



## What's new?

## 골수형성이상증후군 환자의 레날리도마이드 치료

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실 중앙혈액내과

김성용

## Lenalidomide for the Treatment of Myelodysplastic Syndrome

Sung-Yong Kim

*Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea*

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a disease affecting clinically and cytogenetically diverse groups of patients. Consequently, MDS patients differ in their response to the individual agents used to treat their disease. Lenalidomide, which has been covered by the national health insurance system of Korea since 2019, is used to relieve transfusion-dependent anemia and has been shown to achieve a genetic response in MDS patients, especially those carrying the del(5q) mutation. Although the mechanism of action of lenalidomide is not yet clear, it may block malignant cell proliferation directly by inhibiting haplodeficient phosphatase, but also act indirectly by killing malignant cells through an immunomodulatory effect. In clinical studies, low-risk patients with the del(5q) mutation who were treated with lenalidomide had a hematologic response rate of 55–60% and a median survival of 2–2.5 years. The genetic response rate was 50–73%, and the complete genetic response rate 30–45%. However, in high-risk patients, the response rate was low (20–30%). These results demonstrate the potential utility of lenalidomide as a first-line drug for transfusion-dependent, del(5q), low-risk patients in Korea. (Korean J Med 2020;95:74-77)

**Keywords:** Lenalidomide; Myelodysplastic syndromes; Therapeutics

## 서 론

골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)은 유전학적, 임상적으로 다양한 환자 그룹으로 구성되어 있는 질환군으로 장기간 병의 진화 및 수혈 요구량 없는 무증상 환자에

서부터 수개월 내 질병 악화로 급성 골수백혈병으로 전환되어 사망에 이르게 되는 넓은 임상 범위를 보이고 있다[1].

완치를 목표로 하는 치료법은 동종조혈모세포이식이 유일하지만 치료 관련 중증 합병증 때문에 모든 환자에 적용할 수는 없으며, 완치 목적이 아닌 혈구수치 향상, 백혈병으로

Received: 2020. 2. 28

Accepted: 2020. 3. 3

Correspondence to Sung-Yong Kim, M.D., Ph.D.

Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7539, Fax: +82-2-2030-7749, E-mail: sykim@kuh.ac.kr

Copyright © 2020 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 진화 억제, 생존 기간 향상을 목표로 하는 저메틸화약제(hypomethylating agent), 면역억제치료(immunosuppressive therapy), 적혈구형성촉진제(erythropoiesis-stimulating agent), 레날리도마이드(lenalidomide) 등이 사용되고 있다. 하지만 다양한 환자 그룹으로 이루어진 질환이기 때문에 약제에 일관된 반응을 기대하기는 어렵다[2].

현재 국내에서 보습급여가 되고 있는 MDS의 치료는 동종조혈모세포이식, 저메틸화약제, 면역억제치료, 적혈구형성촉진제 그리고 레날리도마이드가 있다. 위험도에 따라 크게 고위험군(high and intermediate-2 risk)과 저위험군(low and intermediate-2 risk)으로 구분할 때 고위험군은 이식을 우선으로 선택하되 이식이 불가능한 경우 저메틸화약제를 사용한다. 저위험군의 경우 빈혈과 erythropoietin이 500 IU/L 이하이면 적혈구형성촉진제를 투여하며, 그 외의 혈구 감소에는 면역억제치료 또는 저메틸화약제를 투여할 수 있다. 2019년 5월부터는 수혈의존빈혈을 동반한 del(5q) 저위험군(International Prognostic Scoring System [IPSS] low 또는 intermediate-1) MDS 환자에서 레날리도마이드가 보습급여 항목으로 승인되었다.

MDS에서 del(5q)을 보이는 질환은 특이한 아형으로 여자 환자가 많고, 큰적혈구빈혈(macrocytic anemia)을 보이고 혈소판은 정상 또는 증가되며, 경도의 백혈구 감소를 보이는 것이 특징이다[3-5]. 저위험군에 속하는 환자가 대부분이며 예후는 양호하다[3,6]. Del(5q) 환자는 면역조절약제(immunomodulatory drug)인 레날리도마이드는 빈혈 개선 효과가 탁월함이 증명되었다.

## 본 론

### 레날리도마이드의 작용기전

레날리도마이드의 기전이 명확하게 밝혀지지 않았지만, 현재로서는 직접적인 MDS 세포의 사멸을 유도하는 기전과 간접적인 면역조절기능(immunomodulatory effect) 기전으로 설명하고 있다[7-10]. 레날리도마이드는 암세포에서 CDC25C phosphatase를 억제하고 이로 인해 G2와 M시기의 세포분열단계를 정지시켜 사멸을 유도한다. 특히 MDS 세포가 del(5q)인 경우, CDC25C 유전자의 반결핍(haplodeficiency)이 있기 때문에 특히 효과적이라 하였다. 또한 레날리도마이드는 유비퀴틴화(ubiquitination)를 증가시켜 CK1 $\alpha$ 와 IKZF1을 분해시킴으로써 MDS 세포의 세포자멸사를 유도한다. 이 세포자멸은 del(5q)

세포에서 더 강력하게 일어난다. 간접적인 면역 조절 효과는 다발골수종에서의 레날리도마이드의 기전과 같이 자연살해세포 활성화와 T 세포의 증식을 일으켜 암세포에 대한 세포매개 세포독성을 활성화하고, 골수 내 환경에서 염증을 감소시켜 조절 능력을 향상시켜 혈구 감소증을 완화시키는 것으로 설명하고 있다.

### 저위험군 환자의 레날리도마이드의 단독 치료 효과

MDS에 처음 임상시험을 한 MDS-001 연구에서 레날리도마이드를 10 mg/day 또는 25 mg/day 투여 시 del(5q) 저위험군 환자의 83%에서 적혈구 호전을, 75%에서는 유전학적 호전을 관찰할 수 있었고[11], 이후 연구인 MDS-003에서는 레날리도마이드 10 mg/day 투여 시 del(5q) 환자에서 적혈구 호전이 76%, 유전학적 호전이 73%의 환자에서 각각 관찰되었다[12]. 수혈의존적 환자를 대상으로 한 MDS-004 연구에서는 56%의 del(5q) 환자가 수혈 비의존적이 됨을 관찰하였다[13].

투여 약 한 달 후(4.6주)부터 혈액학적 반응이 나타나고 반응 환자의 수혈 비의존 기간이 2-2.5년간 지속되었다. 임상시험의 관찰 기간이 2-3년인 것을 고려할 때 장기간의 효과를 기대할 수 있는 결과이다. 흥미롭게도 50-75%의 del(5q) 환자에서 유전학적 반응을 보였고 30-45%의 del(5q) 환자에서 유전학적 완전반응을 보여 del(5q) 클론 세포를 사멸하는 효과가 입증되었다. 장기간의 연구에 의하면 적혈구 반응이 있는 환자는 질환 무반응 환자에 비해 악화 위험도가 86% 낮고, 사망률이 80% 낮다고 보고하였고[14], 수혈 비의존과 함께 삶의 질도 객관적으로 향상시켰다[13]. Del(5q)이 아닌 저위험군 환자에서는 레날리도마이드의 효과가 비교적 낮고 반응 기간도 짧다. MDS-001 연구에서는 del(5q)이 아닌 저위험군 환자의 57%에서 적혈구 반응, MDS-002 연구에서는 43%의 적혈구 반응 및 26%의 수혈 비의존율이 보고되었다. 반응 기간 또한 짧았는데 7.5-10개월이었고 유전학적 반응은 3-33.3%로 보고되었다[11,15].

### 레날리도마이드 병합 치료

한 연구에서 del(5q) 저위험군 환자에서 레날리도마이드와 적혈구형성촉진제를 병합 치료하여 레날리도마이드 단독 치료에 비해 적혈구 반응이 향상되는 것을 보고하였다[16].

병합 치료군에서는 적혈구반응 39% (단독 치료군, 23%), 수혈 비의존율 24% (단독 치료군, 14%)로 통계학적으로 유의미하게 향상됨을 관찰하였다[16].

저메틸화약제와의 병합요법은 고위험군을 대상으로 임상시험이 진행되었으며, 26-72%의 다양한 반응률과 5.3-44%의 다양한 완전반응률을 보고하였으나[17-19] azacitidine 단독 요법과 azacitidine과 레날리도마이드를 병합투여를 비교한 연구에서는 두 치료군의 효능에 통계적 차이가 없었다(전체 반응률, 37% vs. 45%; 완전반응률, 24% vs. 21%; 중앙 생존기간, 15개월 vs. 18개월) [20].

### 레날리도마이드 반응 예측인자

고위험 del(5q) 환자에서는 저위험 환자에 비해 반응이 낮아 20-30%의 전체 반응률을 보였고, 반응 기간도 짧았다[21]. del(5q) 외 다른 유전자 이상을 많이 가지고 있을수록 반응이 좋지 않았고, EPO 수치가 낮은 환자에서 반응이 더 좋았다[15]. 치료 도중 반응을 예측할 수 있는 인자는 혈소판 감소이다. 초기 치료 기간 동안 혈소판 감소가 심할수록 반응이 좋았다[22]. 치료 중 혈소판이 50% 이상 감소한 환자의 70%가 수혈 비의존적이 된 반면, 그렇지 않은 환자에서는 42%가 수혈 비의존적이 되었다.

### 저메틸화약제에 실패한 환자들의 레날리도마이드 치료 성적

38명의 환자를 등록한 국내 연구에 의하면 저메틸화약제에 실패한 환자의 레날리도마이드 치료에서 10.5% 환자에서 반응이 있었고, 7.9%의 환자에서 혈액학적 호전이 관찰되었다[23]. 외국의 소규모 연구들에서도 10% 미만의 반응률이 관찰되었다[24,25].

### 레날리도마이드 치료의 부작용 및 적정 용량

MDS-001 연구에 의하면 치료 환자의 65%에서 3-4등급의 호중구 감소가 있고, 53%의 환자에서 4등급의 혈소판 감소가 관찰되었다[11]. 이러한 혈액학적 부작용은 대부분 제1주기 및 2주기에만 관찰되지만 del(5q) 환자들의 질환이 경도의 백혈구 감소 및 정상 또는 높은 혈소판 수치를 보이는 것을 고려할 때 혈구 수치 감소 부작용은 심하고 빈도가 높다고 판단되며[13], 치료 초기 혈구 수치 감소 부작용은 주의 깊게

관찰해야 한다. 혈액학적 부작용 외에는 피부 부작용이 가장 많으며 가려움증 28%, 두드러기 14%였고, 설사가 21%의 환자에서 관찰되었다. 다발골수종에서의 레날리도마이드 연구 결과에 따라 2차 악성종양에 대한 염려가 있었으나, 발생률은 3.1%로 관찰되어 같은 연령대의 미국의 일반 인구의 발생률인 2.1%와 거의 같았다.

치료용량에서는 10 mg/day가 5 mg/day보다 효과가 더 좋았지만[15], 더이상의 증량에는 효과가 비슷하고[11], 부작용을 고려하여 현재 10 mg/day가 추천되고 있고 크레아티닌 청소율이 40-60 mL/min인 경우 5 mg/day로 감량 투여를 권고하고 있다.

## 결론

2019년 5월부터 수혈의존빈혈을 동반하는 저위험 del(5q) MDS 환자에서 레날리도마이드의 국내 보험급여가 시작되었다. 투여 초기 백혈구, 혈소판 감소가 심할 수 있어 이를 주의한다면 대략 50%가 넘는 환자에서 혈액학적 개선 및 수혈 비의존을 기대할 수 있고, 반응하는 환자의 경우 급성 백혈병 위험도가 낮아지고 생존율 향상 및 삶의 질 향상도 예상할 수 있어 해당 환자에 대해서는 적극적으로 레날리도마이드 치료를 고려하는 것이 바람직하다. Del(5q) 외 다른 유전자 이상이 동반된 경우는 반응률이 20-30%로 보고되고 있다. 고위험군에서의 레날리도마이드의 단독 치료 또는 저메틸화약제와의 병합 치료는 저메틸화약제 단독 치료에 비해 우월함이 보고된 적이 없었고, 저메틸화약제에 실패한 환자에서의 레날리도마이드 치료는 대략 10% 미만의 반응을 보였기 때문에 역시 권유하기는 힘들다. 비록 레날리도마이드가 국내 보험급여에 해당되는 MDS 환자의 빈도가 낮지만 저위험군 환자에서 가장 적절한 치료 선택이 될 것이다.

**중심 단어:** 레날리도마이드; 골수형성이상증후군; 치료

## REFERENCES

1. Silver RT, Bennett JM, Goldman JM, Spivak JL, Tefferi A. The third international congress on myeloproliferative and myelodysplastic syndromes. *Leuk Res* 2007;31:11-17.
2. Stone RM. How I treat patients with myelodysplastic syndromes. *Blood* 2009;113:6296-6303.
3. Boulwood J, Lewis S, Wainscoat JS. The 5q-syndrome.

- Blood 1994;84:3253-3260.
4. Van den Berghe H, Cassiman JJ, David G, Fryns JP, Michaux JL, Sokal G. Distinct haematological disorder with deletion of long arm of no. 5 chromosome. *Nature* 1974;251:437-438.
  5. Mathew P, Tefferi A, Dewald GW, et al. The 5q- syndrome: a single-institution study of 43 consecutive patients. *Blood* 1993;81:1040-1045.
  6. Giagounidis AAN, Germing U, Haase S, et al. Clinical, morphological, cytogenetic, and prognostic features of patients with myelodysplastic syndromes and del(5q) including band q31. *Leukemia* 2004;18:113-119.
  7. Stahl M, Zeidan AM. Lenalidomide use in myelodysplastic syndromes: insights into the biologic mechanisms and clinical applications. *Cancer* 2017;123:1703-1713.
  8. Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood* 2015;126:2366-2369.
  9. Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, et al. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 $\alpha$  in del(5q) MDS. *Nature* 2015;523:183-188.
  10. Voutsadakis IA, Cairoli A. A critical review of the molecular pathophysiology of lenalidomide sensitivity in 5q - myelodysplastic syndromes. *Leuk Lymphoma* 2012;53:779-788.
  11. List A, Kurtin S, Roe DJ, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med* 2005;352:549-557.
  12. List A, Dewald G, Bennett J, et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. *N Engl J Med* 2006;355:1456-1465.
  13. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with low-/intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. *Blood* 2011;118:3765-3776.
  14. Oliva EN, Latagliata R, Laganà C, et al. Lenalidomide in international prognostic scoring system low and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with del(5q): an Italian phase II trial of health-related quality of life, safety and efficacy. *Leuk Lymphoma* 2013;54:2458-2465.
  15. Santini V, Almeida A, Giagounidis A, et al. Randomized phase III study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with lower-risk non-del(5q) myelodysplastic syndromes and ineligible for or refractory to erythropoiesis-stimulating agents. *J Clin Oncol* 2016;34:2988-2996.
  16. Toma A, Kosmider O, Chevret S, et al. Lenalidomide with or without erythropoietin in transfusion-dependent erythropoiesis-stimulating agent-refractory lower-risk MDS without 5q deletion. *Leukemia* 2016;30:897-905.
  17. Sekeres MA, Tiu RV, Komrokji R, et al. Phase 2 study of the lenalidomide and azacitidine combination in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120:4945-4951.
  18. Sekeres MA, O'Keefe C, List AF, et al. Demonstration of additional benefit in adding lenalidomide to azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Am J Hematol* 2011;86:102-103.
  19. Sekeres MA, List AF, Cuthbertson D, et al. Phase I combination trial of lenalidomide and azacitidine in patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2010;28:2253-2258.
  20. Jabbour E, Short NJ, Montalban-Bravo G, et al. Randomized phase 2 study of low-dose decitabine vs low-dose azacitidine in lower-risk MDS and MDS/MPN. *Blood* 2017;130:1514-1522.
  21. Adès L, Boehrer S, Prebet T, et al. Efficacy and safety of lenalidomide in intermediate-2 or high-risk myelodysplastic syndromes with 5q deletion: results of a phase 2 study. *Blood* 2009;113:3947-3952.
  22. Sekeres MA, Maciejewski JP, Giagounidis AAN, et al. Relationship of treatment-related cytopenias and response to lenalidomide in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2008;26:5943-5949.
  23. Kim H, Lee JH, Lee WS, et al. Lenalidomide as a second-line therapy after failure of hypomethylating agents in patients with myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 2019;186:e151-e155.
  24. Zeidan AM, Smith BD, Carraway HE, Gojo I, DeZern A, Gore SD. A phase 2 trial of high dose lenalidomide in patients with relapsed/refractory higher-risk myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukaemia with trilineage dysplasia. *Br J Haematol* 2017;176:241-247.
  25. Cherian MA, Tibes R, Gao F, et al. A study of high-dose lenalidomide induction and low-dose lenalidomide maintenance therapy for patients with hypomethylating agent refractory myelodysplastic syndrome. *Leuk Lymphoma* 2016;57:2535-2540.