



대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안; Part III. 진행성 갑상선분화암의 치료 - 제4장 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료 2024

세브란스병원 내과¹, 화순전남대학교병원 내과², 삼성서울병원 내과³, 강릉아산병원 영상의학과⁴, 서울대학교병원 내과⁵, 서울특별시보라매병원 내과⁶, 국립암센터 내과⁷, 서울성모병원 내과⁸, 중앙대학교병원 내과⁹, 서울아산병원 내과¹⁰

신동엽¹, 강호철², 김선욱³, 나동규⁴, 박영주⁵, 송영신⁶, 이은경⁷, 임동준⁸, 정윤재⁹, 김원구¹⁰,
대한갑상선학회 갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회

Korean Thyroid Association Guidelines on the Management of Differentiated Thyroid Cancers; Part III. Management of Advanced Differentiated Thyroid Cancers - Chapter 4. Systemic Therapy for Progressive Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer 2024

Dong Yeob Shin¹, Ho-Cheol Kang², Sun Wook Kim³, Dong Gyu Na⁴, Young Joo Park⁵, Young Shin Song⁶, Eun Kyung Lee⁷, Dong-Jun Lim⁸, Yun Jae Chung⁹, Won Gu Kim¹⁰, Korean Thyroid Association Guideline Committee on the Managements of Thyroid Nodule and Cancer

Department of Internal Medicine, Severance Hospital¹, Seoul, Department of Internal Medicine, Chonnam National University Hwasun Hospital², Hwasun, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine³, Seoul, Department of Radiology, Gangneung Asan Hospital⁴, Gangneung, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital⁵, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Medical Center⁶, Seoul, Department of Internal Medicine, National Cancer Center⁷, Goyang, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital⁸, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Hospital⁹, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center¹⁰, Seoul, Korea


The primary treatment for differentiated thyroid cancer (DTC) with distant metastasis is high-dose radioactive iodine (RAI) therapy, which can have various effects depending on the iodine uptake of thyroid cancer cells. The iodine uptake of metastatic lesions decreases over time, and approximately 40-70% of patients eventually develop RAI refractory disease. Although the prognosis of patients with RAI refractory DTC is very poor, clinical outcomes vary depending on the location and progression of metastatic lesions. Therefore, it is crucial to determine which patients should receive active systemic therapy with tyrosine kinase inhibitor (TKI) and how to apply local treatment before or during systemic therapy. This guideline covers the definition, treatment principles, systemic anticancer agents, and complications of progressive RAI-refractory DTC. RAI refractory DTC is defined as (1) the absence of RAI uptake on whole body scan, (2) presence of RAI uptake in some lesions but not in others, or (3) disease progression despite RAI uptake. Treatment options for RAI refractory DTC include surgery, external beam radiation

Received May 4, 2024 / Accepted May 10, 2024

Correspondence: Won Gu Kim, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: 82-2-3010-5883, Fax: 82-2-3010-6962, E-mail: wongukim@amc.seoul.kr

Copyright © 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.

therapy, locoregional therapies such as high-intensity focused ultrasound ablation, and systemic anticancer therapy. In patients with minimal symptoms and progression, active surveillance without specific treatment may be considered. Systemic treatment should be considered for patients with multiple progressive lesions by RECIST criteria. Furthermore, testing for cancer gene mutations, including *BRAF*, *NTRK*, and *RET* genes, is recommended for personalized therapy. Systemic therapy should be decided based on shared decision-making between the patient and specialist, considering anticipated benefits and risks. Regular assessment of treatment responses and evaluation of adverse events is essential, with dose adjustment based on these assessments. The optimal time of use, clinical approaches for the prevention and control of adverse events, and individualized treatment approaches based on patient characteristics will be of great help in the treatment of patients with RAI-refractory DTC.

Key Words: Radioactive iodine, Refractory thyroid cancer, Systemic therapy, Tyrosine kinase inhibitor, Local therapy, Korean Thyroid Association, Guideline

서론

본 권고안은 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 Part III. '진행성 갑상선분화암의 치료' 부분의 권고안으로서 2024년 개정되었다. 제4장 '진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료' 부분은 대한갑상선학회의 유관 학회 추천 위원으로 구성된 '갑상선결절 및 암 진료권고안 제정위원회'의 내과 위원이 초안을 작성하고, 대한갑상선학회의 2023년 추계 및 2024년 춘계학술대회에서 공청회를 가진 후, 대한내분비학회, 대한내분비외과학회, 대한두경부외과학회, 대한핵의학회, 대한영상의학회, 대한병리학회 및 대한소아내분비학회 등의 관련 학회에 열람하여 의견을 수렴하고, 대한갑상선학회 홈페이지에서 대한갑상선학회 회원의 의견 수렴과정을 거쳐 확정하였다.

각 부문에서 중요한 내용들은 권고 사항으로 기술하였으며 각 권고 사항에 대한 권고수준은 Table 1과 같다. 본 대한갑상선학회 갑상선분화암 진료권고안의 전문과 요약문은 대한갑상선학회의 공식 학술지(International Journal of Thyroidology)와 홈페이지(www.thyroid.kr)에

게시되어 있다.

III. 진행성 갑상선분화암의 치료

진행성 갑상선분화암의 국소 또는 전이 병소의 치료에서 우선순위는 1) 잠재적으로 완치 가능성이 있는 국소 또는 국소전이 질환의 수술적 절제, 2) 방사성요오드 치료 반응성 질환에 대한 방사성요오드 치료, 3) 외부방사선조사 치료 또는 고주파절제술 등의 비수술적 국소 치료, 4) 안정적 또는 느리게 진행되는 무증상 질환에서의 thyroid stimulating hormone (TSH) 억제를 위한 갑상선호르몬 치료, 5) 방사성요오드 불응성을 보이는 진행성 질환에서의 표적치료제를 이용한 전신항암치료 등의 순이다. 본고에서는 제4장 '진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료'를 다룬다.

III.1. 갑상선 수술부위 재발 혹은 경부 전이림프절에 대한 수술적 치료

III.2. 갑상선 수술부위 재발 혹은 경부 전이림프절에 대한 비수술적 치료

Table 1. 갑상선암 진료권고안의 권고수준

권고수준	정의
1	강력히 권고함/강력히 권고하지 않음(strong for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 충분하고도 객관적인 근거가 있는 경우
2	일반적으로 권고함/일반적으로 권고하지 않음(conditional for/against recommend): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 있지만, 근거가 확실하지 않아 일률적으로 행하라고 권고하기 어렵거나 근거가 간접적인 경우
3	전문가 합의 권고(expert consensus): 임상적 근거는 부족하지만 환자의 상황과 전문가의 합의(expert consensus)에 따라 권고하는 사항
4	권고 보류(inconclusive): 권고한 행위를 하였을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있다는 근거가 없거나 이견이 많아서, 해당 행위를 하는 것에 대해 찬성도 반대도 하지 않음

III.3. 진행성 갑상선분화암 환자의 방사성요오드 치료

III.4. 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료

III.4.1. 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 정의

III.4.2. 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료원칙

Fig. III.4.2.A. 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료원칙

III.4.3. 전신항암치료의 치료 시기

III.4.4. 전신항암치료 약제의 선택

Table III.4.4.A. 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료제 임상연구 결과

III.4.5. 전신항암치료의 효과와 부작용 평가

Table III.4.5.A. 전신항암치료제의 주요 부작용

III.5. 진행성 갑상선분화암 전이 병소의 부위별 치료 원칙

III.4. 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료

최근 방사성요오드 불응성 갑상선분화암 환자에서 전신항암치료가 적용되기 시작하면서, 최적의 치료 시기, 항암제의 선택, 부작용의 예방과 관리를 위한 임상 접근법 그리고 환자의 특성을 고려한 개별화된 치료 접근법의 중요성이 대두되기 시작했다. 전신항암치료는 그 효과에 따른 예상되는 이점과 위험이 동반되기 때문에 환자와 전문가 사이의 공유 의사 결정이 필수적이다. 본 진료권고안에서는 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 정의와 치료 원칙을 제시하였다. 또한, 전신항암치료제의 최근 임상연구들을 바탕으로 치료 시기와 약제의 선택 효과와 부작용의 평가, 환자의 특성을 고려한 개별화된 치료 원칙을 기술하였다.

III.4.1. 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 정의

III.4.1.A. 진행성 국소 또는 전이성 갑상선분화암은 진행 과정 중 분화도 감소 및 방사성요오드 불응성 발생 가능성을 고려하여 치료 방침을 결정한다. 권고수준 2

갑상선분화암의 진행성 전이 병소의 요오드 섭취능은 시간이 지나면서 감소되고, 결국 약 40-70%에서는 방사성요오드 치료에 불응하게 된다.¹⁻³⁾ 진단 당시에 분화도가 나쁜 경우에는 갑상선분화암이라 하더라도 처음부터 방사성요오드 불응성이 흔하고, 재발 또는 전이에 의한 사망의 위험이 더 높다. 요오드 섭취능이 낮아서 방사성요오드 치료에 반응이 없는 경우에는 10년 생존율이 10%, 평균 생존 기간은 3-5년이다.¹⁾ 그러므로, 국소 또는 전이성 갑상선분화암이 방사성요오드 섭취를 보이지 않거나, 섭취 여부와 무관하게 치료 중에도 진행되는 경우에는 진행 과정 중 분화도 감소 및 방사성요오드 불응성 발생 가능성을 고려하여 치료 방침을 결정한다. 갑상선분화암에서 전신항암치료를 고려해야 하는 방사성요오드 불응성은 다음과 같이 분류한다.

III.4.1.B. 갑상선분화암에서 전신항암치료를 고려해야 하는 방사성요오드 불응성은 일반적으로 다음의 세 가지 범주로 분류할 수 있다. 권고수준 3

- B1. 방사성요오드 전신 스캔에서 방사성요오드 섭취가 없는 경우
- B2. 일부 병소에서만 방사성요오드 섭취가 있고 다른 부위에서는 섭취가 없는 경우
- B3. 방사성요오드 섭취가 있음에도 불구하고 질병이 진행되는 경우

III.4.1.C. 방사성요오드 불응성이 이미 확인된 환자에서 전신항암치료를 시행하기 전에 방사성요오드 불응성을 확인하기 위해 다시 방사성요오드 치료를 하는 것은 권고하지 않는다. 권고수준 3

전신항암요법의 개발 및 적용과 함께 여러 권고안과 연구들에서 방사성요오드 불응성 개념을 정의하고 있으나, 지금까지 사용되고 있는 방사성요오드 불응성의 정의는 중앙이 방사성요오드 치료에 불응할 가능성을 예측하는 것이므로, 진행성 갑상선암 환자의 치료 방침을 결정할 때에는 방사성요오드 불응성의 정의와 개별 환자의 계층화된 지속적위험분류(ongoing risk stratification, ORS) 상태를 함께 고려하여야 한다. 방사성요오드 치료 불응성 여부는 주로 방사성요오드 치료 후 전신스캔과 진단스캔을 포함한 CT, MRI, ¹⁸F-FDG PET/CT 영상 소견을 기반으로 판단한다. 그러나 불응성에 대한 세부 기준은 다소 이견이 있을 수 있으며 개별 환자에서의

임상적인 판단이 중요하며, 현재까지 명확하게 합의된 바는 없다. 방사성요오드 불응성의 개념은 다양한 진단 및 치료 기술의 발전과 함께 계속 변화할 것이며, 이에 대한 다학제적 논의의 필요성이 증가하고 있다.

방사성요오드 치료효과를 예측하는 인자로는 종양의 방사성요오드 섭취 여부가 가장 중요하며, 그 외, 젊은 나이, 분화도가 좋은 세포형, 작은 전이 병소 등이 있다.¹⁸F-FDG 섭취가 높을 경우에는 방사성요오드에 섭취가 낮은 경향이 있고, 방사성요오드 불응성의 가능성이 높다.⁴⁾ 이러한 요인들은 서로 관련성이 있으며 전이 병소 발견 시점에서 방사성요오드 치료에 대한 결과 예측에 도움이 된다. 적절하게 시행된 첫 번째 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 병소에 방사성요오드 섭취가 보이지 않는 경우는 방사성요오드 불응성으로 판단할 수 있으며, 이 경우 대부분 방사성요오드 불응성을 확인하기 위한 추가적인 방사성요오드 전신스캔은 필요하지 않다.

공통적으로 인정되고 있는 방사성요오드 불응성에 대한 정의는 일반적으로 방사성요오드 전신스캔에서의 섭취 정도와 치료 후 병소의 진행 상태에 따라 1) 모든 병소에 방사성요오드 섭취가 없는 경우, 2) 일부 병소에서만 방사성요오드가 섭취가 있고, 다른 병소에는 섭취가 없는 경우, 3) 방사성요오드 섭취가 있음에도 불구하고 질병이 진행되는 경우로 구분될 수 있다. 이때, 방사성요오드 불응성을 정의하기 위한 전신스캔으로 일부 연구들에서는 치료 후 전신스캔을 기준으로 제시하고 있지만,⁵⁻⁸⁾ 최근의 권고안에서는 진단 스캔과 치료 후 스캔을 모두 고려하고 있다.⁸⁻¹¹⁾ 또한, 방사성요오드 흡수에 영향을 미치는 요인, 즉 환자 준비, 투여 과정 및 스캔 프로토콜 등의 요인들은 방사성요오드의 섭취와 검출의 민감도에 영향을 미칠 수 있다.¹²⁾ 아울러, 방사성요오드의 섭취가 방사성요오드 치료의 효과가 반드시 있음을 보장하는 것은 아니다.^{13,14)}

한편, 방사성요오드 치료 후 이미 방사성요오드 불응성이 확인된 환자에서 새로 발견된 병소는 방사성요오드 불응성으로 볼 수 있기 때문에 추가적인 방사성요오드 전신스캔(진단 또는 치료)을 권고하지 않는다. 특히, 전신항암요법 전에 다시 한번 방사성요오드 전신스캔(진단 또는 치료)을 하여 방사성요오드 불응성 여부를 판단하는 것은 환자에게 갑상선자극호르몬 상승에 따른 질병 악화의 잠재적인 위험의 가능성이 높고 치료의 이득이 거의 없기 때문에 권고하지 않는다.

(1) 방사성요오드 전신스캔에서 방사성요오드 섭취가 없는 경우

방사성요오드 전신스캔에서 모든 병소에서 섭취가 보이지 않는 경우, 방사성요오드 추가 치료가 생존율 향상에 도움이 된다는 증거는 없다. 육안적으로 병소가 확인된 후 진단적 전신스캔에서 병소에 섭취가 없는 경우에는 추가적으로 시행한 방사성요오드 치료 후 전신스캔에서 흡수가 확인되더라도 치료 효과가 제한적일 가능성이 높아 불응성으로 간주될 수 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 이전의 방사성요오드 치료에서 섭취가 있었으나, 이후 섭취가 사라진 경우(지속적으로 관찰되는 비특이적인 방사성요오드 섭취 제외)도 방사성요오드 불응성으로 정의되는데, 방사성요오드 섭취를 보이는 분화도 좋은 종양세포는 제거되고 분화도가 나쁜 세포가 잔존하는 경우가 많기 때문이다.

(2) 일부 병소에서만 방사성요오드 섭취가 있고, 다른 병소에는 섭취가 없는 경우

일부 병소가 방사성요오드를 섭취하고, 다른 병소가 섭취하지 않는 혼합된 양상은 방사성요오드 불응성으로 간주된다. 이러한 상황에서 방사성요오드 치료를 계속하는 것이 환자에게 유익하다는 증거가 불분명하기 때문이다. 방사성요오드 불응성이 확인된 병소가 진행되는 환자에서는 전신항암치료가 우선적으로 고려되어야 한다. 일부 환자에서는 방사성요오드 섭취가 있는 병소에 대한 방사성요오드 치료와 방사성요오드 불응성을 지닌 제한된 숫자의 병소에 대한 국소 치료의 조합이 고려될 수 있다.⁹⁾

(3) 방사성요오드 섭취가 있음에도 불구하고 질병이 진행되는 경우

대부분의 연구에서 질병의 진행이 방사성요오드 불응성의 기준이라는 데 동의하지만, 진행의 정의는 다양하다. 방사선학적 진행은 중요한 기준으로 널리 받아들여지고 있지만, 일부에서는 생화학적 진행을 포함하기도 한다.^{8,9,11)} 임상 연구에서는 질병 진행을 Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) 1.1 기준¹⁵⁾을 따라 엄격하게 정의한다. 하지만, RECIST에 의해 정의된 진행은 개별 환자 치료를 위해서 설계되지 않았음을 유의해야 한다.⁹⁾ 예를 들어, 작은 새로운 병소의 출현은 기술적으로 방사선학적 진행으로 정의되지만, 임상적인 의미는 거의 없을 수도 있다. 반면, 작은 부피의 증가조차도 전이성 병소의 해부학적 위치에 따라서 큰 임상적 영향을 미칠 수도 있다. 진행성 갑상선암에서 드물지 않

게 보이는 뼈전이와 속립성 폐전이의 경우와 같이 RECIST 기준을 적용하기 어려운 경우가 많다. 그러므로, 진행성 갑상선암을 평가하기 위한 진단 검사의 해석은 내분비학, 내분비종양학, 외과학, 영상의학, 핵의학 및 병리학 분야의 전문 지식을 갖춘 전문가들의 논의가 필요하다.^{9,16)}

(4) 기타

누적 방사성요오드 치료 용량이 600 mCi에 도달한 경우도 방사성요오드 불응성으로 간주되기도 한다.^{9,10)} 프랑스에서 진행된 한 연구에서 전이성 갑상선암 환자의 누적 용량이 600 mCi에 도달한 후 더 이상 완전 관해가 달성되지 않았다.¹⁾ 600 mCi를 초과하는 추가적인 방사성요오드 치료가 유의하지 않을 것이라는 결론은 이 연구를 근거한 것으로서 객관적인 기준으로서 임상 적용이 용이하여 대부분의 임상연구에서 방사성요오드 불응성의 기준으로 사용되고 있다. 그러나 아직까지 보편적인 누적 용량의 기준이 되기에는 근거가 부족하다. 예를 들어, 방사성요오드 치료를 여러 번 받은 후에 질병이 안정적인 환자는 방사성요오드 치료 불응성으로 간주되기 어렵고,^{8,9)} 임상적인 치료 이득이 기대되는 경우 600 mCi 이상의 방사성요오드 치료를 시행할 수 있다. 그러나, 잔존 병소가 지속되거나 질병이 진행하여 추가적인 치료 이득이 없다고 판단될 경우에는 방사성요오드 불응성 갑상선암으로 정의할 수 있다.

방사성요오드 불응성의 정의에 사용되지는 않지만, ¹⁸F-FDG-PET 스캔에서 의미 있는 섭취를 보이는 경우,¹⁷⁾ 공격적이거나 분화도가 나쁜 아형의 병리 소견을

보이는 경우, *TERT* 프로모터 돌연변이와 같이 예후가 나쁜 유전자 돌연변이를 동반한 경우¹⁸⁾ 등도 방사성요오드 불응성을 예측하는 데 도움이 될 수 있다.

III.4.2. 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료 원칙

방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료로는 수술, 외부 방사선조사 치료, 고주파절제술 등의 비수술적 절제술과 같은 국소 치료와 전신항암치료가 있으며, 증상과 진행이 미미한 경우에는 특별한 치료 없이 경과를 추적관찰할 수 있다(Fig. III.4.2.A). 방사성요오드 불응성으로 정의는 되지만 그 분류에 따라서 추가적인 방사성요오드 치료를 고려하는 경우도 있다. 치료 방침의 결정에는 환자의 나이, 전반적인 건강 상태와 같은 임상적인 특징에 대한 면밀한 분석과 병소의 개수, 크기, 위치, 종양 성장 속도에 대한 고려가 필요하다. 이러한 평가가 필요한 이유는 각 치료법에 따른 부정적인 영향과 이득을 고려한 치료가 중요하기 때문이다. 전신항암치료에 사용하는 항암제들도 효과가 제한적이고 부작용 및 환자의 삶의 질에 미치는 부정적인 영향이 있을 수 있다.

따라서, 병소의 개수가 제한적인 경우에는 수술을 포함하는 국소 치료를 우선적으로 고려해야 하며, 전신 요법은 다발성 전이가 진행되는 경우에 고려해야 한다(Fig. III.4.2.A). 그러므로 방사성요오드 불응성 갑상선분화암 환자에서 치료 방침을 결정할 때에는, 치료에 따른 이득과 위험을 고려하여 다학제 전문가들과 논의해서 결정하여야 한다.

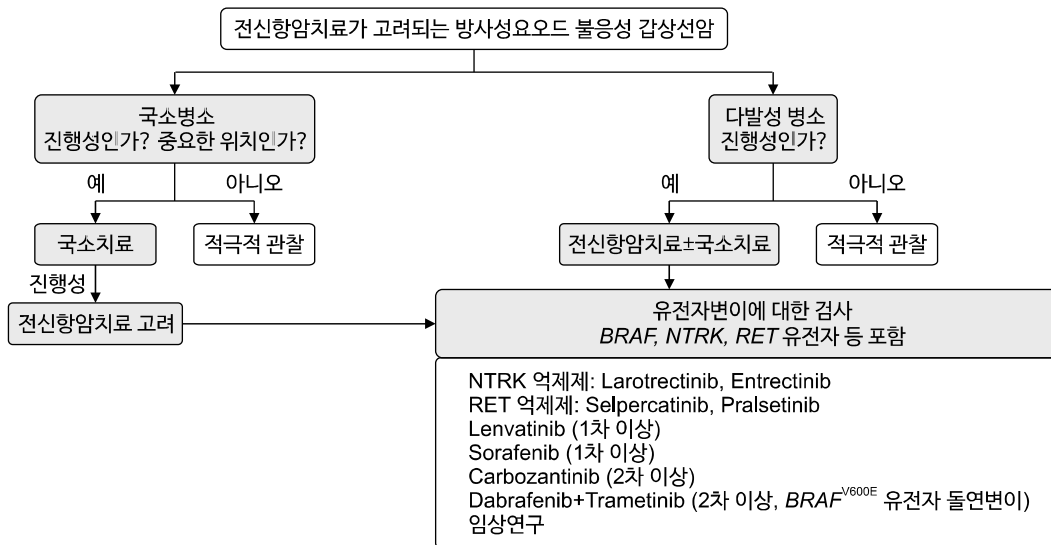


Fig. III.4.2.A. 전신항암치료가 고려되는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 치료 원칙.

(1) 방사성요오드 치료

III.4.2.A. 방사성요오드 불응성으로 확인된 경우에는 추가적인 방사성요오드 치료를 일반적으로 권고하지 않는다. 권고수준 3

갑상선분화암이 방사성요오드 불응성을 보이는 경우에는 방사성요오드로 치료하는 것은 이득이 거의 없다.^{1,13)} 그러므로, 방사성요오드 불응성으로 확인된 경우에는 추가적인 방사성요오드 치료를 일반적으로 권고하지 않는다. 방사성요오드 불응성으로 정의는 되지만 그 특성에 따라서 추가적인 방사성요오드 치료를 고려할 경우에는, 치료의 이득과 위험을 고려하여 다학제 전문가들과 논의해서 결정하여야 한다. 방사성요오드 섭취 정도와 치료에의 반응이 균일하지 않은 다발성 병소를 보이는 경우에는 불응성이 확인된 병소에 대한 국소 치료와 함께 방사성요오드 치료를 병행하는 것의 장단점을 고려하여 결정할 수 있다.

한편, 진행성 갑상선암 병소가 방사성요오드 불응성을 보이는 경우에는, 이를 극복하기 위하여 치료 전에 재분화 유도제를 투여하여 암세포에 방사성요오드가 섭취되도록 유도, 방사성요오드 불응성을 극복하고자 하는 시도가 이루어지고 있다.¹⁹⁻²²⁾ 한 예비연구에서는 MEK 억제제가 방사성요오드 치료 불응성 환자에서 나트륨-요오드 공동수송체(Na-I Symporter, NIS)의 발현을 증가시켜 방사성요오드 섭취를 증가시킬 수 있음을 보고하였으나²³⁾ 후속 3상 임상연구에서 MEK 억제제와 방사성요오드 병합치료의 효과 입증에 실패하였다.¹⁹⁾ 그러나, 최근 *BRAF*^{V600E} 유전자 변이 환자에게 BRAF 억제제인 다브라페닙 단독 또는 다브라페닙과 MEK 억제제인 트라메티닙을 병합한 2상 임상연구에서 방사성요오드 섭취가 증가하고 일부 환자에게 부분관해가 보고되었다.^{20,21)} 또한, *RET* 유전자 및 *NTRK* 유전자를 표적으로 한 표적치료제에 의한 방사성요오드 섭취 증가 등이 보고되는 등,²²⁾ 방사성요오드 불응성 극복을 위해 표적 항암제를 이용한 임상연구가 활발하게 이루어지고 있다. 표적 항암제를 단기간 사용하면서 재분화를 유도하고 방사성요오드 치료를 병합하는 방법은 전신항암제의 장기간 사용에 따른 부작용과 경제적 부담을 해소할 수 있는 장점이 있다.

(2) 국소 치료

III.4.2.B. 증상이 있거나 진행성인 단일 병소나 동일한 장기 내의 제한된 여러 병소는 국소 치료(예: 수술, 외부 방사선조사 치료, 고주파 절제술 등의 비수술적 절제술)의 적용 가능성을 고려해야 한다. 권고수준 3

III.4.2.C. 방사성요오드 치료 중 일부(단일 또는 소수) 병소만 섭취를 보이지 않는 경우 이에 대한 국소 치료 적용 가능성을 고려한다. 권고수준 3

III.4.2.D. 전신항암치료 중 일부(단일 또는 소수) 병소만 진행된 경우 이에 대한 국소 치료 적용 가능성을 고려한다. 권고수준 3

병소의 개수가 제한적인 경우에는 전신항암치료 전에 수술을 포함하는 국소 치료를 우선적으로 고려해야 하며, 전신항암치료는 다발성 전이가 진행되는 증거가 나타날 때부터 고려해야 한다(Fig. III.4.2.A). 그러나, 환자가 전신항암치료를 받고 있는 경우에도 조절되지 않고 성장하는 단일 또는 소수 병소에 대해서 국소 치료를 고려할 수 있다. 이 경우 국소 치료를 위해서 전신항암치료를 일시적으로 중단하고 시행할 수 있다. 방사성요오드 치료 후 섭취를 보이는 병소와 그렇지 않은 병소가 혼재하는 경우, 방사성요오드 치료를 계속하면서 섭취를 보이지 않는 일부 단일 또는 소수 병소에 대해서 국소 치료를 함께 병행하는 것을 장단점을 고려하여 시행할 수도 있다.

(3) 전신항암치료

전신항암치료는 환자의 나이, 전반적인 건강 상태와 같은 임상적인 특징에 대한 면밀한 분석과 병소의 개수, 크기, 위치, 종양 성장 속도 등을 고려하여 치료여부를 결정한다(III.3장 참조).

III.4.3. 전신항암치료의 치료 시기

III.4.3.A. 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선암의 진단과 치료 시 내분비학, 종양학, 외과학, 영상의학, 핵의학 및 병리학 등의 다학제적 접근이 필요하다. 권고수준 2

III.4.3.B. 국소 또는 전이 병소의 진행은 RECIST 기준이 적용 가능한 경우에는 이에 따라 평가한다. 권고수준 2

- III.4.3.C. RECIST 기준이 적용되지 않는 뼈전이 또는 다발성 폐미세전이 등의 병소의 진행은 임상적으로 평가한다. 권고수준 3
- III.4.3.D. 전신항암요법이 고려되는 경우, 개별화된 치료를 위해 유전자 검사(*BRAF*^{V600E} 돌연변이, *NTRK* 및 *RET* 융합유전자 포함) 시행을 고려한다. 권고수준 1
- III.4.3.E. 증상이 있거나 단기간 내 증상 발생이 예측되거나, 진행이 확인된 방사성요오드 불응성 갑상선암(유두암, 침습피막형성여포유두암, 여포암, 호산성암, 고등급분화암과 저분화암 등)의 국소 또는 전이 병소가 국소 치료만으로 조절이 불가능한 경우 전신항암치료를 고려한다. 권고수준 2
- III.4.3.F. 전신항암치료는 예상되는 이점과 위험을 고려하여 환자와 전문가의 공유 의사결정을 통해 시작 여부 및 치료제의 종류를 결정한다. 권고수준 2

방사성요오드 불응성 갑상선분화암 환자들의 질병 경과도 매우 다양하기 때문에 어떤 환자에서 적극적인 항암 치료를 해야 할지 그렇지 않으면 TSH 억제 요법을 하면서 경과 관찰을 할지를 판단하는 것이 매우 중요하다. 현재, 방사성요오드 불응성 갑상선암에 대한 근치적인 약물 치료법이 없고, 표적항암제 치료에도 부작용이 수반되기 때문에 진행성 질환이 있는 환자, 종양 부하가 상당한 환자, 전신항암치료를 하지 않은 경우에 가까운 미래에 상당한 임상 합병증을 초래할 수 있는 경우에는 전신항암치료를 고려해야 한다. 전신항암치료를 시작하기 전에는 국소 치료의 가능성과 유용성에 대해서 고려해야 한다. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO), 미국갑상선학회 및 유럽갑상선학회의 진료권고안에서는 방사성요오드 치료 불응성 갑상선분화암에서 질병의 경과가 진행성인 경우에만 전신항암치료를 권고하고 있다.^{8,9,24,25)}

III.4.4. 전신항암치료 약제의 선택(Table III.4.4.A)

- III.4.4.A. 렌바티닙과 소라페닙은 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암 성인 환자에서 1차 이상의 전신항암치료제로 고려한다. 권고수준 2

- III.4.4.B. 카보잔티닙은 소라페닙 또는 렌바티닙 치료 후 진행된 방사성요오드 불응성 갑상선분화암 성인 환자의 치료에 고려할 수 있다. 권고수준 2
- III.4.4.C. *RET* 융합 유전자가 양성인 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 성인과 12세 이상의 청소년에게는 셀퍼카티닙과 프랄세티닙을 치료에 고려한다. 권고수준 2
- III.4.4.D. 라로트렉티닙은 수술이 불가능하고 다른 효과적인 치료 방법이 없는 전이성 *NTRK* 융합 유전자 양성 갑상선암 성인 및 2세 이상 소아 환자의 1차 이상의 치료제로 고려한다. 권고수준 2
- III.4.4.E. 엔트렉티닙은 표준 치료에도 불구하고 진행된 전이성 또는 절제 불가능한 *NTRK* 융합유전자 양성 갑상선암 성인 및 12세 이상 청소년 환자의 치료제로 고려한다. 권고수준 2
- III.4.4.F. *BRAF*^{V600E} 유전자 돌연변이가 동반된 진행성 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 성인 환자에서 다브라페닙과 트라메티닙의 병합 요법을 2차 이상의 치료로 고려할 수 있다. 권고수준 2
- III.4.4.G. 1차 항암제 사용 중 질병의 진행이 확인된 경우에는 2차 치료제 또는 임상연구 참여를 고려한다. 권고수준 3

소라페닙과 렌바티닙은 3상 무작위 배정 이중맹검 위약대조 임상연구를 통해서 갑상선암 환자의 무진행생존의 증가를 보여서 1차 치료제로 승인된 약제이다. 소라페닙은 총 417명의 환자가 등록된 DECISION 연구에서 무진행 생존 기간이 10.8개월로 대조군의 5.8개월에 비해서 유의한 효과를 나타내었다.⁵⁾ 객관적인 종양의 크기 감소는 12.2%에서 부분 관해가 확인되었다. 392명의 환자가 등록된 SELECT 연구에서는 렌바티닙군의 무진행 생존 기간이 18.3개월이었고, 대조군에서는 3.6개월에 불과하였다.⁶⁾ 렌바티닙은 1.5%에서 완전관해, 63.2%에서 부분관해를 보고하였다. 하지만, 이 두 가지 임상연구에서는 대조군에 포함된 환자에서 질병의 진행이 확인된 경우에 소라페닙이나 렌바티닙으로 치료를 받았기 때문에 암환자의 생존 기간의 차이를 확인할 수는 없었다. 중국에서 별도로 진행된 3상 임상연구(study 308)에서는 총 199명의 환자를 무작위 배정하였으며, 무진행생존 기

Table III.4.4.A. 방사성요오드 불응성 갑상선분화암의 전신항암치료제 임상연구 결과

	Sorafenib	Lenvatinib	Cabozantinib	Selpercatinib (RET)	Pralsetinib (RET)	Larotrectinib (NTRK)	Entrectinib (NTRK)	D+T (BRAF ^{V600E})
임상연구	DECISION (3상) ⁵⁾	SELECT (3상) ⁶⁾	COSMIC-311 (3상) ⁷⁾	LIBRETTO-001 (1/2상) ³⁴⁾	ARROW (1/2상) ³⁶⁾	LOXO-TRK-14001, ALKA-372-001, SCOUT, NAVIGATE (1상, 1/2상, 2상) ³⁸⁾	STARTRK-1, STARTRK-2 (1/2상) ⁴⁰⁾	NCT01723202 (2상) ⁴¹⁾
대상자	갑상선분화암 (417명; 치료제:위약= 207:210)	갑상선분화암 (392명; 치료제:위약= 261:131)	갑상선분화암 (2차 치료, 187명; 치료제:위약= 125:62)	RET 융합-양성 갑상선암(19명) 갑상선암	RET 융합-양성 갑상선암(25명) 갑상선암	NTRK 융합-양성 갑상선분화암 (22명)	NTRK 융합-양성 갑상선암(13명)	BRAF 변이-양성 갑상선분화암 (53명; D:D+T=26:27)
효과								
완전반응	0%	2%	0%	5%	16.0%	10%	정보 없음	0%
부분반응	12%	63%	15%	74%	68%	76%	정보 없음	30%
객관적 반응률	12%	65%	15%	79%	84%	86%	54%	30%
무진행 생존기간 (중앙값, 월)	10.8 (vs. 5.8)	18.3 (vs. 3.6)	도달하지 않음 (vs. 1.9)	정보 없음 (64%, 12개월)	25.4 (78.6% 12개월, 62.3% 18개월)	도달하지 않음 (84%, 24개월)	19.9	15.1
안전성								
치료 관련 부작용	99%	97%	94%	94%	97.1%	90%	90.7%	100%
3등급 이상 부작용	37%	76%	57%	(162명 중) 30%	(170명 중) 61.6%	(29명 중) 7%	(193명 중) 42%	48%
약물 일시 중단	66%	82%	정보 없음	42%	정보 없음	정보 없음	34%	정보 없음
약물减量	64%	68%	56%	31%	52.6%	7%	25%	56%
약물 중단	19%	14%	5%	2%	5.7%	0%	8%	22%

D, dabrafenib; T, trametinib

간이 렌바티닙군에서 23.9개월, 대조군에서는 3.7개월로 의미있는 차이를 보였다.²⁶⁾ 이 연구에서도 1.9%의 완전 관해, 68%의 부분관해가 확인되었다. 직접적인 비교는 어렵지만, 무진행생존 기간과 객관적 반응률이 SELECT 연구에 비해서 조금 더 나은 양상을 보였다.

카보잔티닙은 방사성요오드 불응성 갑상선분화암에서 이전에 소라페닙, 렌바티닙 또는 두 가지 약제를 모두 사용했던 환자들을 대상으로 2차 이상 치료에서 그 효과를 확인한 약제이다. COSMIC-311 연구에서는 초기 100명의 환자에서 객관적 치료 반응률을 비교하였으며 카보잔티닙군에서는 부분관해가 15%였으나 대조군에서는 0%로 확인되었다.⁷⁾ 카보잔티닙 치료군에서의 무진행생존 기간 또한 대조군에 비해서 유의하게 길었다. 이 연구를 바탕으로 카보잔티닙은 2차 이상의 항암치료에 사용할 수 있는 항암제가 되었고, 우리나라에서도 사용이 승인되었다.

최근에는 더 선택적인 분자 표적 치료제들이 관련된 유전변이를 가지는 전이성 갑상선분화암의 치료에 상당한 효과를 보인다는 연구결과들이 발표되었다. 최근 NCCN과 ESMO의 진료권고안에 따르면 전이성 갑상선암에서 이러한 분자 표적 치료제의 사용 여부를 결정하기 위해서 유전자 변이 검출을 위한 분자 검사를 권고한다.^{24,25)} *RET* 유전자 융합변이는 갑상선유두암 환자의 5-10%에서, Neutrophilic Tropomyosin Receptor Kinase (*NTRK1/2/3*) 유전자 융합변이는 2.34%에서 검출된다.²⁷⁻²⁹⁾ *RET*, *NTRK* 유전자 융합변이는 주로 FISH (fluorescence in situ hybridization), RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) 또는 NGS (next-generation sequencing) 검사에서 검출된다.³⁰⁾ *NTRK* 유전자 융합변이는 *ALK* 유전자 융합변이와 달리 다양한 유전자와 다양한 절단부위, 그리고 일부는 인트론 부위에서 절단되어 융합된다. *RET* 유전자 융합변이의 90%는 *CCDC6::RET*과 *NCOA4::RET*이지만 일부에서 다양한 유전자와 융합되기 때문에³¹⁾ 암조직에서 적절한 품질의 충분한 RNA를 추출할 수 있는 경우에는 *RET*, *NTRK* 유전자 융합변이 검사는 RNA 기반 NGS (RNA-based NGS) 분석이 가장 적합한 검사방법이다.^{32,33)}

RET 유전자 융합이 확인된 갑상선암에서는 셀퍼카티닙과 프랄세티닙이라는 *RET* 특이적 억제제가 치료에 사용될 수 있다. 셀퍼카티닙은 LIBRETTO-001이라는 1/2상 임상연구에서 이전에 소라페닙 또는 렌바티닙으로 1차 치료를 받고 진행한 *RET* 유전자재배열 양성, 전이성 갑상선유두암 환자 19명에서 객관적 반응률 79%, 안정 병소를 포함한 질병조절률 100%의 효과를 보였

다.³⁴⁾ 셀퍼카티닙은 1차 치료에도 효과를 보여서, 미국에서는 1차 치료제로 사용이 가능하지만, 우리나라에서는 2023년 현재 2차 치료 이상, 즉 소라페닙 또는 렌바티닙 사용 후 진행한 경우에 한하여 사용이 허가되어 있다. 셀퍼카티닙은 뇌전이 병소에서도 효과를 보인다고 보고하였다.³⁴⁾ 프랄세티닙은 ARROW 1/2상 임상연구에서 진행성 혹은 전이성 *RET* 유전자재배열 양성 갑상선유두암 환자의 치료에 효과를 보였는데, 초기 연구에서는 11명의 환자 중에서 객관적 반응률이 89%에 달하였다.³⁵⁾ 최근에 발표된 후속 연구에서도 25명의 환자 중에서 객관적 반응률이 84%로 보고되었지만,³⁶⁾ 대상 환자수가 적고 치료 기간이 충분하지 않은 제한점이 있다. 프랄세티닙은 미국에서는 셀퍼카티닙과 동일한 적응증으로 허가를 받았으나, 우리나라에서는 2024년 1월 현재 승인을 받지 못하여 임상연구로만 사용이 가능하다.

NTRK 유전자재배열은 비교적 드문 유전자 변이를 표적으로 한 특이적 항암제인 라로트렉티닙과 엔트렉티닙이 갑상선암을 포함한 고형암의 치료에 승인되었다. 라로트렉티닙은 55명의 *NTRK* 유전자재배열 양성 고형암 환자가 포함된 1/2상 임상연구에 86%의 객관적인 반응률(완전관해 13%, 부분관해 62%)을 보고하여 승인을 받으며 이중에 5명의 갑상선암 환자가 포함되어 있었다.³⁷⁾ 최근 보고된 1/2상 임상연구 3개를 종합한 연구에서는 22명의 갑상선분화암 환자에서 객관적 반응률 86%를 보였고 24개월의 무진행생존율이 84%였다.³⁸⁾ 라로트렉티닙은 *NTRK* 융합 유전자 양성인 모든 고형암을 대상으로 허가를 받은 약제로서, 1차 이상의 치료제로 사용이 가능하다. 갑상선분화암의 경우, 수술이 불가능하거나, 방사성요오드 치료를 포함한 다른 치료방법에 효과가 없는 전이 병소가 있는 환자가 치료 대상이 될 수 있다. 성인 및 2세 이상의 소아 환자를 대상으로 허가를 받았으며, 뇌전이 병소에도 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.³⁹⁾ 엔트렉티닙은 *NTRK*뿐만 아니라 anaplastic lymphoma kinase (*ALK*), c-ros oncogene 1 (*ROS1*), janus kinase 2 (*JAK2*), 그리고 tyrosine kinase non receptor 2 (*TNK2*) 등 다수의 표적에 작용하는 약제이다. *NTRK* 유전자재배열 고형암 환자 121명이 포함된 1/2상 임상연구에서 13명의 갑상선암 환자들의 객관적 반응률은 53.8%로 보고하였다.⁴⁰⁾ 엔트렉티닙은 *NTRK* 융합 유전자 양성인 모든 고형암을 대상으로 허가를 받은 약제로서, 1차 치료제로 사용이 가능하다. 갑상선분화암의 경우, 수술적 절제가 불가능한 원발병소나 방사성요오드 치료를 포함한 표준치료 후 진행한 전이 병소가 있는 환자가 치료 대상이 될 수 있다.

BRAF^{V600E} 유전자 돌연변이가 동반된 갑상선분화암에서 *BRAF* 억제제인 다브라페닙과 MEK 억제제인 트라메티닙을 사용한 2상 연구 결과도 보고되었다. 총 27명의 환자가 다브라페닙과 트라메티닙 병합치료를 받았으며 객관적 반응률은 29.6%, 무진행생존 기간은 15.1개월로 보고되었다.⁴¹⁾ 아직 대규모 3상 연구가 진행 중인 상황이지만, NCCN 진료권고안에서는 *BRAF*^{V600E} 유전자 돌연변이가 있는 방사성요오드 불응성 갑상선분화암 환자에서 *BRAF*와 MEK를 각각 억제할 수 있는 다브라페닙과 트라메티닙의 병용 요법을 권고하고 있다.²⁵⁾ NCCN 진료권고안에서는 암돌연변이의 부하가 높은 경우(≥10 돌연변이/Mb)에는 면역항암제인 펩블리주맙을 권고하고 있으나 아직 3상 임상연구 결과는 발표되지 않았다.

III.4.5. 전신항암치료의 효과와 부작용 평가

III.4.5.A. 전신항암치료 시행 중에는 정기적으로 치료 반응을 평가하여야 한다. 권고수준 1
III.4.5.B. 전신항암치료 시행 중에는 정기적으로 합병증 발생 여부를 평가하여야 한다. 권고수준 1
III.4.5.C. 전신항암치료 시행 전, 환자에게 선택한 치료제에 대한 교육을 시행한다. 권고수준 1
III.4.5.D. 전신항암치료 중 치료제의 용량은 임상 반응과 합병증에 기반한 득실을 평가하여 조절한다. 권고수준 3

중증 신장 장애 또는 간 기능 장애를 제외하고는 승인된 용량으로 항암치료를 시작한다. 그러나 부작용이 발생할 경우에는 항암 치료의 용량을 줄이거나 치료를 일시적으로 중단하여 삶의 질과 질병의 조절 사이에 균형을 유지해야 한다. 고령의 환자에서는 부작용의 발생 가능성이 더 높기 때문에 특별한 주의를 기울여야 한다. 진행성 갑상선암에 대한 항암치료는 임상적 이점이 있는 한 계속되어야 한다. 다른 치료 방법이 있거나 부작용을 견디기 힘들거나 치료가 더 이상 임상적 이점을 제공하지 않거나 환자가 요청하는 경우에는 중단을 고려해야 한다. 치료 2-3개월 후에 항암치료의 효과를 확인하기 위해서 첫 번째 방사선학적 평가를 수행해야 한다. 표적항암제 치료를 시작한 이후 주기적인 영상의학적 종양 평가와 함께 이상반응에 대한 평가를 지속하여야 한다. 표적항암제 투여를 중단할 경우 대부분에서 종양이 진행하기 때문에 종양 억제 효과가 지속되는 경우 중증 이

상반응이 발생하지 않는 한 약제 투여를 장기간 유지하는 것이 필요하다. 경우에 따라 표적항암제의 용량을 감량하거나 약제 투여를 일시적으로 중단하는 것이 이상반응의 증상을 완화시키고 장기적으로 표적항암제에 대한 순응도를 높이는 데 도움이 될 수 있다.⁴²⁾

표적항암제의 이상반응은 투여 초기 환자의 약제 순응도를 떨어뜨리는데 결정적인 요인이 되므로 치료 시작 초기에는 짧은 간격으로 이상반응 발생 정도를 모니터링하고 증상에 대한 적절한 관리를 하는 것이 항암제 치료 효과를 향상시키는 데에 도움이 된다. 전신항암치료를 시작하기 전에 환자와 보호자에게 치료제의 복용 방법, 잠재적인 독성과 그 관리에 대한 교육을 제공해야 한다. 환자가 부작용을 보고할 수 있도록 교육해야 한다. 치료 초기 임상적 및 생화학적 검사(신체검사, 이상반응 평가, 혈액검사, 소변검사, 신장 및 간기능검사, 갑상선 기능 검사 등), 심전도 검사, 임상 모니터링을 통해서 엄격하게 환자를 추적 관찰해야 한다. 치료 첫 2개월 동안에는 2-4주, 그 후 첫 6개월까지는 매달, 이후 3개월마다 추적관찰하는 것이 권장된다. 전신항암치료제의 주요 부작용은 Table III.4.5.A에 요약되어 있다.

일차 치료제로 주로 사용되는 소라페닙과 렌바티닙의 경우 주로 신생혈관생성을 억제하는 기전으로 작용하므로 다양한 전신 혈관 부작용이 공통적으로 나타날 수 있다. 특히 수족피부반응(hand-foot skin reaction, HFSR), 고혈압, 단백뇨, 설사 등의 흔한 이상반응의 경우 약제 투여 전 선제적인 설명과 상비약 처방 등의 조치가 환자의 복약 순응도를 높이고 중증 이상반응으로의 진행을 예방하는 데에 효과적이다.

표적항암제 투여 후 드물게 위장관 출혈 또는 누공 발생 등의 중증 이상반응이 발생할 수 있으므로 이에 대한 사전 설명 및 증상 발생 시 즉각적인 응급처치가 필요하다.⁴³⁾ 수술 또는 방사능 조사 과거력, 출혈이나 누공 발생 위험을 높이는 기저질환 등의 임상적인 요인을 표적항암제 투여 여부 결정이나 약제 선택 과정에서 함께 고려하여야 한다.

소라페닙의 DECISION 연구에서 치료 기간이 중앙값 10.6개월이었으며 평균 유지 용량은 651 mg이었다.⁵⁾ 연구기간 중 207명의 환자 중에서 204명(98.6%)의 환자에서 부작용이 보고되었으나, 대조군에서도 87.6%나 부작용을 보고하였다. 대부분의 부작용은 CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 1-2단계의 경한 부작용이었으며, 가장 흔한 부작용은 수족피부반응(76.3%), 설사(68.6%), 탈모(67.1%), 피부발진(50.2%), 피로감(49.8%), 체중감소(46.9%), 고혈압(40.6%), TSH 증가(33.3%) 등이

Table III.4.5.A. 전신항암치료제의 주요 부작용

	Sorafenib ⁵⁾	Sorafenib (국내후향) ⁴⁴⁾	Lenvatinib ⁶⁾	Lenvatinib (국내후향) ⁴⁴⁾	Cabozantinib ⁷⁾	Sepreratinib ³⁴⁾	Praletinib ³⁵⁾	Larotrectinib ³⁸⁾	Entrectinib ⁴⁰⁾	D+T ⁴¹⁾	D+T (국내후향) ⁴⁵⁾
수족파부반응	76 (20)	79 (24)	32 (3)	36 (4)	46 (10)	-	5 (0)	-	-	33 (0)	
발진	50 (5)	-	16 (0.4)	-	-	8 (0)	6 (0)	10 (0)	5 (0)	-	11.5 (7.7)
고혈압	41 (10)	31 (1)	68 (42)	95 (16)	28 (9)	30 (12)	33 (17)	-	1 (0)	-	11.5 (3.8)
설사	69 (6)	49 (1)	59 (8)	41 (5)	51 (7)	17 (3)	16 (2)	10 (0)	31 (2)	26 (0)	23.1 (3.8)*
피로	50 (6)	30 (9)	59 (9)	64 (4)	27 (8)	25 (1)	26 (4)	28 (0)	27 (5)	52 (4)	30.8 (23.1)
체중감소	47 (6)	29 (0)	46 (10)	45 (2)	18 (9)	-	-	-	2 (0)	0 (0)	11.5 (3.8)
발열										59 (4)	26.9 (11.5)
식욕감퇴	32 (2)	25 (0)	50 (5)	52 (5)	23 (3)	-	7 (0)	-	-	33 (0)	
오심	21 (0)	5 (1)	41 (2)	5 (2)	24 (3)	15 (0)	9 (0)	10 (0)	17 (0)	52 (4)	
구내염	23 (1)	25 (4)	36 (4)	27 (2)	13 (2)	-	6 (1)	-	-	-	
탈모	67 (0)	-	11 (0)	-	-	-	-	-	-	0 (0)	3.8 (0)
변비	15 (0)	-	15 (0.4)	-	10 (0)	16 (0)	27 (1)	17 (0)	26 (0)	-	
단백뇨	-	13 (0)	31 (10)	80 (32)	15 (1)	-	-	-	-	-	
부종	-	-	-	-	-	18 (0)	-	-	-	19 (0)	7.7 (3.8)
미각이상	-	-	17 (0)	-	-	-	15 (0)	14	18 (1)	-	
호흡곤란	14 (5)	-	-	-	-	-	16 (0)	-	35 (0)	-	
근육통	-	-	15 (2)	15 (3)	15 (3)	-	22 (2)	3 (0)	5 (0)	22 (0)	
저칼슘혈증	19 (9)	-	7 (3)	1 (0)	-	-	-	28 (0)	11 (1)	-	
AST 증가	13 (3)	-	- (0.4)	24 (7)	-	3 (0)	8 (1)	3 (0)	1 (1)	-	
ALT 증가	11 (1)	-	- (0.4)	23 (0)	28 (8)	28 (8)	34 (1)	28 (0)	17 (2)	37 (4)	46.2 (0)
신기능이상	-	-	4 (2)	26 (11)	23 (0)	26 (11)	23 (1)	28 (0)	16 (2)	30 (4)	30.8 (0)
QT 연장	-	-	8 (2)	1 (1)	1 (1)	14 (0)	18 (0)	-	4 (1)	-	
배هل구감소	-	-	-	-	-	13 (2)	5 (1)	-	2 (1)	-	
빈혈	-	-	-	6 (2)	6 (2)	-	35 (8)	21 (0)	7 (1)	0 (0)	11.5 (0)
							29 (10)	7 (3)	17 (5)	30 (0)	80.8 (19.2)

%AE of all grade (%AE of >grade 3).

*소화기 장애(GI trouble).

D, dabrafenib; T, trametinib

었다. 대부분의 부작용은 초기 4-8주에 나타났으며, 이후 호전되는 양상을 보였다. CTCAE 3-4단계의 부작용은 소라페닙 투여군의 37.2%에서 확인되었으며, 대조군에서도 26.3% (55/209)나 보고되었다. 소라페닙과 관련된 심각한 부작용으로는 2차암의 발생(4.3%), 호흡곤란(4.8%), 흉수(2.9%) 등이 있었다. 소라페닙 치료 중에 부작용으로 인해서 약물을 일시 중단한 환자는 66.2%였고, 용량을 감량한 환자도 64.3%에 달하였다. 부작용으로 인해서 치료를 중단한 환자는 18.8%였다.

렌바티닙의 부작용은 소라페닙과는 다른 양상으로 SELECT 연구에서 렌바티닙 복용군 97.3%, 대조군의 59.5%가 부작용을 보고하였다.⁶⁾ CTCAE 3단계 이상의 심한 부작용을 보고한 환자는 렌바티닙군에서 75.9%나 되었으나 대조군은 9.9%에 불과하였다. 렌바티닙군의 7.7%에서 사망이 보고되었으며, 치료와 관련성이 확인된 경우는 2.3%였다. 가장 흔한 부작용은 고혈압(67.8%, 3단계 이상 41.8%), 설사(59.4%), 피로감(59%), 식욕감소(50.2%), 체중감소(46.4%), 오심(41%) 등이었다. 임상적으로 중요한 부작용으로는 단백뇨(31%, 3단계 이상 10%), 동맥혈전증/색전증(5.4%, 3단계 이상 2.7%), 정맥혈전증/색전증(5.4%, 3단계 이상 3.8%), 신부전(4.2%, 3단계 이상 1.9%), 간부전(3단계 이상 0.4%), 소화기계 누공(1.5%, 3단계 이상 0.8%), QT 연장(8%, 3단계 이상 1.5%) 등이 확인되었다. 일시적으로 약을 중단한 경우가 82.4%, 용량을 줄인 경우가 67.8%로 보고되었다. 처음으로 용량을 줄이기까지의 기간은 중앙값으로 3개월이었고 약을 일시적으로 중단하게 되는 흔한 원인은 설사(22.6%), 고혈압(19.9%), 단백뇨(18.8%), 식욕감소(18%)였다. 부작용으로 인해서 약물을 완전히 중단한 경우는 14.2%였다. 중국에서 시행된 3상 연구에서 좀 더 많은 부작용이 보고되었으며, 렌바티닙 투여군의 100%에서 부작용이 보고되었으며, CTCAE 3단계 이상의 부작용이 87.4%나 되었다.²⁶⁾ 약을 일시적으로 중단하는 경우는 67%였고, 용량을 감량하는 경우는 80.6%나 되었다. 특히, 고혈압(81.6%, 3단계 이상 62.1%), 단백뇨(80.6%, 3단계 이상 23.3%), 수족피부반응(58.3%, 3단계 이상 9.7%)으로 SELECT 연구에 비해서 동양인에서 더 많이 발생하는 부작용이었다.²⁶⁾ 한국인을 대상으로 한 후향적 임상연구에서도 100%의 환자가 부작용을 보고하였으며 고혈압(94.6%)과 단백뇨(80.4%)는 매우 흔히 발견되는 부작용이었다.⁴⁴⁾ 렌바티닙의 유지 용량의 중앙값은 10 mg이었으며, 일시적으로 중단하는 경우가 44.6%, 용량을 줄이는 경우는 82.1%, 완전히 중단한 경우는 10.7%였다. 한국인을 포함하는 동양인에서 고혈압과 단백뇨를 포함하는 심각한

부작용의 가능성이 높게 나타났으며, 이러한 결과는 체중에 비해서 상대적으로 많은 용량의 렌바티닙과 관련되었을 가능성이 있다. 따라서, 렌바티닙을 사용하는 환자에서는 고혈압의 조절과 단백뇨 발생에 대한 모니터링이 매우 중요하다.

다브라페닙과 트라메티닙 병합요법의 경우 주로 수족 피부반응이나 발열을 호소하나, 3단계 이상은 거의 보고되지 않았다.⁴¹⁾ 이상반응에 대한 국내 보고가 많지 않으나 한 후향적 연구에서 설사와 피로감, 발열이 20% 정도의 환자에서 보고되었다.⁴⁵⁾ 따라서 감염으로 인한 발열과 약제로 인한 발열에 대한 감별에 주의해야 한다.

중심 단어: 방사성요오드, 불응성 갑상선암, 전신항암치료, 키나아제 억제제, 국소 치료, 대한갑상선학회, 진료권 고안.

Acknowledgments

국가암가이드라인 사업에 참여하여 핵심질문 선정부터 권고안 도출까지 상세하게 검토해 주신 방법론 전문가 최미영 박사님과 행정적 도움을 주신 대한갑상선학회 이재은 실장님께 감사의 인사를 드립니다. 본 권고안은 대한갑상선학회 연구비와 국가암가이드라인 연구비 (grant number: 2112570)의 지원으로 시행되었습니다.

Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Orcid

Dong Yeob Shin: <https://orcid.org/0000-0003-1048-7978>
 Ho-Cheol Kang: <https://orcid.org/0000-0002-0448-1345>
 Sun Wook Kim: <https://orcid.org/0000-0002-6858-3439>
 Dong Gyu Na: <https://orcid.org/0000-0001-6422-1652>
 Young Joo Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>
 Young Shin Song: <https://orcid.org/0000-0003-4603-1999>
 Eun Kyung Lee: <https://orcid.org/0000-0003-0098-0873>
 Dong-Jun Lim: <https://orcid.org/0000-0003-0995-6482>
 Yun Jae Chung: <https://orcid.org/0000-0002-2091-9554>
 Won Gu Kim: <https://orcid.org/0000-0002-8404-7759>

References

- 1) 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.
- 2) Cho SW, Choi HS, Yeom GJ, Lim JA, Moon JH, Park DJ, et al. Long-term prognosis of differentiated thyroid cancer with lung metastasis in Korea and its prognostic factors. *Thyroid* 2014;24(2):277-86.
- 3) Kim M, Kim WG, Park SY, Kwon H, Jeon MJ, Lee JJ, et al. Initial size of metastatic lesions is best prognostic factor in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma confined to the lung. *Thyroid* 2017;27(1):49-58.
- 4) Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37(9):1468-72.
- 5) Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319-28.
- 6) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
- 7) Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1126-38.
- 8) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26(1):1-133.
- 9) Fugazzola L, Elisei R, Fuhrer D, Jarzab B, Leboulleux S, Newbold K, et al. 2019 European Thyroid Association guidelines for the treatment and follow-up of advanced radioiodine-refractory thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2019;8(5):227-45.
- 10) Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, et al. Controversies, consensus, and collaboration in the use of (131)I therapy in differentiated thyroid cancer: a joint statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid* 2019;29(4):461-70.
- 11) Cabanillas ME, Terris DJ, Sabra MM. Information for clinicians: approach to the patient with progressive radioiodine-refractory thyroid cancer-when to use systemic therapy. *Thyroid* 2017;27(8):987-93.
- 12) Van Nostrand D. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer: time to update the classifications. *Thyroid* 2018;28(9):1083-93.
- 13) Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. *Thyroid* 2012;22(9):877-83.
- 14) Leboulleux S, El Bez I, Borget I, Elleuch M, Deandreis D, Al Ghuzlan A, et al. Postradioiodine treatment whole-body scan in the era of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for differentiated thyroid carcinoma with elevated serum thyroglobulin levels. *Thyroid* 2012;22(8):832-8.
- 15) Schwartz LH, Seymour L, Litiere S, Ford R, Gwyther S, Mandrekar S, et al. RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST Working Group. *Eur J Cancer* 2016;62:138-45.
- 16) Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83.
- 17) Aashiq M, Silverman DA, Na'ara S, Takahashi H, Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel)* 2019;11(9):1382.
- 18) Shen X, Liu R, Xing M. A six-genotype genetic prognostic model for papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2017;24(1):41-52.
- 19) Ho AL, Dedecjus M, Wirth LJ, Tuttle RM, Inabnet WB 3rd, Tennvall J, et al. Selumetinib plus adjuvant radioactive iodine in patients with high-risk differentiated thyroid cancer: a phase III, randomized, placebo-controlled trial (ASTRA). *J Clin Oncol* 2022;40(17):1870-8.
- 20) Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, Daniels GH, Wirth LJ. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1028-35.
- 21) Leboulleux S, Do Cao C, Zerdoud S, Attard M, Bournaud C, Lacroix L, et al. A phase II redifferentiation trial with dabrafenib-trametinib and 131I in metastatic radioactive iodine refractory BRAF p.V600E-mutated differentiated thyroid cancer. *Clin Cancer Res* 2023;29(13):2401-9.
- 22) Lee YA, Lee H, Im SW, Song YS, Oh DY, Kang HJ, et al. NTRK and RET fusion-directed therapy in pediatric thyroid cancer yields a tumor response and radioiodine uptake. *J Clin Invest* 2021;131(18):e144847.
- 23) Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, Sherman EJ, Pfister DG, Deandreis D, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013;368(7):623-32.
- 24) Filetti S, Durante C, Hartl DM, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al. ESMO clinical practice guideline update on the use of systemic therapy in advanced thyroid cancer. *Ann Oncol* 2022;33(7):674-84.
- 25) Haddad RI, Bischoff L, Salgado SA, Applewhite M, Bernet V, Blomain E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®): Thyroid carcinoma. version 1.2024. Available from: URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.
- 26) Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. A randomized, phase III study of lenvatinib in Chinese patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Clin*

- Cancer Res* 2021;27(20):5502-9.
- 27) Cancer Genome Atlas Research Network. *Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell* 2014; 159(3):676-90.
 - 28) Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. *Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(3):151-67.
 - 29) Subbiah V, Cote GJ. *Advances in targeting RET-dependent cancers. Cancer Discov* 2020;10(4):498-505.
 - 30) Hechtman JF. *NTRK insights: best practices for pathologists. Mod Pathol* 2022;35(3):298-305.
 - 31) Yakushina VD, Lerner LV, Lavrov AV. *Gene fusions in thyroid cancer. Thyroid* 2018;28(2):158-67.
 - 32) Lee SE, Lee MS, Jeon YK, Shim HS, Kang J, Kim J, et al. *Interlaboratory comparison study (ring test) of next-generation sequencing-based NTRK fusion detection in South Korea. Cancer Res Treat* 2023;55(1):28-40.
 - 33) Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M. *The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. Nat Rev Endocrinol* 2021;17(5):296-306.
 - 34) Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. *Efficacy of Selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med* 2020;383(9):825-35.
 - 35) Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, Schuler M, Mansfield AS, Curigliano G, et al. *Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9(8):491-501.
 - 36) Subbiah V, Hu MI, Mansfield AS, Taylor MH, Schuler M, Zhu VW, et al. *Pralsetinib in patients with advanced/metastatic rearranged during transfection (RET)-altered thyroid cancer: updated efficacy and safety data from the ARROW Study. Thyroid* 2024;34(1):26-40.
 - 37) Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, Turpin B, Federman N, Albert CM, et al. *Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol* 2018;19(5):705-14.
 - 38) Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, Brose MS, McDermott R, Almubarak M, et al. *Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol* 2022;186(6):631-43.
 - 39) Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. *Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med* 2018;378(8):731-9.
 - 40) Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, et al. *Updated integrated analysis of the efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive solid tumors. Clin Cancer Res* 2022;28(7):1302-12.
 - 41) Busaidy NL, Konda B, Wei L, Wirth LJ, Devine C, Daniels GA, et al. *Dabrafenib versus dabrafenib + trametinib in BRAF-mutated radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer: results of a randomized, phase 2, open-label multicenter trial. Thyroid* 2022;32(10):1184-92.
 - 42) Chrisoulidou A, Mandanas S, Margaritidou E, Mathiopoulou L, Boudina M, Georgopoulos K, et al. *Treatment compliance and severe adverse events limit the use of tyrosine kinase inhibitors in refractory thyroid cancer. Onco Targets Ther* 2015; 8:2435-42.
 - 43) Blevins DP, Dadu R, Hu M, Baik C, Balachandran D, Ross W, et al. *Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. Thyroid* 2014;24(5):918-22.
 - 44) Kim M, Jin M, Jeon MJ, Kim EY, Shin DY, Lim DJ, et al. *Lenvatinib compared with sorafenib as a first-line treatment for radioactive iodine-refractory, progressive, differentiated thyroid carcinoma: real-world outcomes in a multicenter retrospective cohort study. Thyroid* 2023;33(1):91-9.
 - 45) Jeon Y, Park S, Lee SH, Kim TH, Kim SW, Ahn MJ, et al. *Combination of dabrafenib and trametinib in patients with metastatic BRAFV600E-mutated thyroid cancer. Cancer Res Treat* 2024. [Online ahead of print]