

## 탈리도마이드 사용으로 혈청 M 단백질은 감소하였으나 골수외 병변의 악화를 보인 다발골수종 1예

인제대학교 의과대학 상계백병원 <sup>1</sup>내과, <sup>2</sup>진단검사의학과

유영진<sup>1</sup> · 김현수<sup>1</sup> · 박영정<sup>1</sup> · 엄흥식<sup>1</sup> · 최상봉<sup>1</sup> · 이반석<sup>1</sup> · 김성록<sup>1</sup> · 한태희<sup>2</sup>

### A Case of Extramedullary Progression Despite of Serologic Improvement in a Patient Treated with Thalidomide for Multiple Myeloma

Young Jin Yuh, M.D.<sup>1</sup>, Hyun Su Kim, M.D.<sup>1</sup>, Young Jung Park, M.D.<sup>1</sup>, Heung Sik Um, M.D.<sup>1</sup>, Sang Bong Choi, M.D.<sup>1</sup>, Ban Suck Lee, M.D.<sup>1</sup>, Sung Rok Kim, M.D.<sup>1</sup> and Tae Hee Han, M.D.<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine and <sup>2</sup>Laboratory Medicine, Sanggyepaik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Thalidomide is an anti-angiogenic agent widely used in patients with multiple myeloma. The response to therapy is commonly monitored using serum and/or urine M protein, as these are known to reflect the tumor burden. Although extramedullary plasmacytomas are tissues with high neovascularization, it has been suggested in some reports that the response to thalidomide in these patients may be inferior, despite changes in the serum M protein level. Herein, we report the case of a patient who newly developed hepatosplenic extramedullary plasmacytoma, despite reduction in the serum M protein level following thalidomide treatment. (*Korean J Hematol* 2005;40:188-191.)

**Key Words:** Thalidomide, Multiple myeloma, Extramedullary plasmacytoma

#### 서 론

다발골수종은 형질세포 질환 중에는 가장 빈도가 높은 질환으로 국내에서도 많은 수가 보고되고 있다. 이 병은 항암화학요법에 잘 반응하는 것으로 알려져 있으나, 대부분의 환자들은 재발하며 완치는 매우 드물다.<sup>1)</sup>

기형아 발생으로 악명이 높았던 탈리도마이드가 다발골수종에 효과가 있다는 보고<sup>2)</sup> 이후, 최근에는 항암화학요법에 잘 듣지 않거나 재발한 다발골수종 환자에게 많이 사용되고 있다.<sup>3)</sup> 탈리도마이드의 기전은 골수의 혈관생성 억제, 골수종 세포의 성장을 직접 억제, 골수종 세포와 기질의 부착 변조(adhesion modula-

tion), 사이토카인 억제, 면역 변조 기능 등이 제시되고 있으나, 아직까지 명확하지 않다.<sup>4)</sup>

탈리도마이드가 골수외 골수종에 대하여 효과가 있는지에 대해서는 논란이 있다. 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 한 연구이지만, 골수외 종양에는 거의 효과가 없다는 보고가 있다.<sup>5)</sup>

다발골수종 치료 효과를 평가하기 위해서는 혈청 또는 소변의 M 단백질 정량 분석이 흔히 사용된다. 혈청 또는 소변의 M 단백질 양은 다발골수종 종양세포의 양을 반영하기 때문이다. 그러나 탈리도마이드를 사용한 후 혈청 M 단백질이 감소하여도, 골수외 골수종의 크기는 증가하였다는 보고<sup>6)</sup>가 있다. 이는 골수외 골수종에 대한 치료효과의 판정 수단으로는 혈청 M 단백질이 적절

접수 : 2005년 8월 17일, 수정 : 2005년 9월 12일

승인 : 2005년 9월 12일

교신저자 : 유영진, 서울 노원구 상계 7동 761-1

☎ 139-707, 인제대학교 상계백병원 내과

Tel: 02-950-1460, Fax: 02-950-1955

E-mail: yjyuh@sanggyepaik.ac.kr

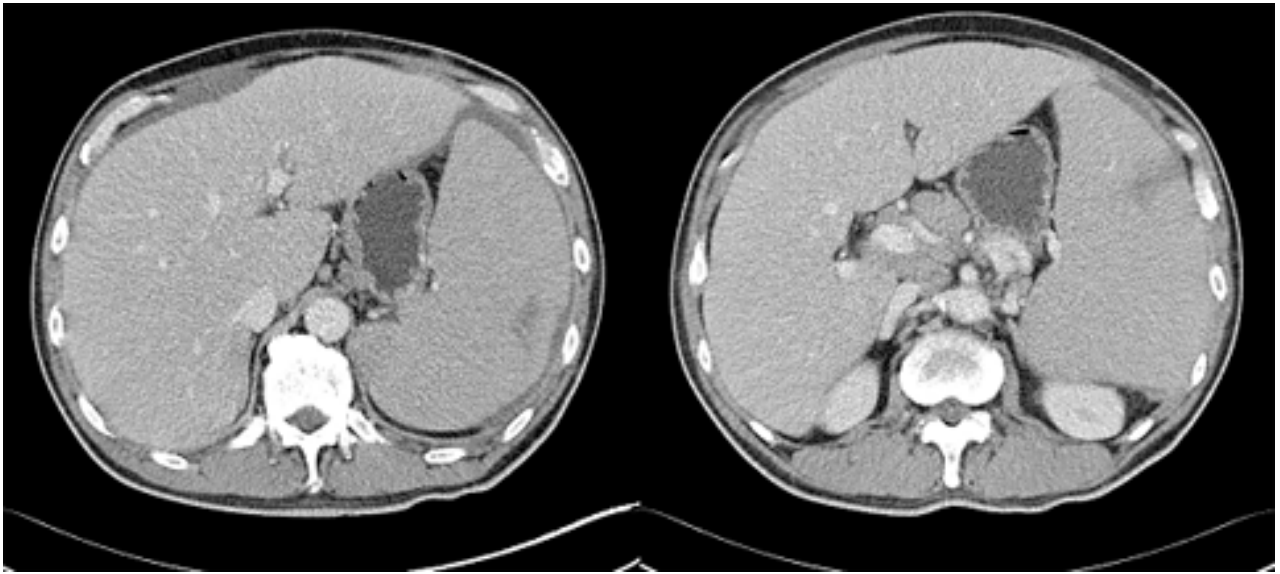
Correspondence to : Young Jin Yuh, M.D.

Department of Internal Medicine, Sanggyepaik Hospital, Inje University College of Medicine

761-1 Sanggye 7-dong, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea

Tel: +82-2-950-1460, Fax: +82-2-950-1955

E-mail: yjyuh@sanggyepaik.ac.kr



**Fig. 1.** Abdominal CT. There is a hepatosplenomegaly. The length of spleen is 20cm. There were multiple lymph nodes enlargement (from several mm to 5cm in diameter) in the porta hepatis and common hepatic portocaval area.

하지 않다는 것을 시사한다.

저자들은 다발골수종 환자에서 탈리도마이드를 사용한 후 혈청 M 단백은 감소하였으나 골수와 병변이 새로 생긴 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 증 례

환 자: 양○○, 남자, 53세

주증상: 1달 전부터 시작된 복부팽만과 복통

현병력: 척추 통증 때문에 병원을 방문하여 검사한 결과, 면역글로불린 D, lambda형 다발골수종 3기 A로 진단되었다. 진단 당시에 골수와 병변은 관찰되지 않았다. VAD (vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 복합화학요법을 1회 시행하였으나, 전신 쇠약감과 탈모 때문에 더 이상의 치료는 거부하였다. 그러나 치료를 받지 않고 7개월이 경과하자 척추 통증이 더 심해져서 다시 병원을 방문하였다. 탈리도마이드 200mg 매일 경구복용, 덱사메타손 40mg을 4주마다 4일간 경구복용으로 다시 치료를 시작하였다. 치료를 진행하면서 환자의 척추 통증은 감소하였고, 혈청 M 단백질은 치료 전 3.3g/dL에서 3주기 치료 후에는 2.3g/dL로 감소하였다. 그러나 3주기 치료 후 점차 복부팽만이 발생하고 좌상복부에 덩어리가 만져진다고 호소하였다.

과거력 및 가족력: 특이사항은 없었다.

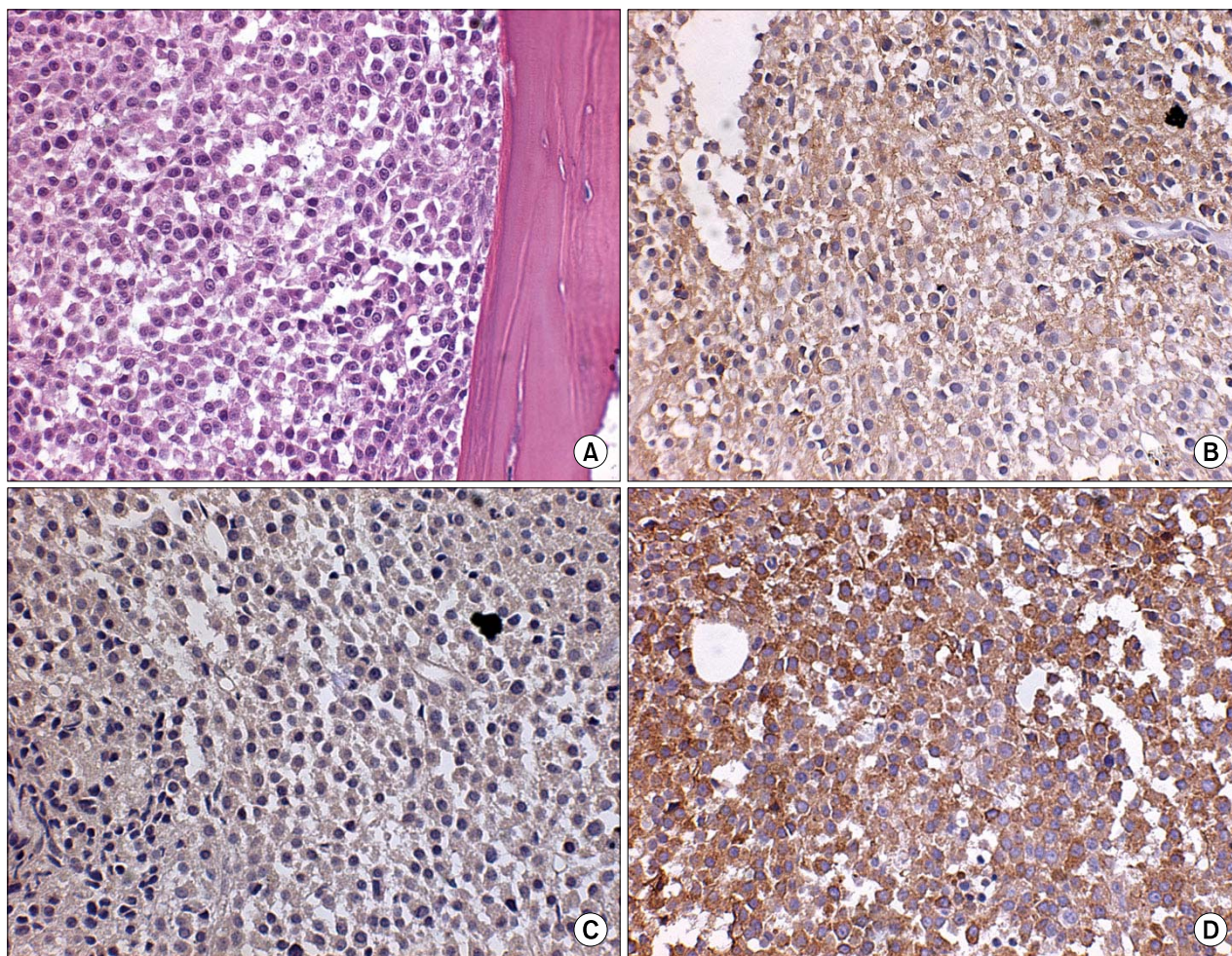
신체검사 소견: 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 분당 88

회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36°C이었고 의식은 명료하였다. 만성 병색을 보였고 결막은 창백하였으나 공막에는 황달 소견이 없었다. 흉부 청진 결과 수포음은 들리지 않았고 심음은 심잡음 없이 규칙적이었다. 복부진찰 결과 복부는 다소 팽만되어 있었으며, 간과 비장이 흉골 하부로 각각 2cm와 6cm 가량 만져졌다. 그 외 림프절 종대 등 다른 특이 소견은 없었다.

검사 소견: 전혈구계산에서 백혈구  $7.0 \times 10^9/L$  (분엽핵호중구 47.9%, 림프구 32%), 혈색소 6.1g/dL (적혈구 평균용적 92.9fL), 혈소판  $19 \times 10^9/L$ 이었다. 혈청생화학검사 결과, 총단백 7.3g/dL, 알부민 4.1g/dL, AST 17IU/L, ALT 17IU/L, 칼슘 8.2mg/dL, 인 2.4mg/dL, 혈액요소질소 18.8mg/dL, 크레아티닌 1.0mg/dL, 나트륨 141mEq/L, 칼륨 3.3mEq/L, 염소 106mEq/L이었다. 혈청 M 단백질은 2.3g/dL이었다.

방사선 소견: 흉부X선촬영에는 특이 소견이 없었다. 복부전산화단층촬영에서는 간이 전체적으로 커져 있었으며, 비장도 약 20cm 정도로 커져 있었다. 간문(porta hepatis), 중간문맥대정맥(common hepatic portocaval), 대동정맥(aortocaval) 및 대동맥 주변(paraaortic area)에 여러 개의 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 1).

골수조직검사 소견: 골수 조직검사에서는 세포 충실도가 95% 이상으로 증가되어 있었고, lambda 경쇄형 질세포가 약 80% 정도로 증가되어 있었다(Fig. 2).



**Fig. 2.** Bone marrow biopsy specimen. (A) H&E stain  $\times 1,000$ , (B) CD38 stain  $\times 1,000$ , (C) Kappa stain  $\times 1,000$ , (D) lambda stain  $\times 1,000$ .

## 고 찰

대부분의 다발골수종 환자는 중앙세포가 골수 내에 국한되어 나타나지만, 일부 환자는 진단 당시부터 또는 병의 경과 중에 골수의 병변이 나타나기도 한다. 골수의 병변의 빈도에 대해서는 잘 알려지지 않았지만 다발골수종 432예 중 19예에서 골수의 병변이 있었다는 보고가 있어, 흔히 나타나는 소견은 아니라고 생각된다. 골수의 병변이 흔히 침범하는 부위는 상기도 부위가 흔하지만 위장관, 흉막, 고환, 피부, 복막, 간 등 다양하다.<sup>7)</sup>

탈리도마이드는 다른 치료에 반응하지 않는 다발골수종에서도 그 효과가 우수하여, 25~45%의 관해율이 보고되고 있다.<sup>2,3)</sup> 특히 스테로이드와 함께 사용하면 그 효과가 더욱 증가하여 65~70%까지 반응률이 증가

한다.<sup>8,9)</sup>

골수의 병변에 대한 탈리도마이드의 효과에 대해서는 논란이 있다. 골수의 병변에 대해서는 탈리도마이드가 잘 반응하지 않는다는 보고들이 있다.<sup>5,6)</sup> 골수의 병변이 탈리도마이드에 잘 반응하지 않는 이유는 아직 분명하지 않다. 골수의 병변에도 신혈관 생성이 활발히 이루어지고 있기 때문에, 탈리도마이드의 기전이 신혈관 억제에 주기전이라면 골수의 병변에는 효과가 적은 이유를 설명하기는 어렵다. 더구나 탈리도마이드의 효과와 골수 미세혈관 억제 간에 상관관계가 분명하지 않아,<sup>2)</sup> 탈리도마이드의 기전을 신혈관 억제만으로 설명하기는 어렵다. 탈리도마이드의 효과가 골수내 병변과 골수의 병변이 차이가 나는 것은 탈리도마이드의 작용기전이 골수 기질과 골수종 세포의 상호관계를 조절하는데, 이런 과정이 골수의 병변에서는 불가능하기 때문이라고 가정할 수 있을 것이다. 또는 골수의 병



변은 클론의 선택(clonal selection)의 결과로 발생하며, 탈리도마이드에 잘 반응하지 않는 세포들만 선택적으로 골수와 병변을 형성할 가능성도 있다.

골수와 병변에도 불구하고 동종조혈모세포이식 후에 발생한 골수와 병변에는 탈리도마이드가 효과가 있었다는 보고가 있다.<sup>10)</sup> 이는 아직 보고된 증례 수가 많지 않아, 골수와 병변에 대한 탈리도마이드 효과에 대해 논란이 있을 수 있다는 것을 의미하기도 하지만, 동종조혈모세포이식 후 발생한 골수와 병변과 탈리도마이드 치료 중 발생한 골수와 병변이 유전자 면에서 서로 다를 가능성도 있다.

본 증례에서는 탈리도마이드를 사용하는 도중에 처음에 존재하지 않았던 골수와 병변이 증가하였고, 골수내 병변도 악화되었다. 그러나 혈청 M 단백질은 오히려 감소하였다. 이는 혈청 M 단백을 생산하던 골수중 세포는 탈리도마이드 사용으로 줄어들었으나, 혈청 M 단백을 생산하지 않는 변종 클론의 골수중 세포가 증식하였을 가능성을 시사한다. 골수와 병변이 탈리도마이드에 반응하지 않았다고 보고한 다른 증례들에서도 병변의 진행에도 불구하고 혈청 M 단백질은 감소하는 것이 드물지 않게 관찰된다.<sup>5,6)</sup>

탈리도마이드를 사용하는 다발골수종 환자의 효과 판정을 위해서는 혈청 M 단백을 추적하는 것 이외에도 골수와 병변이 악화되지 않는지에 대한 면밀한 감시가 필요하다고 생각한다.

## 요 약

탈리도마이드는 혈관생성 억제제로 다발골수종의 치료에 흔히 사용되는 약제이다. 다발골수종 치료효과는 보통 혈청과 소변의 M 단백질로 평가한다. 골수와 다발골수종은 신혈관 생성이 활발히 이루어지고 있음에도 불구하고, 일부 보고에 의하면 골수와 병변에 탈리도마이드를 사용하면 혈청 M단백 수치를 낮출 수는 있지만 병변에 대해서는 효과가 적다. 저자들은 탈리도마이드 사용 도중 혈청 M단백 수치는 감소하였으나

골수와 병변이 진행되는 증례를 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Song YW, Ryoo BY, Kim BS, et al. Retrospective Analysis of treatment outcome and prognostic factors in multiple myeloma. *Korean J Hematol* 2001;36:9-17.
- 2) Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
- 3) Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
- 4) Richardson P, Hideshima T, Anderson K. Thalidomide: emerging role in cancer medicine. *Annu Rev Med* 2002;53:629-57.
- 5) Rosinol L, Cibeira MT, Blade J, et al. Extramedullary multiple myeloma escape the effect of thalidomide. *Hematologica* 2004;89:832-6.
- 6) Blade J, Perales M, Rosinol L, et al. Thalidomide in multiple myeloma: lack of response of soft-tissue plasmacytomas. *Br J Haematol* 2001;113:422-4.
- 7) Damaj G, Mohty M, Vey N, et al. Feature of extramedullary and extraosseous multiple myeloma: a report of 19 patients from a single center. *Eur J Haematol* 2004;73:402-6.
- 8) Dimopoulos MA, Zervas K, Kouvatsas G, et al. Thalidomide and dexamethasone combination for refractory multiple myeloma. *Ann Oncol* 2001;2:991-5.
- 9) Cavo M, Zamagni E, Tosi P, et al. Superiority of thalidomide and dexamethasone over vincristine-doxorubicin dexamethasone (VAD) as primary therapy in preparation for autologous transplantation for multiple myeloma. *Blood* 2005;106:35-9.
- 10) Biagi JJ, Mileskin L, Grigg AP, Westerman DW, Prince HM. Efficacy of thalidomide therapy for extramedullary relapse of myeloma following allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001;28:1145-50.