

다발성골수종 환자인 일차 치료제로서 텔리도마이드 병합요법의 임상적 효능

NVHSK Group; ¹화순전남대학교병원 혈액종양내과, ²경북대학교병원 혈액종양내과,
³부산대학교병원 혈액종양내과

정성훈¹ · 이제중¹ · 손상균² · 신호진³ · 양덕환¹ · 김여경¹ · 김상기¹
백진호² · 김동환² · 김종광² · 정주섭³ · 조군제³ · 김형준¹

Clinical Efficacy of Thalidomide Containing Regimens as a Primary Therapy in Patients with Multiple Myeloma

Seong-Hoon Jeong, M.D.¹, Je-Jung Lee, M.D.¹, Sang-Kyun Sohn, M.D.², Ho-Jin Shin, M.D.³, Deok-Hwan Yang, M.D.¹, Yeo-Kyeoung Kim, M.D.¹, Sang-Ki Kim, D.V.M.¹, Jin-Ho Baek, M.D.², Dong-Hwan Kim, M.D.², Jong-Gwang Kim, M.D.², Joo-Sep Chung, M.D.³, Goon-Jae Cho, M.D.³ and Hyeoung-Joon Kim, M.D.¹

NUHNSK Group; ¹Department of Hematology-Oncology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Jeonnam,

²Department of Hematology-Oncology, Kyungpook National University Hospital, Daegu,

³Department of Hematology-Oncology, Pusan National University Hospital, Busan, Korea

Background: The aim of this study was to assess the efficacy and toxicity of thalidomide-containing regimens as the first-line therapy for patients with multiple myeloma.

Methods: A total of 60 patients were initially treated with thalidomide-containing regimens at three institutions. Thalidomide was given with two different regimens: the TD regimen (thalidomide and dexamethasone) and the TCD regimen (thalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone). Autologous peripheral blood stem cells (PBSC) were collected after mobilizing with G-CSF with or without cyclophosphamide.

Results: Of all the patients, 56 patients (TD regimen: 12 patients, TCD regimen: 44 patients) who received at least 4 cycles or more were evaluated for response and toxicity. The median age of the patients was 65.5 years (age range: 39~80 years). The overall response rate for the thalidomide-containing regimens was 85.5%. There were 3 (25%) complete responses and 6 (50%) partial responses for the TD regimen and there were 17 (38.6%) complete responses and 21 (47.7%) partial responses for the TCD regimen, respectively. The toxicity, according to the NCI-CTC (grade 3/4) included neutropenia in 7 patients (12.5%), thrombocytopenia in 4 patients (7.1%), infection in 6 patients (10.7%) and neuropathy in 10 patients (17.8%). In addition, there were 2 patients (3.6%) with thrombosis. Thirteen patients, who achieved more than a partial response to the thalidomide-containing regimen, proceeded to PBSC collection and the median number of CD34⁺ cells collected was 3.8×10⁶/kg.

접수 : 2006년 1월 3일, 수정 : 2006년 4월 21일

승인 : 2006년 5월 30일

교신저자 : 이제중, 전남 화순군 화순읍 일심리 160번지

(우) 519-809, 화순전남대학교병원 혈액종양클리닉

Tel: 061-379-7638, Fax: 061-379-7628

E-mail: drjejung@chonnam.ac.kr

본 연구는 과학기술부 21세기 프론티어연구개발사업인

세포응용연구사업단(과제관리번호: SC3290) 및 산업자원부

지방기술혁신사업(과제관리번호: RTI05-01-01)의 연

구비 지원(과제관리번호: SC3290)에 의해 수행되었음.

Correspondence to : Je-Jung Lee, M.D., Ph.D.

Department of Hematology-Oncology, Chonnam National University Hwasun Hospital

160 Ilshim-ri, Hwasun, Jeonnam 519-809, Korea

Tel: +82-61-379-7638, Fax: +82-61-379-7628

E-mail: drjejung@chonnam.ac.kr

Conclusion: Thalidomide-based combination chemotherapy is a safe, well tolerated and effective regimen for patients with newly diagnosed multiple myeloma, and it showed a high response rates, relatively low toxicity and sufficient collection of PBSCs. (*Korean J Hematol* 2006;41:83-91.)

Key Words: Thalidomide, Multiple myeloma, Primary therapy

서 론

다발성골수종은 골수에서 형질세포의 악성증식에 의해 단일클론성 단백질을 분비하는 혈액종양 질환으로, 신부전, 빈혈, 감염, 신경학적 증상과 고칼슘혈증 등의 다양한 임상 증상을 보인다.^{1,2)} 다발성골수종은 여전히 치료가 어려운 질환으로 간주되고 있지만, 과거 50여년 동안 치료 분야에서 눈부신 발전으로 인하여 1960년대에 중앙 생존기간이 3.5~11.5개월이었던 것이 근래에 여러 효과적인 치료법 등의 등장으로 인하여 중앙 생존기간이 약 4년 정도로 급격한 향상을 가져왔다. 특히 50여년 전에 경구용 melphalan이 다발성골수종의 치료에 처음으로 사용된 이후로, melphalan과 prednisolone을 조합한 MP 요법이 장기간 표준요법으로 사용되어 왔으며, 그 반응률은 40~60%를 보였으나 완전반응을 보이는 환자는 매우 드물었으며, 또한 중앙 생존기간은 24~30개월 정도를 보였다.³⁾ 이후 조혈모세포이식술의 발달로 인하여 조혈모세포에 손상이 적으면서 더욱 효과적인 VAD 요법(vincristine, doxorubicin, dexamethasone)이 일차치료의 표준요법으로 널리 이용되어 왔으며, 그 반응률은 55~66%를 보였으나, 치료에 따른 심각한 독성이 발생할 수 있어서, 치료 독성이 낮으면서 보다 높은 치료 효과를 보일 수 있는 새로운 치료법이 요구되었다.^{4,5)}

Thalidomide는 Singhal 등⁶⁾이 불응성 다발성골수종에 단독요법으로 사용하여서 30%의 높은 반응률을 보고한 이래로 많은 임상 연구가 진행되었고, dexamethasone과 병합 요법으로 투여하였을 때 그 반응률을 50~55%까지 높임으로써 다발성골수종의 치료 제제로서 급격히 확산된 약제이다.^{7,8)} 이러한 치료 성적을 바탕으로 점차적으로 새로 진단된 다발성골수종 환자에 대해서도 그 치료 성적이 보고되기 시작하였는데, ECOG (eastern cooperative oncology group)에서 시행되었던 무작위 임상연구에 의하면 thalidomide/dexamethasone (TD) 병합요법의 경우 그 반응률이 69%을

보여 dexamethasone 단독 요법의 51%에 비하여 유의하게 높은 치료 성적을 보고하였다.⁹⁾ 또한, Cavo 등¹⁰⁾은 TD 요법과 VAD 요법을 후향적으로 비교 분석하였을 때, TD 요법의 경우 그 치료 반응률이 76%를 보여서 VAD 요법의 52%에 비하여 유의하게 높은 치료 성적을 보여서, 새로 진단된 다발성골수종 환자에서 일차요법으로서 thalidomide를 포함한 병합요법이 VAD 요법을 대체할 수 있는 새로운 표준요법이 될 것이라고 제시하였다. 그러나, thalidomide를 장기간 지속적으로 투여하는 경우 치료 관련 합병증으로 심부 정맥 혈전증이나 말초 신경병증 등과 같은 합병증이 동반될 수 있다는 제한점이 있는데, 근래에 thalidomide를 고용량으로 단기간 사용하여서 이러한 합병증을 줄이고, 또한 다른 항암제와 병용 투여함으로써 치료 효과를 더욱 증진시키고자 하는 연구들이 계속되고 있다.^{11,12)}

본 연구에서는 새로 진단된 다발성골수종 환자를 대상으로 thalidomide를 포함한 복합 항암요법을 시행하여서 그 임상적인 유효성과 안전성을 평가하고, 또한 자가 조혈모세포 채집에 미치는 영향을 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2003년 6월부터 2005년 12월까지 전남대학교병원 및 화순전남대학교병원, 경북대학교병원 및 부산대학교병원에서 새로 진단된 다발성골수종으로 TD 요법 또는 thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone (TCD) 요법이 일차치료로 시행되었던 60명을 대상으로 하였다.

대상 환자의 선정 기준은 측정 가능한 병변(혈청 M-단백 $\geq 1\text{g/dL}$ 또는 요 M-단백 $\geq 400\text{mg/일}$)을 가진 환자를 대상으로 하였으며, ECOG 신체 활동지수가 3점 이상, 정맥 혈전증의 병력이 있는 경우, 활동성 감염이 있는 경우, 임산부, 심한 간기능 장애(AST 또는 ALT \geq 정상상한치의 5배), 또는 활동성 위궤양 및 십이지

장궤양 등을 보이는 환자는 대상군에서 배제하였다

2. Thalidomide를 포함한 복합 항암요법

TD 요법은 thalidomide (200mg)를 매일 취침 전에 경구 투여하고, dexamethasone ($20\text{mg}/\text{m}^2$)을 홀수 달은 3차례(D1~4, D9~12, D17~20)를 정주하고 짹수 달은 1차례(D1~4) 정주하였다. TCD 요법은 thalidomide (400 mg)를 두 차례씩(D1~5, D15~19) 취침 전에 경구 투여하거나 50mg를 매일 취침 전에 복용하고, cyclophosphamide ($150\text{mg}/\text{m}^2$)을 D1~4에 경구 투여하였으며, dexamethasone ($20\text{mg}/\text{m}^2$)을 두 차례씩(D1~5, D15~19) 정주하였다. TD 요법과 TCD 요법은 각 주기마다 28일 간격을 유지하였고, 매 주기마다 치료에 대한 반응, 독성 및 부작용 등을 평가하였다. Thalidomide를 매일 복용하는 환자의 경우 심부 정맥 혈전증을 예방하기 위하여 warfarin (2~5mg/day)이나 저용량 aspirin (100mg/day)을 투여하였고, dexamethasone을 투여하는 동안에는 *Pneumocystis carinii* pneumonia를 예방하기 위하여 trimethoprim-sulfamethoxazole (4T/day)을 투여하였다.¹³⁾

3. 자가 말초혈액 조혈모세포 가동화 및 채집

TD 요법 또는 TCD 요법을 4주기 투여한 후 부분반응 이상을 보인 환자에서는 cyclophosphamide ($3\text{g}/\text{m}^2$)와 G-CSF ($10\text{\mu g/kg}/\text{일}$) 병합요법 또는 G-CSF 단독요법($10\text{\mu g/kg}/\text{일}$)으로 조혈모세포를 가동화시킨 후 Fenwal CS-3000 plus 혈액성분채집기를 이용하여 단핵구 $6 \times 10^8/\text{kg}$ 이상, CD34⁺ 세포 $6 \times 10^6/\text{kg}$ 이상을 목표로 대용량(15~20L) 백혈구분리반출법을 시행하였으며, 각 시술당 150~200mL의 단핵구를 채집하여 재주입 전까지 냉동 보관하였다.

4. 치료에 대한 반응 및 독성의 평가

치료 효과에 대한 반응의 평가는 EBMT (european group for blood and marrow transplant) 기준¹⁴⁾에 따라 완전반응(complete response)은 골수 천자에서 형질세포가 5% 미만이고, 전기영동과 면역고정법(immuno-fixation)에서 M-단백이 검출되지 않거나 전기영동에서는 검출되지 않으나 면역고정법에서 검출되는 경우(near complete response)를 포함하여 정의하였고, 부분반응(partial response)은 혈청 M-단백이 50% 이상 감소한 경우, 최소반응(minimal response)은 혈청 M-단백이 25~49% 감소한 경우, 불변(no change)은 25% 이하로 감소한 경우, 진행성질환(progressive disease)은 25%

이상 혈청 M-단백이 증가하거나 새로운 병변 또는 고칼슘혈증이 발생한 경우로 정의하였다. 또한, 치료에 대한 독성 평가는 National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) (version 2.0)에 따라 다음 주기 투여 직전에 시행하였다.

5. 통계 분석

전체 생존기간(overall survival, OS)은 치료 시작일로부터 사망일 또는 마지막 추적 관찰일까지로 정의하였으며, 무진행 생존기간(progression free survival, PFS)은 치료 시작일로부터 질환의 진행일 또는 질환으로 인한 사망일까지로 정의하였다.

통계 분석은 SPSS 12.0 (SPSS for windows, Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하여 시행하였다. 치료에 대한 반응률의 분석은 비연속 변수의 비교는 Fisher's exact 검사로 검증하였고, 연속변수는 t 검사로 검증하였으며, 생존 곡선은 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 분석하였으며, long-rank test로 비교 분석하였다. P 값이 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

2003년 8월부터 2005년 12월까지 총 60예의 환자에서 일차 치료로 thalidomide를 포함한 병합요법이 시행되었으며, 이 중 4주기 이상 투여되었던 56예(TD 요법군: 12예, TCD 요법군: 44예)를 대상으로 그 치료 반응과 독성을 평가하였다. 제외된 4예의 환자 중, 1예는 1주기 투여 후 환자의 임의적 중단으로 경과관찰이 이루어지지 못하였으며, 2예는 현재 1주기 후 2주기 진행 중이며, 1예는 1주기 투여 후 타 병원 전원되어 치료방침이 전환되었다.

대상 환자의 중앙연령은 65.5세(범위, 38~80세)였고, 남자가 32예(57.1%), 여자가 24예(42.9%)였다. 면역고정법에 의한 M-단백의 분류에서 IgG 형이 34예(60.7%)로 가장 많았고, IgA 형이 15예(26.8%), IgM 형이 5예(8.9%), 경쇄(light chain) 형이 2예(3.6%)를 차지하였다.

본 연구가 시행되었던 초기에는 12예의 환자에서 TD 요법이 투여되었고, 그 후에는 TCD 요법이 투여되었다. 44예의 TCD 요법 환자에서 초기 3예의 환자를 cyclophosphamide $250\text{mg}/\text{m}^2$ (5일간)을 투여하였으나 혈액학적 독성에 의해 이후에 $150\text{mg}/\text{m}^2$ (4일간)으로

Table 1. Characteristics of patients

Patients characteristics	Total (n=56)	TD regimen (n=12)	TCD regimen (n=44)	P
Age, median (range) (year)	65.5 (38~80)	68.5 (39~73)	63 (38~80)	.280
Sex				
Male	32 (57.1%)	4 (33.3%)	28 (63.6%)	.099
Female	24 (42.9%)	8 (66.7%)	16 (36.4%)	
ISS stage				
I	17 (30.4%)	1 (8.3%)	16 (36.4%)	
II	22 (39.3%)	7 (58.3%)	15 (34.1%)	.143
III	17 (30.4%)	4 (33.3%)	13 (29.5%)	
Immunoglobulin chain type				
IgG	34 (60.7%)	9 (75.0%)	25 (56.8%)	
IgA	15 (26.8%)	2 (16.7%)	13 (29.5%)	.648
IgM	5 (8.9%)	0 (0%)	4 (9.1%)	
Light chain only	2 (3.6%)	1 (8.3%)	2 (4.5%)	
Serum albumin <3.5g/dL	34 (60.7%)	2 (16.7%)	24 (54.5%)	.084
β 2-microglobulin \geq 5.5mg/L	17 (30.4%)	4 (33.3%)	13 (29.5%)	.363
Serum creatinine >2.0mg/dL	10 (17.9%)	3 (25.0%)	6 (13.6%)	.429

Abbreviations: TD, thalidomide+dexamethasone; TCD, thalidomide+cyclophosphamide+dexamethasone; ISS, international staging system.¹⁵⁾

감량 투여하였다. 또한, TCD요법에서 thalidomide 투여 시 23예의 환자에 저용량의 thalidomide 50mg을 매일 복용하였다. 대상 환자의 특성상 치료군에 따른 유의한 차이는 없었다(Table 1).

2. 치료에 대한 반응

치료에 대한 반응의 최종 평가는 4주기 치료가 종료된 시점에서 시행되었으며, TD 요법 또는 TCD 요법이 시행되었던 총 56명 환자의 전체 반응률(overall response rate)은 85.5%를 보였다. TD 요법을 시행받은 12 예의 환자 중에서 완전반응 3예(25%), 부분반응 6예(50%), 최소반응 1예(8.3%), 불변 2예(16.7%)를 보여서 치료에 대한 반응률은 75%를 보였으며, TCD 요법을 시행받은 44예의 환자 중에서 완전반응 17예(38.6%), 부분반응 21예(47.7%), 최소반응 3예(6.8%), 진행성질환 2예(4.5%)를 보여서, TCD 요법의 치료에 대한 반응률은 88.4%를 보였다(Table 2).

3. 자가 말초혈액 조혈모세포 채집 및 이식

조혈모세포의 채집은 부분반응 이상을 보인 47예의 환자 중 21예에서 시행되었으며, 환자당 3회(범위, 2~

Table 2. Response after thalidomide-containing combination chemotherapy

	Total (n=56)	TD regimen (n=12)	TCD regimen (n=44)
CR	22 (39.3%)	3 (25.0%)	17 (38.6%)
PR	25 (44.6%)	6 (50.0%)	21 (47.7%)
MR	4 (7.1%)	1 (8.3%)	3 (6.8%)
NC	2 (3.6%)	2 (16.7%)	0 (0%)
PD	2 (3.6%)	0 (0%)	2 (4.5%)
NM	1 (1.8%)	0 (0%)	1 (2.3%)

Abbreviations: CR, complete response; PR, partial response; MR, minimal response; NC, no change; PD, progressive disease.

4회)의 백혈구분리반출법이 시행되었다. 환자당 채집한 단핵구치는 $7.9 \times 10^8/\text{kg}$ (범위, $3.9 \sim 13.9 \times 10^8/\text{kg}$), CD34 양성 세포는 $3.8 \times 10^6/\text{kg}$ (범위, $0.6 \sim 18.5 \times 10^6/\text{kg}$)를 보였으며, 자가 조혈모세포의 채집에 실패하였던 환자는 없었다. 자가 말초혈액조혈모세포이식술은 16예에서 시행되었다. 조혈모세포이식술을 시행

하지 못한 5예 중 2예는 경제적 이유 및 1예는 전신상태악화로 시행하지 못하였으며, 2예는 현재 말초혈액조혈모세포이식술을 시행할 계획이다.

4. 생존 분석

환자의 전체생존(OS) 기간은 중앙기간 9.9개월(범위, 3.0~30.0개월)을 추적하였을 때 평균 23.0 ± 2.0 개월을 보였으며, 1년 OS는 $81.2 \pm 6.7\%$ 를 보였다(Fig. 1). 무진행생존(PFS) 기간은 중앙기간 8.8개월(범위, 3.0~21.4개월)을 추적하였을 때 평균 17.0 ± 3.0 개월을 보였으며, 1년 PFS는 $60.3 \pm 8.8\%$ 를 보였다(Fig. 1). 치료 요법에 따른 1년 OS를 비교하였을 때 TD 요법 $83.3 \pm 10.7\%$, TCD 요법 $82.1 \pm 7.9\%$ 로 양 군 간에 차이는 없었으며($P=0.82$), 1년 PFS는 TD 요법 $50.0 \pm 14.4\%$, TCD

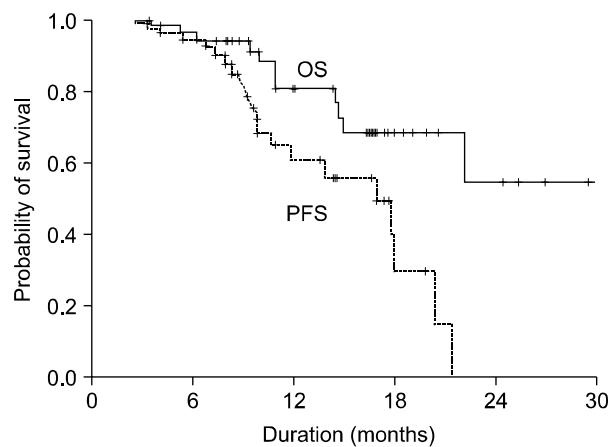


Fig. 1. Overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of 56 multiple myeloma patients treated with thalidomide-containing regimens as a primary therapy.

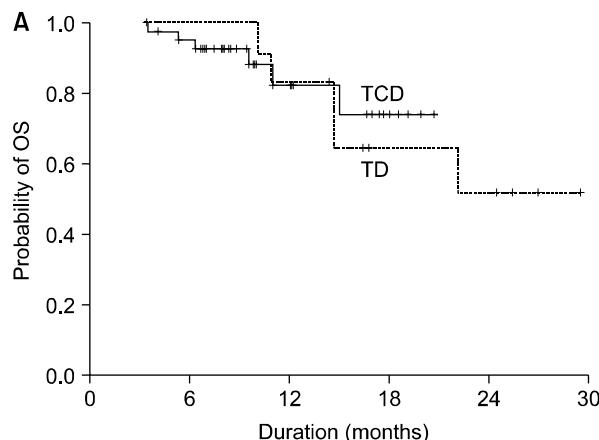


Fig. 2. OS (A) and PFS (B) of 56 multiple myeloma patients, according to thalidomide-containing regimens as a primary therapy (OS: $P=0.82$; PFS: $P=0.27$).

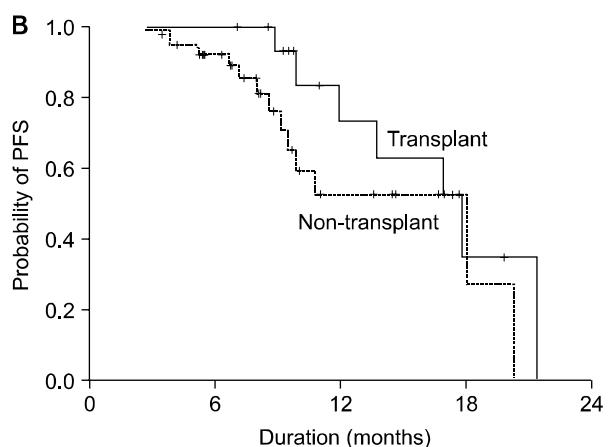


Fig. 3. OS (A) and PFS (B) of 56 multiple myeloma patients, according to the undergoing autologous transplantation (OS: $P=0.27$; PFS: $P=0.18$).

요법 $68.6 \pm 10.0\%$ 로 양 군 간에 차이는 없었다($P=0.27$) (Fig. 2). 이식 시행 여부에 따른 생존율을 분석하였을 때 1년 OS은 자가이식군 $90.0 \pm 9.4\%$, 비이식군 $70.9 \pm 9.9\%$ 를 보였고($P=0.27$), 1년 PFS는 자가이식군 $73.1 \pm 13.6\%$, 비이식군 $52.7 \pm 11.4\%$ 를 보여서($P=0.18$), 이식을 시행한 환자에서 전체 생존율과 무진행 생존율이 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

5. 치료에 대한 독성 평가

치료에 대한 평가가 가능하였던 56명의 환자에서 매주기마다 NCI-CTC 기준에 따라서 독성이 평가되었으며, 총 212주기가 평가되었다. NCI-CTC 기준 3도 이상의 혈액학적 독성으로는 TD 요법의 경우 호중구감소증과 혈소판감소증이 각각 1예(8.3%)를 보였으며, TCD 요법의 경우 호중구감소증이 6예(13.6%)와 혈소판감소증이 3예(6.8%)를 보였다. 비혈액학적 독성의 경우 TD 요법의 경우 신경병증이 4예(33.3%), 감염이 2예(16.6%), 변비가 1예(8.3%)를 보였으며, TCD 요법의 경우 신경병증이 6예(13.6%), 감염이 4예(9.1%), 변비가 3예(6.8%), 설사와 피부 발진이 각각 1예(2.3%)에서 발생하였다(Table 3). 또한, TD 요법이 시행되었던 1예(8.3%)에서 증상을 동반한 동성 서맥이 발생하였다.

심부 정맥 혈전증은 TD 요법과 TCD 요법에서 각각 1예씩 발생하였는데, TCD 요법 중 1예에서 좌측 대퇴정맥에 혈전증이 발생하여 혈전용해제 및 하대정맥 필터(IVC filter)를 삽입하였으며, TD 요법 중 1예에서 뇌경색이 발생하여 사망하였다.

치료관련 사망률은 총 3예(5.3%)로 TD 요법 중 뇌경색으로 사망한 1예와 TCD 요법이 시행되었던 2예에서

호중구감소증과 연관된 중증의 감염과 심한 피부 발진(toxic shock syndrome)으로 사망하였다. 특히 호중구감소증과 연관된 중증의 감염은 초기에 cyclophosphamide의 용량이 $250 \text{mg}/\text{m}^2$ (5일간)이 투여되었던 3명의 환자 중 3예 모두에서 발생하였으며, 이후에 $150 \text{mg}/\text{m}^2$ (4일간)으로 감량 투여하였을 때는 중증의 호중구감소증과 연관된 감염은 없었다.

고 찰

본 연구에서 다발성골수종의 일차치료로서 thalidomide을 포함한 복합요법을 시행하여서 85.5%의 높은 반응률을 보였으며, 특히 TCD 요법을 시행 받은 환자의 38.6%에서 전기영동과 면역고정법에서 M-단백이 검출되지 않거나 전기영동에서는 검출되지 않으나 면역고정법에서 검출되는 완전반응에 도달하였고, 47.7%에서 부분반응을 보였으며, 치료에 대한 순응률도 양호하였다. 그러나, 초기 치료로 사용되었던 TD 요법의 경우 대상 환자의 수가 적어서 반응률의 평가에 의의를 두기는 어렵겠으며, 또한 임상적으로 상당수의 환자에서 치료에 이용되는 dexamethasone에 대한 순응도가 저하되는 문제점을 보였다. Thalidomide을 일차요법으로 이용하였던 국외 연구에서는 보고마다 약간 상이하지만 70% 내외의 반응률을 보고하였는데,^{9-12,16,17)} 이는 기존에 일차요법으로 이용되었던 VAD 요법의 55~65%보다 유사하거나 더 높은 반응률을 보여서,^{4,5)} 치료에 대한 심각한 독성이 발생할 수 있는 VAD 요법이 다발성골수종의 일차치료의 표준요법으로써 적절하지 못함을 시사해 주고 있다. 또한, 본 연구의 치료 결과는 국내의 환자에서도 VAD 요법보다는 thalidomide를 포함한 요법이 일차치료제로서 적합함을 보여주고 있지만 명확한 결론을 내리기 위해서는 전향적인 무작위 비교임상연구가 시행되어야 할 것이다.

Thalidomide는 1950년대에 진정제로 사용되었다가 기형이 보고되면서 의약 시장으로부터 철수되었으나, 1964년에 나병결절 홍반(erythema nodosum leprosum)에 유효성이 밝혀졌고, 1979년에는 Behcet's 질환, 1988년에는 동종 조혈모세포이식 후에 합병되는 만성 이식편대숙주반응, 1980년대에는 HIV 감염과 연관된 구강 궤양이나 소모 증후군 등에 유용하다는 보고 등이 계속되어 임상에 재등장하게 되었다.¹⁸⁾

Thalidomide의 항암 효과에 대한 연구로는 1960년대 초에 thalidomide의 항종양 활동성에 대한 연구가 몇몇 연구자에 의해 시행되었으나 긍정적인 소견을 보이지

Table 3. Adverse events following thalidomide-containing regimens by more than grade III

	TD regimen (n=12)	TCD regimen (n=44)
Neutropenia	1 (8.3%)	6 (13.6%)
Thrombocytopenia	1 (8.3%)	3 (6.8%)
Infection	2 (16.6%)	4 (9.1%)
Neuropathy	4 (33.3%)	6 (13.6%)
Constipation	1 (8.3%)	3 (6.8%)
Deep vein thrombosis	1 (8.3%)	1 (2.3%)
Skin rash	0 (0%)	1 (2.3%)

못했다. 그러나, 1990년대 들어서면서 thalidomide의 신생혈관생성 억제 작용 및 항종양 고사 작용의 특성이 연구되었고, 1999년에 Singhal 등⁶⁾이 불응성 다발성 골수종 환자를 대상으로 thalidomide를 단독으로 사용하여 30%라는 높은 반응률을 보고한 이래로, dexamethasone과 복합하여 투여하였을 때 상승작용을 보였으며, 근래에는 melphalan이나 cyclophosphamide와 같은 알킬화제나 다른 항암제와 복합하여 투여함으로써 치료 효과를 높이려는 보고가 계속되고 있다.^{7,9,11,12,19)}

Thalidomide의 항종양 기전으로는 신생혈관 생성 억제, Caspase 8의 활성화로 인한 골수종세포의 고사, 세포주기의 G1기 동안 성장의 억제, 면역조절효과(CD3+T-세포의 증식, interferon-γ와 interleukin-2의 분비, 자연살해세포의 증식) 등으로 알려져 있다.^{1,20)}

Thalidomide의 부작용으로는 진정, 피로, 변비와 발진 등이 흔히 발생하는데, 이러한 증상은 약제를 감량하면 대부분 호전되며, 이외에도 부종, 서맥, 호중구 감소증, 발기부전, 갑상선기능저하증 등이 있다.^{1,21)} 약물을 장기간 복용하는 경우 말초신경병증이 흔히 동반되어 치료하는 데 어려움을 겪기도 하는데, 이로 인하여 종종 약제를 감량하거나 심지어 중단하게 되는 원인이 되기도 한다. 그러나, Thalidomide의 가장 심각한 부작용으로는 심부정맥혈전증으로 단독으로 사용한 경우에 1~3% 정도를 보이지만, dexamethasone과 복합하여 투여한 경우 10~15% 정도까지 발생률이 증가하며, 다른 항암제(특히, doxorubicin)와 같이 투여한 경우 25% 정도까지 높게 보고되기도 한다.²²⁻²⁴⁾ 근래에 thalidomide를 고용량으로 단기간 사용하여서 심부정맥혈전증을 2% 정도까지 낮출 수 있다는 보고가 있었다.¹¹⁾ 이러한 합병증을 예방하기 위하여 warfarin, 저분자량 heparin 또는 저용량 aspirin 등을 투여하지만, 그 예방 효과에 대해서는 보고마다 다르나, 일반적으로 예방적인 치료를 시행하는 경향이다. 본 연구에서도 warfarin이나 저용량 aspirin을 예방적인 목적으로 투여하였는데, 전체 환자 중 2예(3.6%)에서 심부정맥혈전증이 발생하였으며, 이 중 1예에서 뇌경색이 발생하여 사망하였다. 국내 환자의 경우 이러한 예방요법에 의해서 심부정맥 혈전증의 발생률은 낮출 수 있지만, 치명적인 합병증이 동반될 수 있다는 점을 보여주고 있다. 또한, thalidomide를 고용량으로 단기간 사용하여서 심부정맥혈전증의 발생률을 2% 정도로 매우 낮출 수 있다는 보고가 있었는데, 본 연구에서도 TCD 요법을 시행한 경우 2.3%로 매우 낮은 소견을 보여서, thalidomide를 고용량으로 단기간 사용하는 방법이 심부정맥

혈전증의 병발을 낮출 수 있는 유용한 방법 중의 하나임을 제시하고 있다.

Thalidomide를 일차요법으로 사용하는 데 있어서 고려사항 중의 하나가 조혈모세포 채집에 영향을 미치는지의 여부이다. 기존에 일차치료제로 VAD 요법이 널리 이용되었는데, 이는 조혈모세포에 대한 독성이 없으면서 단기간 내에 치료 효과를 나타냄으로써, 추후에 자가이식을 수행할 수 있을 정도의 충분한 용량의 조혈모세포 채집이 가능하기 때문이다.¹⁰⁾ Thalidomide가 골수 기질 세포의 부착 분자(adhesion molecule)들의 조정을 통해서 조혈모세포 채집에 부정적인 영향을 미칠 수 있을 것이라는 초기 우려와는 달리, 환자의 83%에서 이중 자가이식을 안전하게 시행할 수 있는 $4 \times 10^6/\text{kg}$ 이상의 CD34 양성 세포를 채집할 수 있음이 보고되었다.^{10,25)} 본 연구에서도 환자당 채집한 단핵구의 중앙치가 $7.9 \times 10^8/\text{kg}$, CD34 양성 세포의 중앙치가 $3.8 \times 10^6/\text{kg}$ 을 보여서 thalidomide를 일차치료로 사용한 경우 자가 조혈모세포의 채집에 부정적인 영향이 없음을 보여주고 있다.

결론적으로 새로 진단된 다발성 골수종 환자에서 일차치료로서 thalidomide를 포함한 복합항암요법은 비교적 높은 반응률과 낮은 치료독성을 보였고, 자가 조혈모세포 채집에 영향을 미치지 않아서 일차 치료제로서 매우 유용할 것으로 생각되지만, 소수의 환자에서는 여전히 혈전증과 같은 심각한 부작용이 동반될 수 있는 단점을 보였다. 따라서, 기존에 흔히 이용되는 VAD 요법의 대체 치료제로서 thalidomide를 포함한 요법이 일차치료제의 표준요법으로서 확립되기 위해서는 향후 무작위 비교 임상 연구에 의한 장기 생존율에 대한 연구 결과가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

요약

배경: 본 연구에서는 새로이 진단된 다발성골수종 환자를 대상으로 thalidomide를 포함한 복합 항암요법을 시행하여서 그 임상적인 유효성과 안전성, 또한 말초혈액 조혈모세포 채집에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법: 새로 진단된 다발성골수종 환자에 TD 요법(thalidomide와 dexamethasone) 또는 TCD 요법(thalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone)을 투여한 후 치료에 대한 반응을 평가하였으며, G-CSF±cyclophosphamide로 조혈모세포를 가동화시킨 후 말초혈액 조혈모세포를 채집하였다.

결과: 2003년 6월부터 2005년 12월까지 새로 진단된 다발성골수종 환자 60예를 대상으로 상기 요법이 투여되었으며, 이 중 4주기 이상 투여되어서 평가 가능한 56예를 대상으로 치료에 대한 반응과 독성을 분석하였다. 중앙연령은 65.5세(범위: 39~80세)였다. 치료에 대한 전체반응률은 85.5%를 보였고, TD 요법을 시행 받은 12예의 환자 중에서 완전반응은 3예(25%), 부분반응은 6예(50%)를 보였으며, TCD 요법을 시행 받은 44예의 환자 중에서 완전반응은 17예(38.6%), 부분반응은 21예(47.7%)를 보였다. NCI-CTC 기준 3도 이상 치료 독성은 호중구감소증 7예(12.5%), 혈소판감소증 4예(7.1%), 감염 6예(10.7%), 신경병증 10예(17.8%)가 발생하였고, 또한 혈전증이 2예(3.6%)에서 발생하였다. 부분반응 이상을 보인 환자 중 13예에서 자가 조혈모세포를 채집하였으며, 채집한 CD34 양성 세포의 중앙치는 $3.8 \times 10^6/\text{kg}$ 을 보였다.

결론: 새로 진단된 다발성 골수종 환자에서 일차약제로 thalidomide를 포함한 복합항암요법은 비교적 높은 반응율과 낮은 치료독성을 보였고, 이후 자가 조혈모세포 채집도 용이하게 시행할 수 있어서, 일차 치료제로서 매우 유용한 요법으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351:1860-73.
- 2) Sirohi B, Powles R. Multiple myeloma. *Lancet* 2004; 363:875-87.
- 3) Galton DA, Peto R. A progress report on the Medical Research Council's therapeutic trial in myelomatosis. *Br J Haematol* 1968;15:319-20.
- 4) Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 1999;93:55-65.
- 5) Samson D, Gaminara E, Newland A, et al. Infusion of vincristine and doxorubicin with oral dexamethasone as first-line therapy for multiple myeloma. *Lancet* 1989;2:882-5.
- 6) Singhal S, Mehta J, Desikan R, et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 1999;341:1565-71.
- 7) Palumbo A, Giaccone L, Bertola A, et al. Low-dose thalidomide plus dexamethasone is an effective salvage therapy for advanced myeloma. *Haematologica* 2001;86:399-403.
- 8) Tosi P, Zamagni E, Cellini C, et al. Salvage therapy with thalidomide in patients with advanced relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 2002; 87:408-14.
- 9) Rajkumar SV, Kyle RA. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1371-82.
- 10) 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.
- 11) Dimopoulos MA, Hamilos G, Zomas A, et al. Pulsed cyclophosphamide, thalidomide and dexamethasone: an oral regimen for previously treated patients with multiple myeloma. *Hematol J* 2004;5:112-7.
- 12) Palumbo A, Bertola A, Musto P, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide for newly diagnosed patients with myeloma. *Cancer* 2005;104: 1428-33.
- 13) Oken MM, Pomeroy C, Weisdorf D, Bennett JM. Prophylactic antibiotics for the prevention of early infection in multiple myeloma. *Am J Med* 1996; 100:624-8.
- 14) Blade J, Samson D, Reece D, et al. Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant. *Br J Haematol* 1998;102:1115-23.
- 15) Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2005;23:3412-20.
- 16) Rajkumar SV, Hayman S, Gertz MA, et al. Combination therapy with thalidomide plus dexamethasone for newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:4319-23.
- 17) Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003;21:16-9.
- 18) Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clin Proc* 2004;79:899-903.
- 19) Garcia-Sanz R, Gonzalez-Porras JR, Hernandez JM, et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. *Leukemia* 2004;18:856-63.
- 20) Bruno B, Rotta M, Giaccone L, et al. New drugs for treatment of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2004; 430-42.
- 21) Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003;1:194-205.

-
- 22) Dimopoulos MA, Anagnostopoulos A, Weber D. Treatment of plasma cell dyscrasias with thalidomide and its derivatives. *J Clin Oncol* 2003;21:4444-54.
 - 23) Zangari M, Siegel E, Barlogie B, et al. Thrombogenic activity of doxorubicin in myeloma patients receiving thalidomide: implications for therapy. *Blood* 2002; 100:1168-71.
 - 24) Osman K, Comenzo R, Rajkumar SV. Deep venous thrombosis and thalidomide therapy for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2001;344:1951-2.
 - 25) Tricot G, Jagannath S, Vesole D, et al. Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995;85:588-96.
-