

## 불응성/재발성 다발골수종의 볼테조밍 구제 치료의 실제: 단일 기관의 경험

동아대학교 의과대학 내과학교실

김동현 · 이지현 · 김성현 · 오성용 · 이수이 · 문상이 · 김효진

### **Bortezomib-Based Salvage Chemotherapy in Refractory/Relapsed Multiple Myeloma Patients: A Single Center Experience in Real Clinical Practice**

Dong Hyun Kim, Ji Hyun Lee, Sung-Hyun Kim, Sung Yong Oh, Suae Lee, Sang Yi Moon, and Hyo-Jin Kim

*Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea*

**Background/Aims:** Bortezomib-based chemotherapy has proven to be an effective salvage regimen for refractory/relapsed multiple myeloma patients in many clinical trials. However, few reports have shown the outcomes and adverse events of bortezomib-based salvage chemotherapy in clinical practice.

**Methods:** From April 2006 to September 2011, 37 patients were retrospectively analyzed. A total of 19 patients received bortezomib therapy and 18 patients received bortezomib plus dexamethasone therapy.

**Results:** The median follow-up duration was 18.13 months (range, 0.97-87.20 months). The median number of cycles administered was four (range, 1-13). The overall response rate by International Myeloma Working Group (IMWG) 2006 criteria was 64.9%, including six complete responses (16.2%). The median number of cycles to best response was three (95% confidence interval [CI], 1.36-4.64). Six patients achieved their best responses after four cycles of bortezomib therapy. The median time to progression and overall survival were 5.10 (95% CI 4.03-6.17), and 23.10 (95% CI, 9.24-36.96) months, respectively. The incidence of grade 3/4 neutropenia and thrombocytopenia was 29.7% and 64.9%, respectively. A total of 27.0% patients experienced grade 3 peripheral neuropathy. Herpes zoster developed in 11 patients (29.7%). Treatment was stopped in 22 patients (59.5%) due to adverse events after bortezomib-based therapy, and treatment-related mortality occurred in 4 of 25 deaths in total.

**Conclusions:** Bortezomib-based therapy is a very effective salvage regimen in real clinical practice, although patients relapse after multiple chemotherapies. Despite intolerable in some patients, management of toxicities and extended cycles of therapy could benefit more patients, resulting in higher response rates. (Korean J Med 2015;88:537-546)

**Keywords:** Multiple myeloma; Bortezomib; Salvage therapy

Received: 2014. 9. 24

Revised: 2014. 10. 20

Accepted: 2014. 10. 30

Correspondence to Hyo-Jin Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea

Tel: +82-51-240-2951, Fax: +82-51-246-5044, E-mail: kimhj@dau.ac.kr

Copyright © 2015 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.

## 서 론

다발골수종은 한국에서 성별과 관계없이 세 번째로 흔한 혈액암이다. 보건복지부의 통계에 따르면 다발골수종의 연령표준화 발생률이 1999년에는 10만 명당 1.0명이었으나 2009년에는 10만 명당 2.1명으로 증가하였고 남녀의 비율은 비슷하였다[1].

2000년대 이전에는 다발골수종의 치료에 있어 큰 발전이 없었으나 2000년대 이후 새로운 약제들이 개발되었고 이러한 새로운 약제들은 여러 다양한 약제와의 조합을 통해 다발골수종 치료에 획기적인 변화를 가져오게 되었다. 새로운 약제들은 다발골수종 환자의 예후를 이전의 고전적인 약제들에 비하여 통계학적으로 유의하게 호전시켰다. 그 중에 볼테조밍은 최초로 시도되었던 새로운 약제 중 하나였고 이는 20 S 프로테아좀을 가역적으로 억제하는 약제이다. 볼테조밍은 초기 2상 임상연구인 Study of Uncontrolled Myeloma Management with proteasome Inhibition Therapy (SUMMIT) 연구[2]와 Clinical Response and Efficacy Study of Bortezomib in the Treatment of Relapsing Multiple Myeloma (CREST) 연구[3]에서 재발성/불응성 다발골수종 환자의 치료에 단일 약제로써, 또는 텍사메타존과의 병합 요법을 통해 그 효과를 입증하였고 이는 3상 임상연구인 Assessment of Proteasome Inhibition for Extended Remissions (APEX) 연구[4]에서 입증되었다. APEX 연구는 1-3개의 이전 치료에 실패한 669명의 환자를 볼테조밍 치료군과 고용량 텍사메타존 치료군으로 나누어 비교하였고 볼테조밍으로 치료 받은 환자군이 통계학적으로 유의하게 높은 반응률, 긴 진행까지의 기간, 그리고 생존기간을 보였다. 이러한 2상과 3상 연구의 결과 볼테조밍으로 치료 받은 환자군에서는 35-62%의 반응률을 보였고 이 중에서 완전반응률은 7-9%였다. 가장 흔한 부작용은 위장관계 부작용, 혈소판 감소증, 그리고 말초신경병증이었다. 이러한 고무적인 결과를 바탕으로 볼테조밍은 이후 다발골수종 환자의 초기치료에 사용되었고 다른 약제와의 병합 요법을 통해 이식 대상 환자와 비대상 환자에서 80-100%의 반응률을 보고하고 있다(완전반응률: 20-30%) [5,6].

2006년도에 볼테조밍은 한국 건강보험심사평가원에서 재발성/불응성 다발골수종 환자의 치료에 승인되어 널리 사용하게 되었다. 그러나 볼테조밍 구제요법의 실제 임상 경험과 결과를 보고한 예는 적었다. 따라서 본 연구는 일반적인 임

상 상황에서 재발성/불응성 다발골수종 환자의 볼테조밍 단독 혹은 텍사메타존과의 병합 요법의 유용성과 안전성을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 구제요법으로 볼테조밍(Bortezomib; Velcade®, Ortho Biothec, division of Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Germany) 치료를 받은 다발골수종 환자의 진료 기록을 분석하였다. 볼테조밍의 치료로 볼테조밍 1.3 mg/m<sup>2</sup>를 첫째 주에 주 2회 3주 간격으로 정맥투여하였다. 텍사메타존을 추가한 환자에서는 환자의 전신수행 상태 및 감염의 동반 여부를 고려하여 매 회차의 1-4일, 9-12일에 40 mg/day를 경구 또는 정맥투여하거나 혹은 1-2일, 4-5일, 8-9일, 11-12일에 15 mg/day를 경구투여하였다. 이전 스테로이드에의 부작용이 심하였거나 임상적으로 감염의 위험이 높은 것으로 판단되는 경우에는 볼테조밍 단독 요법을 시행하였다. 반응 평가는 매 회차에 시행하였고 2006년에 발표된 Response Criteria by International Myeloma Working Group (IMWG) criteria에 근거하여 면역고정전기영동 검사로 혈청과 소변에서 M 단백질의 완전소실, 골수 내 형질세포가 5% 이하, 용해성 병변이 진행되지 않고 연부조직의 골수종이 모두 소실되는 경우를 완전반응(complete response, CR), 엄격한 완전반응(stringent complete response, sCR)은 위의 기준을 만족시키고 혈청유리경쇄 비율의 정상화, 면역화학 혹은 면역형광법으로 골수조직 검사상 클론성 골수종 세포가 없는 경우로 정의하였다[7]. 매우 좋은 부분반응(very good partial response, VGPR)은 혈청 M 단백질 전기영동 검사로는 검출되지 않으나 면역고정전기영동 검사에서 양성인 경우, 혹은 90% 이상 감소한 경우, 그리고 24시간 소변 M 단백질은 100 mg 미만으로 감소한 경우로 정의하였고 부분반응(partial response, PR)은 혈청 M 단백질이 50% 이상 감소, 24시간 소변 M 단백질은 90% 이상 소실 혹은 200 mg 미만, 혈청 involved 유리경쇄와 uninvolved 유리경쇄 값의 차이가 50% 이상 감소, 골수 내 형질세포가 진단 시보다 50% 이하로 감소, 연부조직골수종은 50% 이상 감소된 경우로 정의하였다[7]. 혈청 M 단백질이 25% 이상 증가하면서 0.5 g/dL 이상 절대치가 증가하거나 24시간 소변 M 단백질이 25% 이상 증가하고 절대치로 200 mg 이상 증가된 경우, 혈청과 소변의 M 단백질이 측정되지 않는 경우, 혈청 in-

involved 유리경쇄와 uninvolved 유리경쇄의 차이가 25% 이상 증가하고 절대치로 10 mg/dL를 초과하여 증가한 경우, 골수 내 형질세포가 25% 이상 증가하고 절대치로 최소한 10% 이상 증가한 경우, 뼈와 골 외 골수종의 크기가 증가하거나 새로운 병변이 생긴 경우, 고칼슘혈증이 심해진 경우(교정칼슘 수치 > 11.5 mg/dL)일 때는 진행(progressive disease, PD), 그 외의 경우는 유지(stable disease, SD)로 정의하였다[7]. 치료에 대한 반응의 정의는 완전반응, 매우 좋은 부분반응, 그리고 부분반응 이상을 보이는 경우로 하였으며 최소반응[8]은 포함하지 않았다. 염색체 예후군의 기준은 보통/중등도/고위험군으로 나누어 보통 예후군은 고이배수성(hyperdiploidy), t(11;14), t(6;14)로 하였고 중등도 예후군은 t(4;14), 13번 염색체의 결실 또는 저이배수성(hypodiploidy)으로 하였으며 고위험군은 17p 염색체의 결실, t(14;16), t(14;20)로 정의하였다[9]. 본 연구에서 분석된 환자들에서 대상포진의 예방요법은 시행하지 않았다. 치료에 따른 부작용은 National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) version 3.0을 사용하여 평가하였다.

진행까지의 기간(time to progression, TTP)은 볼테조밐을 처음 투약한 날짜로부터 진행한 날짜까지의 기간으로, 전체 생존 기간(overall survival, OS)은 사망 원인과 관계없이 볼테조밐을 처음 투약한 날짜로부터 사망한 날짜까지의 기간으로, 치료 관련 사망률(treatment related mortality, TRM)은 볼테조밐 투약 이후 20일 이내에 사망한 경우로 정의하였다. 용량 강도(dose intensity, DI, mg/m<sup>2</sup>/wk)는 투약한 약제의 누적 용량을 치료 받은 기간으로 나누어 계산하였다. 상대 누적 강도(relative dose intensity, RDI)는 용량 강도를 계획되었던 용량 강도로 나누어 계산하였고 퍼센트로 표기하였다. 불연속변수와 연속변수는 각각 Fisher's exact test와 t-test로 분석하였다. 전체 생존 기간과 진행까지의 기간은 Kaplan-Meier method로 분석하였다. 모든 자료는 SPSS, version 19.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하여 분석하였다.

## 결 과

### 환자 특성

2006년 4월부터 2011년 9월까지 총 37명의 다발골수종 환자가 볼테조밐 단독 또는 텍사메타존과 병합하여 치료를 받았다. 중앙 추적 관찰 기간은 18.13개월이었다(범위: 0.97-87.20개월).

환자의 기본적인 특성은 표 1에 기술하였다. 중앙 나이는

**Table 1. Baseline patient characteristics**

Variables	N (%)
Age, yr	
Median (range)	60 (44-78)
Gender	
Male/Female	16/21
Karnofsky performance scale	
≥ 70	15 (40.5)
< 70	22 (59.5)
Initial Durie-Salmon stage I/II/III	0/2/35 (0/5.4/94.6)
Initial ISS I/II/III	7/12/18 (18.9/32.5/48.6)
Type of myeloma:	
IgG/IgA/Light chain disease	5/21/11 (13.5/56.8/29.7)
Hb < 10 g/dL	20 (54.1)
Platelets < 75,000/mm <sup>3</sup>	8 (21.6)
Serum creatinine > 2.0 mg/dL	9 (24.3)
Serum albumin < 3.5 g/dL	12 (32.4)
Serum b2-microglobulin > 4 g/L	9 (24.3)
Cytogenetic risk	
Standard	29 (78.4)
Intermediate	5 (13.5)
High	0
Not available	3 (8.1)
Previous therapy	
1 regimen	22 (59.5)
2 regimens	9 (24.3)
3 regimens	4 (10.8)
4 regimens	1 (2.7)
5 regimens	1 (2.7)
Previous treatment	
Any corticosteroid	37 (100)
Any alkylating agent	25 (67.6)
Any anthracycline	24 (64.9)
Thalidomide	8 (21.6)
Stem cell transplantation	16 (43.2)
Bortezomib therapy	19 (51.4)
Bortezomib + dexamethasone	18 (48.6)

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated. ISS, International staging system; IgG, immunoglobulin G; IgA, immunoglobulin A; Hb, hemoglobin.

60세(범위: 44-78세)였고 5명의 환자가 70세 이상이였다. 남녀 비율은 16:21이였다. 볼테조밍 치료를 시작할 당시 15명(40.5%)의 환자가 좋은 전신 상태(Karnofsky performance scale  $\geq 70$ )를 보였으나, 22명(59.5%)의 환자는 Karnofsky performance scale 70점 미만의 불량한 전신수행 상태를 보였다. 대부분의 환자(94.6%)가 진단 시 Durie and Salmon stage상 3기였으며 진단 시 18명(48.6%)의 환자가 international staging system (ISS)상 3기였다. 이전에 중앙값 1회(범위: 1-5회)의 치료를 받았으며 모든 환자가 이전에 스테로이드 치료를 받았고 그 뒤를 이어 알킬화 제제(67.6%), 안쓰라싸이클린 제제(64.9%), 자가조혈모세포이식(43.2%) 그리고 탈리도마이드(21.6%) 치료를 받았다. 10명(27%)의 환자가 볼테조밍 치료를 시작할 당시 이전의 항암 요법으로 인하여 1-2단계의 말초신경병증을 가지고 있었다.

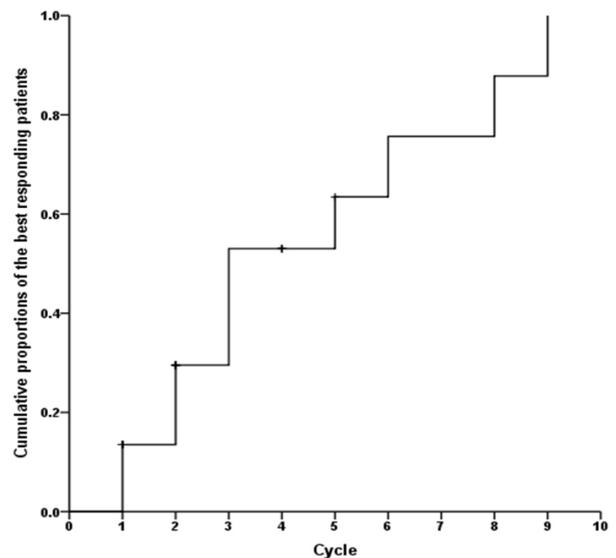
**치료 및 치료 효과**

각각 19명과 18명의 환자가 볼테조밍 단독 또는 볼테조밍과 덱사메타존 병합 치료를 받았다. 치료 횟수의 중앙값은 4회차(범위: 1-13회차)였다. 볼테조밍의 용량 강도와 상대 용량 강도의 중앙값은 각각 1.63 mg/m<sup>2</sup>/wk (범위: 0.91-1.73 mg/m<sup>2</sup>/wk) 및 94.0% (범위: 52-100%)였다. 최고반응을 기준으로 전체 반응률은 64.9%였고 이 중에는 6명의 완전반응(16.2%), 5명의 매우 좋은 부분반응(13.5%) 그리고 13명의 부분반응(35.2%)이 포함되었다(Table 2). 최고반응까지 필요한 치료 횟수의 중앙값은 3회차(95% confidence interval [CI], 1.36-4.64회차)였다. 반응했던 환자 중에서 10명(10/37 = 27.0%)의 환자가 2회차 치료 후 최고반응에 도달하였고 4회차 치료 후 8명(8/37 = 21.6%)의 환자가 추가로 최고반응에

도달하였다. 5회차 치료 이후 6명(6/37 = 16.2%)이 최고반응을 획득하였고 6명 모두 4회차 이전 부분반응 상태였으나 5회차 이후 매우 좋은 부분반응, 그리고 완전반응을 획득하였다(Fig. 1). 진행까지의 기간과 전체 생존 기간의 중앙값은 각각 5.1개월(95% CI, 4.03-6.17개월)과 23.1개월(95% CI, 9.24-36.96개월)이었다.

**독성**

볼테조밍에 의한 부작용은 그림 2에 도식화하였다. 대부분의 이상반응은 경도 또는 중등도의 강도를 보였다. 가장 흔한 혈액학적 부작용은 혈소판감소증(83.8%, 3/4단계: 64.8%)과 빈혈(62.2%, 3/4단계: 24.3%)이었다. 11명(29.7%)의 환자에서 3/4단계의 호중구감소증을 보였으나 1명의 환자에서만 호중

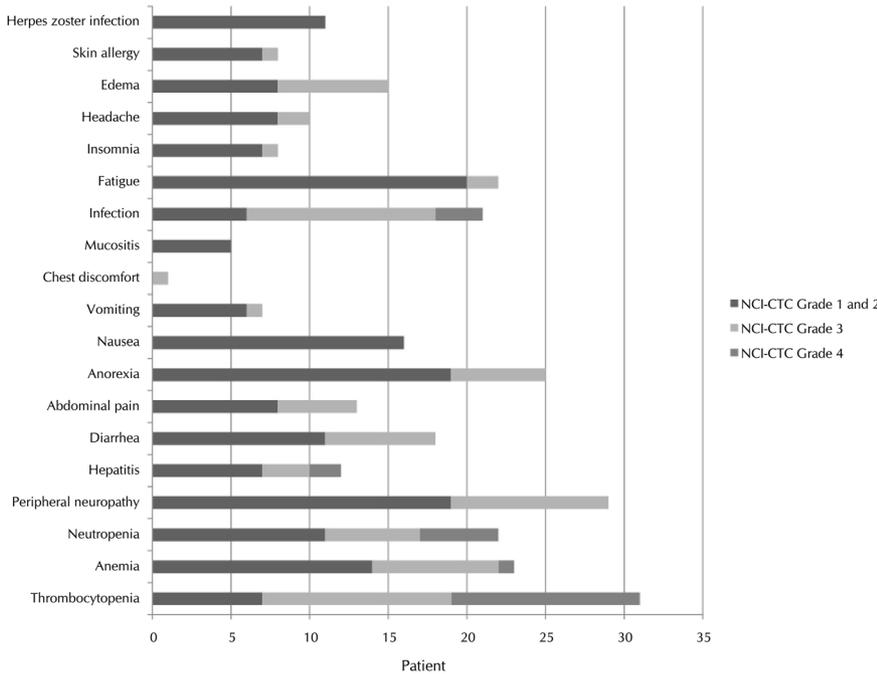


**Figure 1.** Cumulative proportions of patients showing best response.

**Table 2. Response rates**

Response	Overall	Bortezomib	Bortezomib + dexamethasone
Any response	24 (64.9)	10 (52.6)	14 (77.7)
Complete response	6 (16.2)	4 (21.1)	2 (11.1)
Very good partial response	5 (13.5)	1 (5.2)	4 (22.2)
Partial response	13 (35.2)	5 (26.3)	8 (44.4)
Stable disease	7 (18.9)	5 (26.3)	2 (11.1)
Progression	1 (2.7)	0	1 (5.6)
Not available	5 (13.5)	4 (21.1)	1 (5.6)

Values are presented as number (%).



**Figure 2.** Comparisons of cumulative adverse events. NCI-CTC, National Cancer Institute-Common Terminology Criteria.

구감소증 발열이 있었고 다른 추가적인 합병증 없이 회복하였다. 흔한 3 또는 4단계의 비혈액학적 부작용으로는 말초신경병증(27.0%), 설사(18.9%), 부종(18.9%), 식욕부진(16.2%) 그리고 복통(13.5%)이 있었다. 감염증은 21명(56.8%)의 환자에서 있었으며 이 중에서 15명(40.5%)의 환자가 3/4단계의 감염증, 즉 정맥 항생제 치료를 필요로 하였으며 10명의 환자에서 심한 감염증으로 인하여 볼테조립 항암 치료를 중단하게 되었다. 3/4단계의 감염증을 경험한 환자들 중에서 Karnofsky scale 70 이상인 환자는 5명(5/15 = 33.3%)이었고 Karnofsky scale 70 이하의 환자는 11명(11/22 = 50.0%)이었으나 전신수행 능력과 감염 부작용 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $p = 0.318$ ). 피부발진은 7명(18.9%)의 환자에서 있었으며 그 중 1명은 피부 조직 검사상 백혈구파괴혈관염 소견을 보였다. 11명(29.7%)의 환자에서 볼테조립 치료 중 또는 후 대상포진을 경험하였으나 모든 환자에서 후유증 없이 치료되었다. 치료 기간 중 부작용으로 인하여 치료를 중단하는 예는 22명(22/37, 59.5%)의 환자에서 발생하였다. 그 이유로는 각각 심한 감염증 10명, 3단계 말초신경병증 7명, 3단계 설사 2명, 혈소판감소증으로 인한 경막하 출혈 1명, 3단계 흉통 1명, 그리고 3단계 피로 1명이었다. 1-4회차의 치료를 받은 23명(62.1%)과 5회차 이상의 치료를 받은 14명(37.8%) 환자 중에 각각 14명(14/23, 60.8%)과 8명(8/14,

57.1%)의 환자가 이상반응으로 인하여 치료를 중단하였다. 치료 관련 사망은 전체 사망 환자 25명 중 4명에서 발생하였고 그 이유로는 각각 패혈증성 쇼크 3명, 혈소판감소증으로 인한 경막하 출혈 1명이었다.

#### 볼테조립 단독 치료와 볼테조립과 텍사메타존 병합 요법의 비교

볼테조립 단독 치료와 볼테조립과 텍사메타존 병합 요법의 반응률은 각각 52.6%와 77.7% ( $p = 0.170$ )였다(Table 2). 초기 반응까지의 항암 횟수의 중앙값은 각각 3회차(95% CI, 1.61-4.39)와 2회차(95% CI, 1.30-2.70) ( $p = 0.249$ )였고, 진행까지의 중앙 기간은 각각 5.30개월(95% CI, 2.03-8.57)과 4.90개월(95% CI, 3.93-5.87) ( $p = 0.245$ )이었으며, 전체 중앙 생존 기간은 13.77개월(95% CI, 15.09-29.69)과 23.97개월(95% CI, 17.19-30.74) ( $p = 0.578$ )이었다. 독성과 치료 관련 사망은 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

#### 진행까지의 기간과 전체 생존 기간에 영향을 미치는 인자에 대한 분석

전체 환자를 대상으로 나이(< 65 또는  $\geq 65$ 세), 전신수행 상태(Karnofsky performance scale > 70 또는  $\leq 70$ ), 이전 항암 치료 요법의 개수(1 또는  $\geq 2$ 개), 이전 알킬화제제, 안쓰라싸

**Table 3. Univariate and multivariate analyses of covariables affecting time to progression and overall survival in all analyzed patients**

	TTP ( <i>p</i> value)		OS ( <i>p</i> value)	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
Age (< 65 vs. ≥ 65)	0.423		0.890	
Performance status (Karnofsky performance scale > 70 vs. ≤ 70)	0.716		0.072	
No. previous chemotherapy (1 vs. ≥ 2 prior regimens)	0.003	0.003	0.039	0.339
Previous alkylating agents (treated vs. untreated)	0.035	0.244	0.008	0.050
Previous anthracyclines (treated vs. untreated)	0.536		0.278	
Previous thalidomide (treated vs. untreated)	0.396		0.460	
Previous SCT (treated vs. untreated)	0.902		0.208	
Bortezomib vs. bortezomib + dexamethasone	0.245		0.578	
No. treatment cycles (1-4 vs. ≥ 5 cycles)	0.000	0.000	0.000	0.001
Albumin (< 3.5 g/dL vs. ≥ 3.5 g/dL)	0.008	0.000	0.341	
β2 microglobulin (> 4 mg/L vs. ≤ 4 mg/L)	0.596		0.401	
Cytogenetic risk (standard vs. intermediate vs. high)	0.749		0.034	0.037

TTP, time to progression; OS, overall survival; No., previous chemotherapy, number of previous chemotherapy regimens; SCT, stem cell transplantation.

**Table 4. Univariate and multivariate analyses of covariables affecting time to progression and overall survival in responsive patients**

	TTP ( <i>p</i> value)		OS ( <i>p</i> value)	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
Age (< 65 vs. ≥ 65)	0.557		0.484	
Performance status (Karnofsky performance scale > 70 vs. ≤ 70)	0.839		0.121	0.075
No. previous chemotherapy (1 vs. ≥ 2 prior regimens)	0.213		0.305	
Previous alkylating agents (treated vs. untreated)	0.386		0.991	
Previous anthracyclines (treated vs. untreated)	0.548		0.287	
Previous thalidomide (treated vs. untreated)	0.840		0.178	0.091
Previous SCT (treated vs. untreated)	0.998		0.557	
Bortezomib vs. bortezomib + dexamethasone	0.027	0.037	0.029	0.631
No. treatment cycles (1-4 vs. ≥ 5 cycles)	0.005	0.003	0.248	
Albumin (< 3.5 g/dL vs. ≥ 3.5 g/dL)	0.070	0.080	0.638	
β2 microglobulin (> 4 mg/L vs. ≤ 4 mg/L)	0.399		0.003	0.758
Cytogenetic risk (standard vs. intermediate vs. high)	0.154	0.385	0.849	

TTP, time to progression; OS, overall survival; No. previous chemotherapy, number of previous chemotherapy regimens; SCT, stem cell transplantation.

이클린, 탈리도마이드, 자가조혈모세포이식에의 노출력 여부, 치료 횟수(1-4 또는 ≥ 5회차), 볼테조밍 단독 치료 또는 볼테조밍과 텍사메타존 병합 요법, 볼테조밍 치료 시작 시 알부민(< 3.5 또는 ≥ 3.5 g/dL), 볼테조밍 치료 시작 시 β2 마이크로글로불린(> 4 또는 ≤ 4 mg/L) 그리고 진단 시 염색체

예후군(보통/중등도/고위험군)에 따른 진행까지의 기간과 전체 생존 기간에 미치는 인자를 분석하였다. 그 결과 이전에 항암 요법을 한 가지 요법만 받은 환자들이 단변량과 다변량 분석에서 더 좋은 진행까지의 시간을 보였고 단변량 분석에서 더 긴 전체 생존율을 보였다. 또한 5회차 이상의 볼

테조립 치료를 받은 환자들은 단변량과 다변량 분석에서 진행까지의 시간과 전체 생존율에 더 좋은 영향을 미치는 것으로 분석되었다(Table 3). 볼테조립 치료 이후 반응을 했던 24명의 환자를 대상으로 따로 분석해 보았을 때, 반응을 한 환자들 중에서는 볼테조립과 텍사메타존 병합 요법을 한 환자들이 단변량과 다변량 분석 모두에서 더 좋은 진행까지의 시간을 보였고, 단변량 분석에서 더 긴 전체 생존율을 보였다. 또한 5회차 이상의 볼테조립 치료를 받은 경우 단변량과 다변량 분석에서 진행까지의 시간에는 더 좋은 영향을 미치나, 전체 생존율에는 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다(Table 4).

## 고 찰

볼테조립은 1995년 처음 개발되었고[10] 7년 뒤인 2003년에 SUMMIT 2상 연구에 근거하여 미국 식품의약국에 의해 승인되었다. 2006년 건강보험심사평가원에 의하여 승인된 이후 볼테조립은 한국인의 재발성 및 불응성 다발골수종 환자에서 널리 사용되게 되었다. 볼테조립은 2상과 3상 연구에서 재발성/불응성 다발골수종 환자에서 그 효과가 이미 입증되었다[2-4]. 그러나 이러한 전향적 연구는 엄격한 대상군의 통제에 의하여 이루어지므로 실제 임상에서 어떠한 양상으로 그 효과와 부작용이 나타나는지에 대한 한국인에서의 연구와 고찰은 적은 편이다[11].

APEX 연구는 여러 나라의 93개 센터에서 669명의 환자를 등록하였다. 이 연구는 볼테조립군과 고용량 텍사메타존군을 비교하여 총 반응률(38% 대 18%), 완전반응률(6% 대 1%), 진행까지의 중앙 시간(6.22 대 3.49개월)의 측면에서 볼테조립군이 우월함을 증명하였다. 22개월 연장 추적 관찰 결과에서 중앙값 6회차 이상의 치료를 받은 이후, 볼테조립 치료를 받은 군에서 총 반응률과 완전반응률은 43%와 9%로 증가하였다. 반응을 했던 135명의 환자 중에서 54%의 환자가 2회차 치료 이후, 그리고 29%의 환자가 4회차 치료 이후 반응하였고 이러한 결과는 초기에 빠른 반응을 보인 환자들도 있지만 치료를 길게 할수록 반응을 하는 환자 수가 증가할 수 있다는 것을 의미한다. 볼테조립군과 텍사메타존군의 중앙 전체 생존 기간은 비록 62%의 환자가 텍사메타존군에서 볼테조립군으로 넘어갔으나 29.8 대 23.7개월이었다[4,12].

본 연구에서는 37명의 환자가 볼테조립 단독 또는 볼테조

립과 텍사메타존 병합 요법을 받았고 중앙 추적관찰 기간 18.13개월 후 전체 반응률은 64.9%였으며 16.2%의 완전반응률을 보여 기존의 임상연구에 비해서는 상대적으로 높은 반응률을 보였으나 진행까지 시간의 중앙값은 5.10개월(95% CI, 4.03-6.17개월)로 이전의 연구와 큰 차이를 보이지는 않았다. 본 연구에서는 진단 시 일부 환자에서만 fluorescent in situ hybridization (FISH)가 시행되어 염색체에 따른 위험인자에 대한 분석을 정확히 하기 어려웠으나 분석 가능한 염색체 결과를 가진 환자들은 모두 보통과 중등도의 염색체 위험군에 속하였다. 비록 분석된 환자의 수가 적어 정확한 판단이 어렵겠으나 이러한 부분이 2상과 3상 연구에 비하여 더 좋은 반응률을 보이는 것에 기여했을 수도 있을 것으로 생각된다. 그러나 좋은 반응률이 진행까지의 시간이나 전체 생존 기간의 연장까지 이어지지는 않았다. 본 연구 분석에는 전신수행 상태가 낮은 환자들이 많이 포함되어 있었고 이것이 더 높은 독성과 조기 치료 중단으로 이어져 적은 횟수의 볼테조립이 투약되었고 진행까지의 시간과 전체 생존 기간의 단축으로 이어졌을 가능성이 높았을 것으로 생각된다. 또한 인종의 차이도 결과에 차이를 유발했을 수 있다. 볼테조립 초치료에 대한 임상시험 결과를 간접적으로 보면, 중국과 아시아인의 하위집단 분석에서 볼테조립 초치료가 미치는 생존에 대한 영향은 다른 군과 비슷했으나 이 군에서는 더 심각한 부작용이 많이 발생하였다[12]. 이에 더하여 2상과 3상 연구 이후 진행된 환자들은 새롭게 개발된 약제로 치료 받았을 확률이 더 높았을 것으로 생각되며 한국의 실제 진료 상황에서는 그러한 기회가 많지 않다는 것이 전체 생존 기간에 영향을 주었을 가능성이 있다.

주목할 만한 점은 본 연구에서 임상시험과 마찬가지로 이전에 많은 항암 요법 치료를 받았고 환자의 전신 상태가 좋지 않음에도 불구하고 볼테조립의 횟수가 증가할수록 반응률이 증가한다는 사실이다. 국내 실정상 4회차 치료 후 반응 평가에서 부분반응 이상에 도달하지 못하는 경우 치료를 지속할 수 없어 4회차에서 치료를 종료할 수밖에 없었으나, 4회차 이전 부분반응을 보인 환자 중 6예에서는 이후의 지속적인 치료로 매우 좋은 부분반응 또는 완전반응을 보였다. 또한 외국에서 수행된 연구 결과를 참고할 때[12] 볼테조립 구제 치료를 받는 환자에서 4회차의 치료에도 부분반응에 도달하지 못한 경우 치료를 중단하는 것은 치료 약제 선택의 폭이 좁은 다발골수종 환자의 질병을 통제하고 진행을 늦출

수 있는 기회를 박탈할 수 있다고 생각된다.

APEX 연구에서 가장 흔한 3/4 단계 치료 관련 부작용은 혈소판감소증(26%), 호중구감소증(14%), 빈혈(10%), 말초신경병증(7%), 그리고 설사(7%)였다[4]. 본 연구에서 3/4단계 혈액학적 부작용 중에 가장 많은 것은 혈소판감소증으로 64.8%의 환자에서 경험하였으며 1명의 환자는 4단계 혈소판감소증으로 결국 경막하 출혈이 발생하여 치료 관련 합병증으로 사망하였다. 비록 환자 수가 적어 일반화할 수는 없으나 이는 계획적으로 환자를 등록하는 임상연구보다 이전 수차례의 알킬화제 등 골수부전을 유발하는 치료제를 투약 받은 실전의 임상 상황에서 혈소판감소증의 정도가 더 심할 수 있다는 것을 시사한다. 따라서 재발성/불응성 다발골수종에서 볼테조립 치료 이후 혈소판 감소증의 발생 시 유의 깊은 추적 및 출혈 증상 발생 유무에 대한 관찰이 필요하고 적절한 수혈 및 약제 투여 용량 또는 횟수의 변화 등이 필요할 것으로 생각된다. 3/4단계 호중구감소증과 빈혈의 빈도 또한 APEX 연구보다 높게 나타났으나 이로 인한 약제의 중단 예는 없었고 조절 가능하였다. 본 연구 결과 상대적으로 높은 수의 환자들(15명, 40.5%)이 정맥 항생제 주사를 맞아야 할 정도의 3/4단계의 감염증을 경험하였고 이로 인하여 10명의 환자가 볼테조립 치료를 중단해야 했으며 3명의 환자가 패혈증성 쇼크로 사망하였다. 이러한 결과는 본 연구의 환자들 중 많은 수가 낮은 전신수행 상태에 있었기 때문으로 생각되는데, 비록 환자 수가 적어 통계학적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나 Karnofsky performance scale 70 이하의 환자들이 Karnofsky performance scale 70 이상인 환자에 비하여 상대적으로 높은 비율로 3/4단계의 감염증을 경험하였다.

APEX 연구에 포함되었던 환자들은 중앙값 6회차의 볼테조립 치료를 받았고 연장 연구에서 39%의 환자가 계획했던 8회차의 치료를 마무리하였다. 말초신경병증, 다양한 위장관계 합병증, 피로, 과갈습혈증, 척수신경압박 등이 치료를 조기 종료하는 원인이 되었다[4]. 다른 2상 연구에서는 18-22%의 환자들에서 치료를 조기 종료해야 했다[2,3]. 본 연구에서는 총 37명의 환자들 중 22명의 환자들(59.5%)에서 치료를 중단했고 그 원인 중 가장 흔한 것은 3/4단계의 심한 감염증, 3단계의 말초신경병증, 3단계의 설사 등이었다. 환자들은 치료 횟수와 상관없이 3단계 이상의 부작용으로 치료 중단을 경험하였다. 본 연구에서 분석된 환자의 수가 적어 2, 3상 연구와 비교하기는 어려우나 환자들의 전신수행 상태가 낮은

경우가 많았고 이전 다른 항암 요법을 받은 횟수가 많았던 점 등을 미루어 볼 때 실제 임상에서는 이러한 환자들 중 많은 수에서 치료의 중단을 경험할 수 있다는 것에 유의해야 하겠다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서 볼테조립으로 치료 받은 환자들은 높은 반응률을 보였고 특히 전체 환자군에서 예후 요인 분석을 했을 때 5회차 이상의 볼테조립 치료를 받은 경우 단변량과 다변량 분석에서 진행까지의 시간과 전체 생존율에 더 좋은 영향을 미쳤다. 또한 반응을 했던 환자들만 대상으로 분석했을 때에도 비록 전체 생존율에 영향을 미치지 않았지만, 진행까지의 시간을 늦출 수 있는 것으로 분석되었다. 따라서 볼테조립의 투여 용량, 일정 조절, 투여 방법의 변화 및 보조적인 약제 투여를 통한 독성의 조절로 볼테조립 치료 횟수를 가능한 오래 지속할 수 있게 하는 것이 다발골수종의 재발 또는 진행을 늦출 수 있을 것으로 보인다.

볼테조립 단독 치료로 수행된 임상연구에서는 두 차례 치료 이후 진행을 하거나 네 차례 치료 이후에도 불충분 반응을 보일 때 텍사메타존을 추가하는 방법을 택하였다[3,4]. 텍사메타존을 추가함으로써 이전에 치료를 많이 받았던 환자들에서 18%의 추가적인 반응을 얻었으며[4], 이전에 치료를 적게 받은 환자들에서는 33%의 추가적인 반응을 얻었다[3]. 추가적인 반응을 얻은 것은 APEX 연장 연구에서도 보고되었듯이 볼테조립에 의한 지연성 반응을 보인 것이다[12]. 본 연구에 등록된 환자들은 이전 스테로이드에의 부작용 유무 또는 임상적인 감염에의 취약성에 따라 볼테조립 단독 치료 또는 볼테조립과 텍사메타존 병합 치료를 받았다. 두 군을 나누어서 비교해 보았을 때 일반화하기에 그 수는 적으나 두 군 간에 반응률, 진행까지의 시간, 전체 생존 기간 그리고 독성(심각한 감염증을 포함하여)의 측면에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그러나 볼테조립 치료 이후 반응을 했던 환자만을 따로 분석했을 때는 텍사메타존을 추가한 환자들이 다변량 분석에서 전체 생존율의 증가를 보이지는 못하였으나 통계학적으로 유의하게 진행까지의 시간은 늦출 수 있었다. 전향적 임상연구에서는 텍사메타존을 추가함으로써 합병증의 증가를 초래하지는 않는 동시에 반응률의 증가를 보이는 것으로 보고하였으나[13] 실제 임상에서는 텍사메타존과 같은 스테로이드 제제를 추가하여 심각한 감염증 또는 다른 합병증으로 조기 치료 관련 사망률로 이어지는 것에 대한 우려가 높은 편이다. 비록 본 연구에서도 두

군 간 독성의 차이는 통계학적인 차이가 없었으나, 대상 환자 수가 적어 그 차이가 없다고 일반화하기에 어려울 것으로 생각된다.

본 연구에서 전체 환자를 대상으로 분석했을 때 이전에 한 가지 치료를 했던 환자들은 단변량과 다변량 분석에서 진행까지의 시간 연장 및 단변량 분석에서 전체 생존 기간의 연장을 보였다. 이전에 많은 항암 요법으로 인한 독성의 축적으로 인하여 골수 예비능의 감소, 고령의 나이, 전신수행 상태의 저하, 자가조혈모세포이식 이후의 공격적인 종양의 성향 등이 이러한 결과를 초래했을 가능성이 높다. 비록 적은 환자를 대상으로 분석한 결과를 일반화하기 어려우나, 재발하더라도 초기에 볼테조립을 사용한 치료를 하게 된다면 더 좋은 반응과 생존율을 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구의 한계점은 다음과 같다. 첫째, 유의한 의미를 도출하는 데 필요한 대상 환자의 수가 부족하였다. 그러나 이러한 연구를 바탕으로 추후 더욱 많은 환자를 대상으로 실제 임상에서 환자 치료 시 반응과 문제점에 대한 연구를 계획할 수 있을 것으로 생각된다. 둘째, 환자군의 절반 이상이 전신수행 상태가 좋지 않아 임상시험에서와는 상이한 결론이 도출되었다. 셋째, 상당 수의 환자들이 조기에 치료를 중단하여 치료 효과를 충분히 판단하기에 부족함이 있다. 실제 진료실에서는 이전 수차례의 항암 요법을 받은 경우 환자의 전신수행 상태가 악화되면서 질병의 정도가 심화되는 것을 흔히 관찰하게 되며 본 연구 결과는 이 부분을 반영하는 것으로 생각된다. 따라서 추후 다기관을 더욱 많은 대상 환자로 연구를 시행하여 실제 임상에서 볼테조립의 효과와 독성 그리고 볼테조립 치료 환자에서의 예후인자 분석 등이 필요하겠다.

## 요 약

**목적:** 본 연구의 목적은 실제 진료실에서 볼 수 있는 환자군의 현실을 반영하여 볼테조립의 효과 및 독성을 보기 위함이다.

**방법:** 다발골수종이 진행된 환자와 전신수행 상태가 감소된 환자들을 대부분 포함한 37명의 환자를 대상으로 분석을 하였다.

**결과:** 이전에 많은 항암 요법에 실패한 환자에서 볼테조립의 치료는 전체 반응률 64.9%로 실제 임상에서도 매우 효

과적이었다. 독성으로 인하여 치료를 중단한 예는 59.5%였으나 4주기 이상 길게 치료하는 경우 추가적인 반응을 얻는 환자가 16.2%에서 있었다.

**결론:** 비록 본 연구에서는 독성으로 인하여 치료를 중단한 예가 많았으나 볼테조립의 독성을 잘 조절하여 4주기 이상 길게 치료하는 경우 반응의 정도를 높이면서 다발골수종의 진행을 지연시킬 수 있을 것으로 생각된다.

**중심 단어:** 다발골수종; 볼테조립; 구제요법

## REFERENCES

1. Park HJ, Park EH, Jung KW, et al. Statistics of hematologic malignancies in Korea: incidence, prevalence and survival rates from 1999 to 2008. *Korean J Hematol* 2012;47:28-38.
2. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003;348:2609-2617.
3. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Haematol* 2004;127:165-172.
4. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487-2498.
5. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906-917.
6. Richardson PG, Weller E, Lonial S, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2010;116:679-686.
7. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006;20:1467-1473.
8. Bladé 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;102:1115-1123.
9. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2012;87:78-88.
10. Adams J, Kauffman M. Development of the proteasome inhibitor Velcade (Bortezomib). *Cancer Invest* 2004;22:304-311.
11. Bang SM, Lee JH, Yoon SS, et al. A multicenter retrospective analysis of adverse events in Korean patients using

- bortezomib for multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;83:309-313.
12. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557-3560.
  13. Mikhael JR, Belch AR, Prince HM, et al. High response rate to bortezomib with or without dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: results of a global phase 3b expanded access program. *Br J Haematol* 2009;144:169-175.