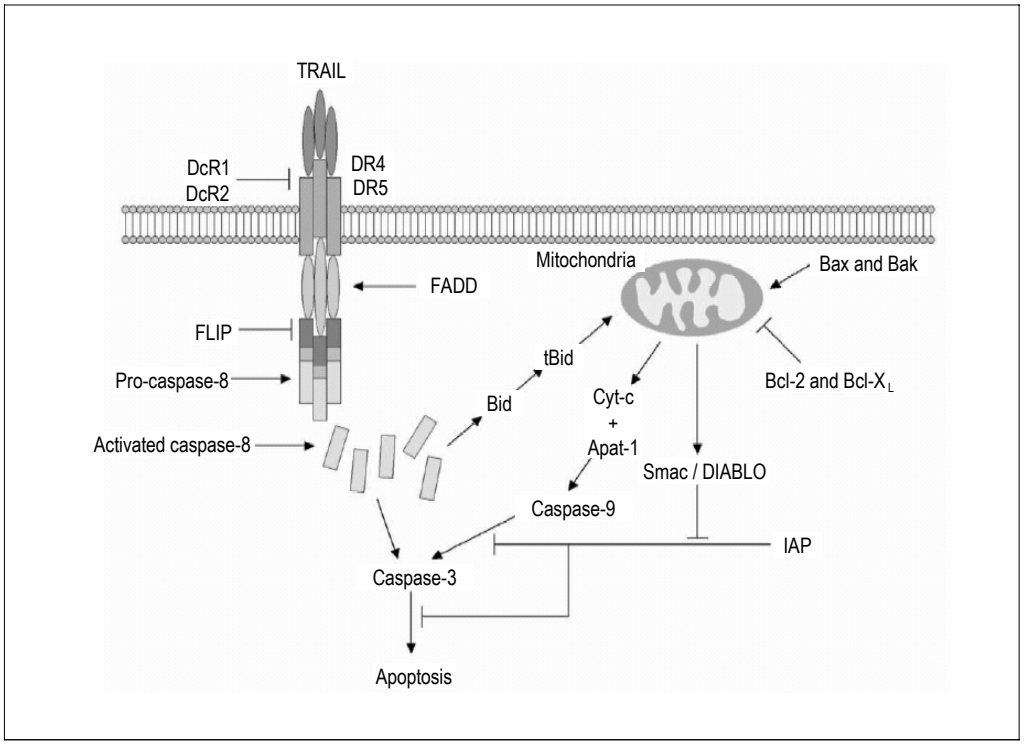


Fig. 4. TRAIL-induced apoptosis signaling pathways and resistance mechanisms. Adopted from Cancer Sci 95:777-783, 2004

Bcl-XL 등은 세포사멸을 억제하는 기능을 가지고 있다[55] (Fig. 4).

갑상선암에서도 Fas/Fas-L의 발현이 증가되어 있어 주변의 면역세포들의 세포사멸을 유도하여 주위 조직으로의 침범을 일으킬 것으로 생각되며, 미분화암에서는 Fas/Fas-L의 발현이 감소되어 있다[56].

1. TRAIL을 표적으로 하는 약물

유전자재조합에 의해 합성된 soluble TRAIL은 여러 종류의 암세포주 및 이종이식모델에서 암세포의 세포사멸을 유발하고 세포성장을 억제시켰다. 갑상선암세포에서도 TRAIL은 세포사멸을 유발하였으나 단백합성을 억제시키는 cycloheximide를 같이 처리해 주어야 세포사멸을 일으키는 것으로 미루어 암세포 자체에서 세포사멸을 억제하는 인자를 생산해 내는 것으로 생각된다[57]. FasL를 가하였을 때에도 비슷한 효과가 있었지만 TRAIL의 효과가 훨씬 강하게 나타났다[58]. 하지만 TRAIL을 이용한 임상연구는 아직 시행되지 않고 있다.

TRM-1은 TRAIL-R1에 높은 친화력을 가지고 결합하는 단일클론 항체로 세포사멸을 일으킨다. 항암제와 병합 투여 시 치료효과가 훨씬 잘 나타난다고 하나 아직 임상연구는 진행되지 않고 있다.

2. Bcl-2 억제제

Bcl-2는 인산화되면 세포사멸에 저항성을 보이고 과발현되면 성장인자의 자극이 없이도 세포의 성장을 유발한다. 갑상선암을 포함한 여러 암세포주에서 Bcl-2의 과발현 및 과활성화가 보고되어 있다. 이런 경우 Bcl-2에 대한 anti-sense 제제인 G3139를 가하면 세포사멸이 일어나고 아울러 Bcl-2 발현의 감소 및 활성의 저하를 보인다[59]. 기존의 항암화학요법과 병합하여 제III상 임상시험까지 진행 중이나 갑상선암에 대해서는 체외실험도 시행된 바가 없다.

Redifferentiation therapy

분자생물학적 결함을 표적으로 한 치료 중 임상적으로 성공한 첫 번째 예가 APL (acute promyelocytic leukemia) 환자를 all-trans-retinoic acid (ATRA)로 치료한 것이다. APL 환자에서는 (15;17)의 염색체 전좌가 일어나 retinoic acid receptor α (RARα)와 promyelocytic leukemia protein (PML) 유전자의 융합이 일어나는데 이렇게 하여 생성된 PML/RARα 유전자에 의해 만들어진 융합단백질은 RARα의 활성은 가지고 있지 않으면서 RARα의 기능을 방해하므로 myeloid cell이 promyelocytic stage에서 더 이상 발달하지 못하게 되어 백혈병이 발생한다[60]. 이 환자들에게 약리학적인 용량의 ATRA를 단독 투여 시 RARα의 기능이

회복되어 정상적인 백혈구의 분화가 일어나 90%에서 완전 관해가 유도되었다. 이후 치료를 계속하여도 대부분 6개월 이내에 다시 재발하였으나 항암화학요법과 병합요법으로 APL의 치료율은 70%에 이르게 되었다[61].

이렇게 발암과정에서 잃어버린 기능을 회복시켜 치료에 이용하려는 노력이 계속되고 있는데 주로 이용되는 약물이 retinoic acid와 demethylating agent, HDAC (histone deacetylase) inhibitor 이다. 갑상선암에서도 요오드 섭취나 티로글로블린 생산 등 갑상선 여포세포가 가지고 있는 기능을 회복시킨다면 치료나 경과관찰에 큰 도움이 될 것으로 기대된다.

1. Retinoic acid

Retinoic acid (RA)는 비타민A의 대사산물로서 세포의 형태형성 (morphogenesis), 분화 및 증식 과정에 중요한 역할을 한다. RA는 nuclear receptor군에 속하는 retinoic acid 수용체 RAR와 RXR에 결합하여 작용을 나타내는데, 이 수용체들은 전사인자 (transcription factor)로 작용해서 RA가 결합하면 표적 유전자의 retinoic acid response element (RARE)에 결합하여 해당 유전자들의 전사를 조절한다.

APL 외에 다른 암에 대해서도 RA에 대한 많은 임상시험이 이루어져 두경부암, 폐암 등 일부 암에서 기대되는 결과가 나오기는 하였으나 APL에서 만큼 성공적인 효과는 재현되지 않았다[62]. 한편 갑상선의 여포암 세포주에서 RA는 암세포의 성장을 억제하고 요오드 섭취를 일으켰으며 [63], type I iodothyronine-5'- deiodinase (5'-DI)의 활성을 증가시켜 LT4에서 T3로의 전환을 증가시켰고[64], 유두암 및 역형성암 세포주에서는 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)의 발현을 증가시켰다[65]. 이러한 실험적 근거를 바탕으로 방사성요오드 섭취가 되지 않는 전이된 갑상선암 환자들을 대상으로 13-cis-retinoic acid를 투여한 임상시험에서 40% (20/50)의 환자에서 혈청 Tg 수치가 감소되었고, 26% (13/50)의 환자에서는 방사성 요오드 섭취율이 증가되었으며, 종양의 크기가 측정 가능했던 환자들 중 38% (19/37)의 환자에서 종양의 크기가 감소하였다[62]. 그러나 isotretinoin을 이용한 제II상 임상시험에서는 16명의 대상 환자 중 1명에서만 방사성요오드 섭취율이 증가되었다[66]. 때문에 실제로 갑상선암의 치료에 RA제제를 이용하기 위해서는 좀 더 많은 임상 연구가 필요하다고 하겠다.

2. Demethylating agent 및 histone deacetylase inhibitor

최근 유전자 자체의 돌연변이가 없어도 promotor 부위의 메칠화 (DNA methylation), 또는 염색질 (chromatin)을 이루고 있는 단백인 히스톤의 아세틸화 (histone acetylation) 등 epigenetic change에 의한 유전자 발현 조절이 발암 과정에서 중요한 역할을 함이 알려졌다[67]. 즉 유전자의 promotor 부위의 CpG island가 methyl transferase에 의해 과메칠화 (hypermethylation)되는 경우, 또는 HDAC에 의해 히스톤에서 아세틸기가 떨어져 나가 히스톤과 DNA 인산염의 결합이 강해져 누클레오좀이 단단하게 응축되는 경우에는 전사인자들과 RNA 중합효소 등이 promotor 부위에 접근하기 어려워지므로 종양억제유전자 등의 발현이 억제되는 것이다 (gene silencing, Fig. 5). 때문에 demethylating agent나 HDAC inhibitor를 이용하여 전사 과정을 복구시킴으로써 종양억제 유전자 등의 발현을 회복시키려는 치료가

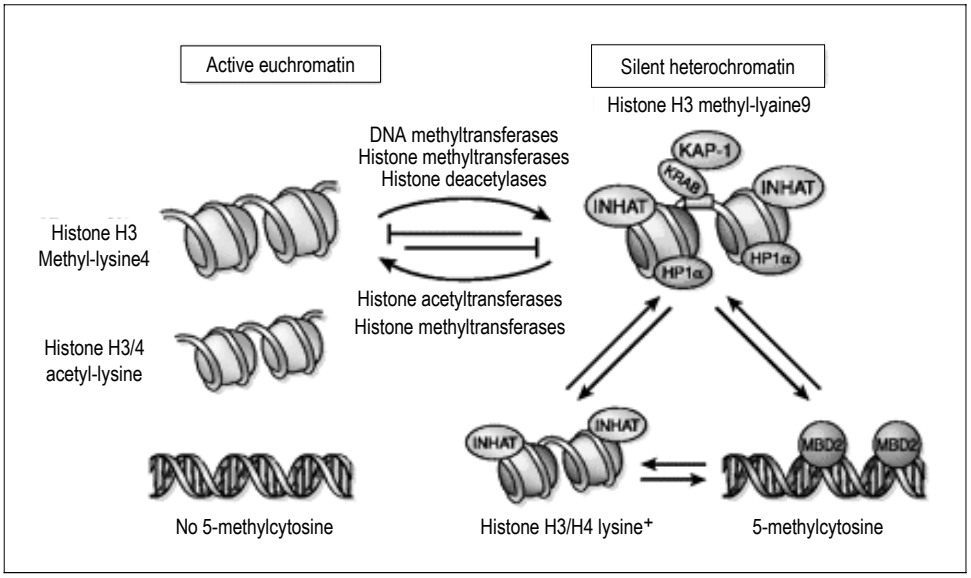


Fig. 5. Epigenetic signatures of active and inactive chromatin states. Adopted from Cancer Res 65:1117, 2005

시도되고 있다.

갑상선암 세포주에서도 sodium-iodide symporter (NIS) 유전자의 promotor 부위가 과메칠화되어 있었고, demethylating agent인 5-azacytidine을 처리한 결과 여러 전사인자들의 발현이 증가되면서 NIS의 발현도 증가되어 요오드 섭취가 증가되었다[68]. 또한 갑상선암 세포주에 HDAC inhibitor인 depsipeptide (FR901228)를 처리하여도 Tg 및 NIS의 발현이 증가되고 세포내 요오드 섭취를 증가시켰다[69].

기타 갑상선암의 치료제로서의 잠재성이 있는 약물

1. Cyclooxygenase-2 (COX-2) 억제제

COX-2는 프로스타글란딘의 생성에 중요한 효소인데 갑상선 분화암을 비롯한 여러 종류의 암에서 과발현되어 있으면서 세포사멸을 억제하고 혈관신생을 촉진시킨다[70~71].

대장암의 이종이식 모델에서 COX-2 억제제를 투여하면 종양의 생성 및 성장을 억제하였다[72]. 때문에 갑상선암을 비롯한 여러 암에서 COX-2 억제제인 celecoxib 단독 또는 항암화학요법과 병합요법으로 임상시험이 이루어지고 있다.

2. 90-kDa heat shock protein (Hsp90) 억제제

Hsp90은 신호전달 과정에 관여하는 중요한 단백들의 chaperone으로 작용하는데 특히 Raf1과 Akt의 안정화 및 이동에서 절대적인 역할을 한다. 때문에 Hsp90를 차단하면 Raf1과 Akt이 파괴되어 활성이 감소하게 되는데 이 두 물질은 갑상선세포의 성장 및 갑상선암의 발생에서 과활성화되어 있으므로 Hsp90 억제제는 갑상선암의 치료제로 쓰일 수 있겠다.

Hsp90 억제제로는 geldanamycin 및 17-N-allylamino-17-demethoxy-geldanamycin (17-AAG)가 있으며 여러 종류의 암에서 임상 시험 중이다.

3. Proteasome 억제제

26S proteasome은 ubiquitin-proteasome 경로의 중요한 protease로서 손상된 단백질의 제거에 관여하고 세포사멸 또는 세포주기 진행과 관련된 기능을 한다. 26S proteasome의 선택적 억제제인 PS-341을 암 세포에 가하면 성장 정지, 혈관신생 억제, 방사선 또는 항암제에 대한 감수성 증가 등의 효과를 나타내므로[73], 현재 갑상선암을 포함한 여러 암을 대상으로 임상시험이 진행 중이다.

결 론

전통적인 치료 방법으로는 치료가 불가능한 일부 갑상선암 환자들을 치료하는 입장에서, 발암 과정에서 일어난 분자 수준에서의 이상을 표적으로 하는 새로운 약물들의 개발은 매우 고무적이다. 이러한 약물들을 실제로 갑상선암의 치료에 이용하기 위해서는 먼저 갑상선암의 발암 기전에 대해 정확한 지식을 얻기 위한 기초 연구와 더불어, 이러한 약물들의 임상시험에 대한 관심과 참여를 필요로 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, Capdeville R, Talpaz M: *Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med 344:1038-1042, 2001*
2. Mizukami Y, Nonomura A, Hashimoto T, Kawahara E, Matsukawa S, Matsubara F: *Immunohistochemical demonstration of ras p21 oncogene product in normal, benign, and malignant human thyroid tissues. Cancer 61:873-880, 1988*
3. Namba H, Rubin SA, Fagin JA: *Point mutations of ras oncogenes are an early event in thyroid tumorigenesis. Mol Endocrinol 4:1474-1479, 1990*
4. Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS, Williams ED, Goyns M, Stringer B, Wynford-Thomas D. *High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. Oncogene 4:159-164, 1989*
5. KlLoog Y, Cox AD: *Ras inhibitor: potential for cancer therapeutics. Mol Med Today 6:398-402, 2000*
6. Cunningham CC, Holmlund JT, Geary RS, Kwoh TJ, Dorr A, Johnston JF, Monia B, Nemunaitis J: *A Phase I trial of H-ras antisense oligonucleotide ISIS 2503 administered as a continuous intravenous infusion in patients with advanced carcinoma. Cancer 92:1265-1271, 2001*
7. Ringel MD, Greenberg M, Chen X, Hayre N, Suzuki K, Priebat D, Saji M, Burman KD: *Cytotoxic activity of 2',2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. Thyroid 10: 865-869, 2000*
8. Eigelberger MS, Wong MG, Duh QY, Clark OH: *Phenylacetate enhances the antiproliferative effect of retinoic acid in follicular thyroid cancer. Surgery 130:931-935, 2001*
9. 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 84:2840-2847, 1999

10. Hara M, Akasaka K, Akinaga S, Okabe M, Nakano H, Gomez R, Wood D, Uh M, Tamanoi F: *Identification of Ras farnesyltransferase inhibitors by microbial screening. Proc Natl Acad Sci USA 90:2281-2285, 1993*
11. Yeung SC, Xu G, Pan J, Christgen M, Bamiagis A: *Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. Cancer Res 60:650-656, 2000*
12. 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 86:1769-1777, 2001*
13. Fagin J: *How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. J Endocrinol 183:249-256, 2004*
14. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE: *BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. J Clin Endocrinol Metab 88:5399-5404, 2003*
15. Karasarides M, Chiloeches A, Hayward R, Niculescu-Duvaz D, Scanlon I, Friedlos F, Ogilvie L, Hedley D, Martin J, Marshall CJ, Springer CJ, Marais R: *B-RAF is a therapeutic target in melanoma. Oncogene 23: 6292-6298, 2004*
16. Milena Braga-Basaria and Matthew D. Ringel. *Beyond Radioiodine: A Review of Potential New Therapeutic Approaches for Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab 88:1947-1960, 2003*
17. Sebolt-Leopold JS, Dudley DT, Herrera R, Van Becelaere K, Wiland A, Gowan RC, Tecle H, Barrett SD, Bridges A, Przybranowski S, Leopold WR, Saltiel AR: *Blockade of the MAP kinase pathway suppresses growth of colon tumors in vivo. Nat Med 5:810-816, 1999*
18. Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, Waterhouse D, Hecht JR, Natale RB, Hamid O, Varterasian M, Asbury P, Kaldjian EP, Gulyas S, Mitchell DY, Herrera R, Sebolt-Leopold JS, Meyer MB: *Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. J Clin Oncol 22:4456-4462, 2004*
19. Santoro M, Melillo RM, Carlomagno F, Fusco A & Vecchio G: *Molecular mechanisms of RET activation in human cancer. Annals of the New York Academy of Sciences 963:116-121, 2002*
20. Kanamori A, Abe Y, Yajima Y, Manabe Y, Ito K: *Epidermal growth factor receptors in plasma membranes of normal and diseased human thyroid glands. J Clin Endocrinol Metab 68:899-903, 1989*
21. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE: *Prognostic impact of EGF-receptor in papillary thyroid carcinoma. Br J Cancer 68:808-812, 1993*
22. Kremser R, Obrist P, Spizzo G, Erler H, Kendler D, Kemmler G, Mikuz G, Ensinger C. *Her2/neu overexpression in differentiated thyroid carcinomas predicts metastatic disease. Virchows Arch 442:322-328, 2003*
23. Ensinger C, Prommegger R, Kendler D, Gabriel M, Spizzo G, Mikuz G, Kremser R: *Her2/neu expression in poorly-differentiated and anaplastic thyroid carcinomas. Anticancer Res 23:2349-2353, 2003*
24. Holting T, Siperstein AE, Clark OH, Duh QY: *Epidermal growth factor (EGF) and transforming growth factor alpha-stimulated invasion and growth of follicular thyroid cancer cells can be blocked by antagonism to the EGF receptor and tyrosine kinase in vitro. Eur J Endocrinol 132:229-235, 1995*
25. Gabler B, Aicher T, Heiss P, Senekowitsch-Schmidtke R: *Growth inhibition of human papillary thyroid carcinoma cells and multicellular spheroids by anti-EGF-receptor antibody. Anticancer Res 17:3157-3159, 1997*
26. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA: *Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 350:2129-2139, 2004*
27. Schiff BA, McMurphy AB, Jasser SA, Younes MN, Doan D, Yigitbasi OG, Kim S, Zhou G, Mandal M, Bekele BN, Holsinger FC, Sherman SI, Yeung SC, El-Naggar AK, Myers JN: *Epidermal growth factor*

receptor (EGFR) is overexpressed in anaplastic thyroid cancer, and the EGFR inhibitor gefitinib inhibits the growth of anaplastic thyroid cancer. Clin Cancer Res 10:8594-8602, 2004

28. Nobuhara Y, Hirakawa K: *Efficacy of epidermal growth factor receptor- targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. Br J Cnacer 92: 1110-1116, 2005*
29. Gerber HP, McMurtrey A, Kowalski J, Yan M, Keyt BA, Dixit V, Ferrara N: *Vascular endothelial growth factor regulates endothelial cell survival through the phosphatidylinositol 3'-kinase/Akt signal transduction pathway. Requirement for the Flk-1/KDR activation. J Biol Chem 273:30336-30343, 1998*
30. Huang SM, Lee JC, Wu TJ, Chow NH: *Clinical relevance of vascular endothelial growth factor for thyroid neoplasms. World J Surg 25:302-306, 2001*
31. Klein M, Vignaud JM, Hennequin V, Toussaint B, Bresler L, Plenat F, Leclere J, Duprez A, Weryha G: *Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a preoperative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 86:656-658, 2001*
32. Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, Robbins RJ: *Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation. J Clin Endocrinol Metab 87:1737-1742, 2002*
33. Borgstrom P, Hillan KJ, Sriramarao P, Ferrara N: *Complete inhibition of angiogenesis and growth of microtumors by anti-vascular endothelial growth factor neutralizing antibody: novel concepts of angiostatic therapy from intravital videomicroscopy. Cancer Res 56:4032-4039, 1996*
34. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, Reimann JD, Vassel A: *A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. Semin Oncol 30(Suppl. 16):117-124, 2003*
35. Bauer AJ, Terrell R, Doniparthi NK, Patel A, Tuttle RM, Saji M, Ringel MD, Francis GL: *Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody inhibits growth of anaplastic thyroid cancer xenografts in nude mice. Thyroid 12:953-961, 2002*
36. Fong TA, Shawver LK, Sun L, Tang C, App H, Powell TJ, Kim YH, Schreck R, Wang X, Risau W, Ullrich A, Hirth KP, McMahon G: *SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularization, and growth of multiple tumor types. Cancer Res 59: 99-106, 1999*
37. Shaheen RM, Davis DW, Liu W, Zebrowski BK, Wilson MR, Bucana CD, McConkey DJ, McMahon G, Ellis LM: *Antiangiogenic therapy targeting the tyrosine kinase receptor for vascular endothelial growth factor receptor inhibits the growth of colon cancer liver metastasis and induces tumor and endothelial cell apoptosis. Cancer Res 59:5412-5416, 1999*
38. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, Boffey SJ, Valentine PJ, Curwen JO, Musgrove HL, Graham GA, Hughes GD, Thomas AP, Stokes ESE, Curry B, Richmond GHP, Wadsworth PF, Bigley AL, Hennequin LF: *ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res 62:4645-4655, 2002*
39. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortura G, Vecchio G, Ryan AJ, Fontanini G, Fusco A, Santoro M: *ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. Cancer Res 62:7284-7290, 2002*
40. Zwingenberger K, Wnendt S: *Immunomodulation by thalidomide: Systematic review of the literature and of unpublished observations J Inflamm 46:177-211, 1995*
41. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E: *Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis Proc Natl Acad Sci U S A 91:4082-4085, 1994*
42. Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D: *Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives J Clin Oncol 21:4444-4454, 2003*
43. Dziba JM, Marcinek R, Venkataraman G, Robinson JA, Ain KB: *Combretastatin A4 phosphate has primary antineoplastic activity against human anaplastic thyroid carcinoma cell lines and xenograft tumors. Thyroid. 12:1063-1070, 2002*
44. Dowlati A, Robertson K, Cooney M, Petros WP, Stratford M, Jesberger J, Rafie N, Overmoyer B, Makkar V, Stambler B, Taylor A, Waas J, Lewin JS, McCrae KR, Remick SC: *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 62:3408-3416, 2002

45. Panwalker A, Verstovsek S, Giles FJ: *Mammalian target of rapamycin inhibition as therapy for hematologic malignancies. Cancer 100:657-666, 2004*
46. Neshat MS, Mellinghoff IK, Tran C, Stiles B, Thomas G, Petersen R, Frost P, Gibbons JJ, Wu H, Sawyers CL. *Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR. Proc Natl Acad Sci U S A 98:10314-10319, 2001*
47. Burman KD, Djuh YY, LaRocca RV, Nunes ME, D' Avis JC, Nicholson DE, Wartofsky L: *c-Myc expression in the thyroid. I: Normal, adenomatous, and cancerous thyroid tissue. Horm Metab Res 17 (Suppl):63-65, 1987*
48. Romano MI, Grattone M, Karner MP, Moiguer S, Tetelbaum F, Romano LA, Illescas E, Padin R, Cueva F, Burdman JA: *Relationship between the level of c-myc mRNA and histologic aggressiveness in thyroid tumors. Horm Res 39:161-5, 1993*
49. Erickson LA, Jin L, Wollan PC, Thompson GB, van Heerden J, Lloyd RV: *Expression of p27kip1 and Ki-67 in benign and malignant thyroid tumors. Mod Pathol 11:169-174, 1998*
50. Ringel MD, Hayre N, Saito J, Saunier B, Schuppert F, Burch H, Bernet V, Burman KD, Kohn LD, Saji M: *Overexpression and overactivation of Akt in thyroid carcinoma. Cancer Res 61:6105-6111, 2001*
51. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R: *Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. Nat Genet 16:64-67, 1997*
52. Bruni P, Boccia A, Baldassarre G, Trapasso F, Santoro M, Chiappetta G, Fusco A, Viglietto G: *PTEN expression is reduced in a subset of sporadic thyroid carcinomas: evidence that PTEN-growth suppressing activity in thyroid cancer cells mediated by p27kip1. Oncogene 19:3146-3155, 2000*
53. Frisk T, Foukakis T, Dwight T, Lundberg J, Hoog A, Wallin G, Eng C, Zedenius J, Larsson C: *Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer. Genes Chromosomes Cancer 35:74-80, 2002*
54. Eng CP, Sehgal SN, Vezina C: *Activity of rapamycin (AY-22, 989) against transplanted tumors. J Antibiot 37:1231-1237, 1984*
55. Abekoff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, Kastan MB, McKenna WG: *Clinical Oncology. 3rd ed. pp34-36, pp104-109, Philadelphia, Elsevier, 2004*
56. Mitsiades N, Poulaki V, Mastorakos G, Tseleni-Balafouta ST, Kotoula V, Koutras DA, Tsokos M: *Fas ligand expression in thyroid carcinomas: a potential mechanism of immune evasion. J Clin Endocrinol Metab 84:2924-32, 1999*
57. Ahmad M, Shi Y: *TRAIL-induced apoptosis of thyroid cancer cells: potential for therapeutic intervention. Oncogene 19:3363-3371, 2000*
58. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Koutras DA, Stamenkovic I: *Thyroid carcinoma cells are resistant to FAS-mediated apoptosis but sensitive tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand. Cancer Res 60:4122-4129, 2000*
59. Campos L, Sabido O, Rouault JP, Guyotat D: *Effects of BCL-2 antisense oligo- deoxynucleotides on in vitro proliferation and survival of normal marrow progenitors and leukemic cells. Blood 84:595-600, 1994*
60. Fenaux P, Chevret S, Guerci A, Fegueux N, Dombret H, Thomas X, Sanz M, Link H, Maloisel F, Gardin C, Bordessoule D, Stoppa AM, Sadoun A, Muus P, Wandt H, Mineur P, Whittaker JA, Fey M, Daniel MT, Castaigne S, Degos L: *Long-term follow-up confirms the benefit of all-trans retinoic acid in acute promyelocytic leukemia. European APL group. Leukemia 14:1371-1377, 2000*
61. Tallmann MS: *Curative therapeutic approaches to APL. Ann Hematol 83(Suppl. 1):S81-82, 2004*
62. Simon D, Korber C, Krausch M, Segering J, Groth P, Gorges R, Grunwald F, Muller- Gartner HW, Schmutzler C, Kohrle J, Roher HD, Reiners C: *Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29:775-782, 2002*
63. van Herle AJ, Agatep UL, Padua HI DN, Totanes TL, Canlapan DV, van Herle HML, Juillard GJF: *Effects of 13 cisretinoic acid on growth and differentiation of human follicular carcinoma cells (UCLA RO 82 W-1) in vitro. J Clin Endocrinol Metab 71:755-763, 1990*
64. Schreck R, Schnieders F, Schmutzler C, Kohrle J: *Retinoids stimulate type 1 iodothyronine 5'-deiodinase*

activity in human follicular thyroid carcinoma cell lines. J Clin Endocrinol Metab 79:791-798, 1994

65. Bassi V, Vitale Nt Feliciello A, De Riu S, Rossi G, Fenzi G: *Retinoic acid induces intercellular adhesion molecule-1 hyperexpression in human thyroid carcinoma cell lines. J Clin Endocrinol Metab 80:1129-1135, 1995*
66. 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) 16:569-574, 2004*
67. Tycko B: *Epigenetic gene silencing in cancer. J Clin Invest 105:401-407, 2000*
68. Venkataraman GM, Yatin M, Marcinek R, Ain KB: *Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: Relationship to human Na+/I- symporter gene methylation status. J Clin Endocrinol Metab 84:2449-2457, 1999*
69. Kitazono M, Robey R, Zhan Z, Sarlis NJ, Skarulis MC, Aikou T, Bates S, Fojo T: *Low concentrations of the histone deacetylase inhibitor, depsipeptide (FR 901228), increase expression of the Na+/I- symporter and iodine accumulation in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. J Clin Endocrinol Metab 86:3430-3435, 2001*
70. Specht MC, Tucker ON, Hocever M, Gonzalez D, Teng L, Fahey III TJ: *Cyclo- oxygenase-2 expression in thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 87:358-363, 2002*
71. Masferrer JL, Leahy KM, Koki AT: *Antiangiogenic and antitumor activities of cyclooxygenase-2 inhibitors. Cancer Res 60:1306-1311, 2000*
72. Sheng H, Shao J, Kirkland SC, Isakson P, Coffey RJ, Morrow J, Beauchamp RD, DuBois RN: *Inhibition of human colon cancer cell growth by selective inhibition of cyclooxygenase-2. J Clin Invest 99:2254-2259, 1997*
73. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliott PJ: *Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumor agents. Cancer Res 59: 2615-2622, 1999*