

최종보고서

허가초과 항암화학요법 사후평가
(혈액암 2개요법)

건강보험심사평가원
서울대학교 의과대학

최종보고서

허가초과 항암화학요법 사후평가
(혈액암 2개요법)

건강보험심사평가원
서울대학교 의과대학

제 출 문

건강보험심사평가원장 귀하

이 보고서를 “허가초과 항암화학요법 사후평가 (혈액암 2개요법)”
과제의 최종보고서로 제출합니다.

2014. 2. 12

책임연구원 : 윤 성 수 (서울대학교병원)

참여연구원 : 권 지 현 (서울대학교병원)

양 예 원 (서울대학교병원)

조 경 민 (서울대학교병원)

박 은 희 (서울대학교병원)

추 경 화 (서울대학교병원)

이 세 정 (서울대학교병원)

박 은 애 (서울대학교병원)

목 차

I. 최종보고서(MPT)요약-----	1
1. 서론-----	3
2. 방법-----	3
3. 결과-----	5
4. 고찰-----	10
5. 결론-----	12
6. 참고문헌-----	13
7. 표1. 영양기관별 분포-----	14
8. 표2. 기본정보-----	15
9. 표3. 동반질환 및 병용약물-----	17
10. 표4. 이전 치료력 관련정보-----	18
11. 표5. 해당 요법의 치료 차수 (이전 치료횟수)-----	20
12. 그림1. 총 투약횟수 (주기)-----	20
13. 표6. 유효성 평가-----	21
14. 그림2. 무진행 생존기간(progression-free survival, PFS)-----	21
15. 표7. 사망원인-----	22
16. 그림3. 전체생존기간(overall survival, OS)-----	22
17. 표8. 독성 발생률 및 등급, 감량 및 중단 정보-----	23
18. 표9. 이전 연구사례와의 결과 비교-----	24
19. 표10. 대체가능 약제와의 비교-----	26
II. 최종보고서(TCD)요약-----	28
1. 서론-----	30
2. 방법-----	30
3. 결과-----	32

4. 고찰-----	37
5. 결론-----	38
6. 참고문헌-----	39
7. 표1. 요양기관별 분포-----	40
8. 표2. 기본정보-----	41
9. 표3. 동반질환 및 병용약물-----	43
10. 표4.이전 치료력 관련 정보-----	44
11. 표5. 해당 요법의 치료 차수 (이전 치료횟수)-----	46
12. 그림1. 총 투약횟수 (주기)-----	46
13. 표6. 유효성 평가-----	47
14. 그림2. 무진행생존기간 (progression-free survival, PFS)-----	47
15. 그림3. 요인별 무진행생존기간 비교 (Kaplan-Meier survival analysis)-	48
16. 그림4. 전체생존기간 (overall survival, OS)-----	49
17. 표7. 사망원인-----	49
18. 그림5. 요인별 전체생존기간 비교 (Kaplan-Meier survival analysis)---	50
19. 표8. 독성 발생률 및 등급, 감량 및 중단 정보-----	51
20. 표9.이전 연구사례와의 결과 비교-----	52
21. 표10. 대체가능 약제와의 비교-----	54

I. 최종보고서(MPT) 요약

연구제목	<p>다발골수종에서 2개 허가초과 항암화학요법(melphalan + prednisolone + thalidomide, thalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone) 사후평가 연구 : Melphalan/Prednisolone/Thalidomide (MPT)</p>
책임연구자	<p>서울대학교병원 윤성수</p>
서론	<p>본 연구는 재발성, 불응성 다발골수종에서 허가초과 항암요법인 melphalan + prednisolone + thalidomide (MPT) 의 3제 요법의 사용실적 및 행태, 효과, 독성에 관한 후향적 연구이다.</p>
방법	<ul style="list-style-type: none"> - 건강보험심사평가원에 보고된 MPT 요법 시행 환자를 대상으로, 해당 요양기관에 방문조사를 실시하고 후향적으로 자료를 분석하였다. - 환자 기본 정보 및 치료 시행관련 정보, 반응을 및 독성, 생존 여부 등의 정보를 조사하였다.

<p>결과</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 총 27개 기관에서 183명에 대한 정보를 수집하였다 - 상기 요법의 총 투여 주기의 중간값은 5회였으며, 투여기간의 중앙값은 4.7개월이었다. - 반응률은 57.1% 였으며, 무진행생존기간의 중앙값은 8.9개월이었다. - 전체생존기간(OS)의 중앙값은 24.7개월이었다. - 부작용 중 가장 흔한 것은 말초신경병증(26명, 14.2%)이었으며, 3등급 이상의 중증 이상반응은 총 53명 (28.9%)에서 보고되었다. - 이전 연구결과와 비교하여 반응률 및 생존기간은 비슷한 정도였으며, 혈전증 및 혈액학적 독성은 비교적 적은 편이었다.
<p>결론</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 재발, 불응성 다발골수종에서 MPT 요법은 효과적이고 안전한 치료로서 2014년 발표된 미국국립암센터 네트워크(NCCN) 권고안에서도 가장 높은 수준의 근거를 가진 표준요법의 하나로 인정한 것으로서 사전신청요법 유지 또는 급여요법으로의 전환을 고려함이 타당하다.

1. 서론

다발골수종(MM)은 형질세포의 악성 종양으로서, 과거에는 드문 질환이었으나 고령화가 진행됨에 따라 우리 나라에서도 발생이 급격히 늘고 있다. 1990년대 중반까지 melphalan, cyclophosphamide 및 dexamethasone을 병합한 치료가 주로 시행되었으나 반응율이 낮고 완전반응을 얻는 것이 쉽지 않았다 [1]. 고용량 멜팔란 치료에 이은 자가 조혈모세포 이식은 전반적인 반응율과 무질환생존기간, 전반적 생존을 증가시킴으로써, 65세 이하의 새로 진단된 골수종 환자에 대한 표준 요법으로 자리 잡았다 [2, 3]. 1990년대 후반부터는 bortezomib과 thalidomide, lenalidomide와 같은 새로운 표적 치료 약물이 치료에 도입되었는데, 이중 탈리도마이드는 가장 먼저 다발성골수종에 쓰이기 시작한 약으로서, 여러 임상시험에서 그 효과가 증명된 바 있다. 특히 재발하거나 일차 치료에 불응성인 환자를 대상으로 thalidomide와 스테로이드와 함께, 전통적으로 다발골수종에 효과가 있다고 알려진 알킬화제인 멜팔란을 병용한 요법은 여러 측면에서 연구되고 그 효과가 증명되었다[4]. 이에 따라 상기 요법은 현재 사전승인제도에 의해 국내에서 사용되고 있다.

본 연구에서는 재발성, 불응성 다발골수종에서 허가초과 항암요법인 melphalan + prednisolone + thalidomide (MPT) 의 3제 요법의 사용실적 및 행태, 효과, 독성에 관한 정보를 분석하여 상기 요법의 적절성을 평가하고 향후 정책 결정에 필요한 기초자료를 하고자 한다.

2. 방법

2-1. 대상환자 및 방법

본 연구는 상기 요법을 시행한 것으로 건강보험심사평가원에 보고된 환자를 대상으로 하며, 연구원이 해당 요양기관을 직접 방문하여 의무기록조사를 통한 후향적 자료조사를 시행하고 이를 토대로 분석한다.

2-2. 약제투여방법

재발, 불응성 다발골수종에서 멜팔란+탈리도마이드+프레드니솔론(이하 MPT) 요법

2-3. 유효성평가

- 반응율 : 반응율 평가 : IMWG (international myeloma working group): 국제골수종연구회 표준 반응 기준에 따라 평가
- 반응지속기간
- 생존분석 : 의무기록 및 사망자료 조사를 통한 통계분석 (Kaplan-Meyer analysis)
 - ① 전체 생존율 (Overall survival): 본 임상연구에 등록된 모든 환자를 대상으로 하며, 등록시점부터 모든 원인에 의한 사망까지의 기간
 - ② 무사건 생존율 (Event-free survival): 본 임상연구에 등록된 모든 환자를 대상으로 하며, 등록시점부터 사건 (Event)이 발생할 때까지의 기간
 - ③ 무질병생존율 (Disease-free survival): 완전관해에 도달한 환자들만을 대상으로 하며, 완전관해로 평가된 시점부터 재발 또는 모든 원인에 의한 사망까지의 기간

2-4. 안전성평가

- 중증도, 발생률, 독성에 의한 중단률, 독성에 의한 사망률
- 중증도 평가기준 : NCI CTCAE version 4.0 기준에 따라 평가

2-5. 자료 분석 방법

- 병원정보 : 병원명, 환자 분포 (환자 수 및 분율)
- 환자정보 : 성별, 연령, 생존정보, performance status, 동반질환, 병용약물
- 치료에 대한 반응 : IMWG (international myeloma working group): 국제골

수종연구회 표준반응 기준에 따라 평가

- 생존분석 : 의무기록 조사를 통한 통계분석 (Kaplan-Meyer analysis)

① 전체 생존율 (Overall survival):치료 시점부터 모든 원인에 의한 사망까지의 기간

② 무사건 생존율 (Event-free survival): 치료 시점부터 질병의 진행, 재발, 사망 등의 사건(Event)이 발생할 때까지의 기간

③ 무질병생존율 (Disease-free survival): 완전관해에 도달한 환자들만을 대상으로 하며, 완전관해로 평가된 시점부터 재발 또는 모든 원인에 의한 사망까지의 기간

- 치료 행태에 관한 정보 : 치료단계, 투여 용량, 투여 주기, 조기중단 여부, 조기중단 원인

- 독성 평가 : 중증도, 발생률, 독성에 의한 중단률, 독성에 의한 사망률

3. 결과

3-1 환자 기본정보

(표1. 요양기관별 분포)

총 27개 기관에서 정보를 수집하였다. 2014년 1월 16일 현재 조사를 의뢰받은 총 221례에 대한 의무기록 조사가 완료되었다. 이중 실제 조사가 가능한 환자는 183명이었다. 조사에서 제외된 43례는 중복된 경우가 27례 (71.1%), 해당기관에 정보가 존재하지 않은 경우가 8례(21.0%), 의무기록이 미비하여 조사가 불가능한 경우가 3례(7.9%) 있었다. 중복례는 사후보고가 매년 이루어지는 관계로 2년에 걸쳐 반복 보고된 경우로 생각되며, 최종 치료결과를 기준으로 정보를 수집하였다.

(표2. 기본 정보)

대상 환자는 남녀 각각 140명(76.5%), 37명(20.8%)으로 남자가 많았으며, 연령이 65세 미만인 경우가 67명 (36.8%), 65세 이상인 경우가 38명(20.8%)였다. 병기별로는 Durie-Salmon staging (DSS) 및 International staging system (ISS) 모두 3기가 가장 많았다. 그러나 ISS의 경우 병기가 확인되지 않은 경우가 111명 (61.0%)이었다.

M단백 아형별 분석에서는 IgG가 93명 (50.8%), IgA가 47명 (25.7%), 경쇄단백이 18명 (9.8%)로, 일반적인 다발골수종의 아형 분포와 거의 일치하는 결과를 보였다. 경쇄단백의 아형으로는 kappa가 91명 (49.7%), lambda가 74명 (40.4%)로, 일반적인 다발골수종 분포에 비해 lambda type이 약간 많은 것으로 보인다.

다발골수종 진단시 동반된 증상으로는 빈혈이 90명 (49.1%)로 가장 흔했으며, 그 다음으로는 골용해성 병변과 그에 따른 병적골절이 각각 67명 (39.4%), 56명 (32.9%)로 흔했다. 고칼슘혈증 및 신기능부전, 과다점도증후군의 유병률은 상대적으로 드물었으며, 골수 외 형질세포종양은 18명 (10.7%)의 환자에서 동반되었다.

다발골수종에서 예후적 의미가 있는 염색체 이상이 소수의 환자에게서 발견되었다. 그러나 조사결과 세포유전학적 분석은 검사 자체가 이루어지지 않은 경우가 60% 가까이 되었다.

(표3. 동반질환 및 병용약물)

동반질환 중 가장 흔한 것은 고혈압(58명, 31.7%)이었으며, 이중 많은 병용약물 중 가장 흔한 것은 칼슘통로차단제인 amlodipine(10명) 이었고, 그외에도 아스피린, 베타차단제, ACE차단제 등을 복용하고 있었다. 당뇨병은 19명 (10.4%)에서 동반되었으며 insulin, gliclazide, metformin, pioglitazone 등 다양한 약제를 사용하고 있었다. 다발골수종에 기인하지 않은 다른 원인의 신기능저하를 보이는 환자는 11명 (6.0%)이었다.

(표4. 이전 치료력 관련 정보)

MPT 요법을 사용하기 전에 치료를 받은 병력을 조사해보았다. 우선 자가조혈모세포이식의 대상이 되는 65세 미만의 환자에서는 1차 치료로 골수독성이 적은 VAD (Vincristine+Adriamycin+Dexamethasone) 또는 thalidomide 병합 요법을 사용한 경우가 많았다. 2차 치료로는 bortezomib 병합 요법이 가장 흔히 처방되었는데, 이는 현행 급여 기준에 따른 선택인 것으로 파악된다. 반면 65세 이상 환자는 첫번째 치료약제로서 알킬화제인 melphalan을 선택한 경우가 가장 많았으며, 2차 이후로는 역시 bortezomib이 가장 많이 선택되었다.

각각의 치료차수에 수행된 항암요법과 효과는 다음과 같다.

- 1) 1차 치료 : melphalan이 48명 (27.3%), VAD가 38명(21.6%), thalidomide 병합요법이 33명(18.8%)를 차지하였다. 반응률(response rate)은 44.6%였으며, 무진행생존기간의 중앙값은 9.2개월이었다.
- 2) 2차 치료 : bortezomib이 73명(57.0%), thalidomide가 40명(31.3%)로 대다수를 차지하였다. 반응률은 63.3%, 무진행생존기간의 중앙값은 12.3개월로 1차 치료에 비해 대체로 우월하였다.
- 3) 3차 치료 : bortezomib이 28명(44.4%), thalidomide가 14명(22.2%)으로 여전히 많았으며, 반응률은 57.1%, 무진행생존기간의 중앙값은 11개월이었다.
- 4) 4차 치료 : bortezomib이 13명(44.8%)으로 가장 많았고, 그 외에 cyclophosphamide, melphalan, thalidomide가 각각 4명 (13.8%)에서 사용되었다. 반응률은 51.7%로 앞의 치료와 비슷하였으나, 무진행생존기간의 중앙값은 5.4개월로 급격히 짧아지는 경향을 보였다.

고용량항암요법 및 자가조혈모세포이식은 전체의 29.5%인 54명의 환자가 수행하였으며, 자가이식 후 반응 평가 결과 55.6%에 달하는 환자가 완전반응 (complete response, CR)을 보여 상당히 좋은 치료효과를 보였다.

3-2 유효성평가

(표5. 해당 요법의 치료 차수 (이전 치료횟수))

(그림1. 총 투약횟수 (주기))

절반 이상의 환자가 2번째 혹은 3번째 치료로 MTP를 받았으며, 5번째 이상으로 확인된 경우도 26례 (14.2%)였다. 총 투여 주기의 중간값은 5회였으며, 최소 1회 후 중단한 환자부터 최대 30주기를 시행한 환자가 있었다. 투여기간의 중앙값은 4.7개월로, 최소 1개월 미만부터 최대 36.4개월까지의 분포를 보였다. 첫 주기를 시작할 때의 용량의 중앙값은 melphalan이 6mg/m²/day, thalidomide가 100mg/day, prednisolone이 60mg/day이었다.

치료후 반응은 완전반응이 28명(15.3%)에서 보고되었으며, 이중 1명은 stringent CR에 해당하였다. 부분반응을 합친 반응률 (response rate)은 57.1%였다. 상기 요법의 시작부터 질병의 진행이 확인되는 시점까지의 기간을 기준으로 산출한 무진행생존기간의 중앙값은 8.9개월이었다.

(표6. 유효성 평가)

(그림2. 무진행생존기간 (progression-free survival, PFS))

사망이 확인된 환자는 총 117명 (61.9%)이었으며, 이를 바탕으로 산출한 전체 생존기간(OS)은 24.7개월 (95% C.I. 19.458 - 29.942)이었다. 확인된 사인 중 가장 많은 것은 감염 (20명, 17.1%)였으며, 다발골수종의 악화가 19명 (16.2%)로 두번째였다. 혈전증에 의한 사망은 없었으며, 사인이 확인되지 않은 경우가 73명(62.4%)이었다. 사망에 유의한 영향을 미치는 인자는 발견되지 않았다.

(표7. 사망원인)

(그림3. 전체생존기간 (overall survival, OS))

3-3 안전성평가

조사 시점에서 상기 요법을 중단한 경우가 169명 (94.4%)이었으며, 그 사유로

는 질병 진행이 71명 (40.3%)로 가장 많았다. 약제 부작용에 의한 중단은 26명 (14.8%)로 보고되었으며, 감염 및 기타 합병증에 의한 중단은 14명 (8.0%)였다. 충분한 반응을 얻은 후 휴식을 위해 중단한 경우와, 반응 없음으로 판단하여 다른 치료로 전환한 경우는 각각 25명 (15.2%), 27명 (15.3%)였다.

(표8. 독성 발생률 및 등급, 감량 및 중단 정보)

부작용은 말초신경병증이 26명, 14.2%로 가장 많이 보고되었으며, 그 외 감염, 졸음 및 무기력증이 흔했다. 혈전증 발생은 6명, 3.3%로 매우 드문 편이었다. 혈액학적부작용 중 가장 흔한 것은 백혈구감소증 (18명, 9.8%)였으며, 빈혈과 혈소판은 각각 14명 (7.7%), 7명(3.3%)이었다.

3등급 이상의 중증 이상반응은 총 53명 (28.9%)에서 보고되었다. 이중 가장 흔한 것은 감염과 백혈구감소증이었으며, 이들 환자는 대부분 MPT 요법을 중단하게 되었다. 말초신경병증에 의해 상기 요법을 중단한 경우가 6명 있었으며, 혈전증은 2명에서 중단이 확인되었다.

3-4 이전연구사례와의 결과비교

(표9. 이전 연구사례와의 결과 비교)

재발,불응성 환자를 대상으로 한 Scalovic의 2002년 보고와 비교할 때, 반응률은 본 연구에서 조사한 결과가 좀더 우수하였다. 그중에서 완전반응률은 초치료 환자를 대상으로 한 Palumbo의 연구와 비슷한 정도였다. 무진행생존(PFS)와 전체생존(OS)은 다른 연구와 직접 비교는 불가능하였으나 대체로 이전 결과와 비슷하거나 우월한 것으로 생각된다.

Scalovic의 연구에서는 혈액학적 독성의 빈도가 매우 높은 것을 보고되었는데, 이는 멜팔란을 정주요법으로 투여한 것과 탈리도마이드 용량을 증량했던 것에 기인한 것으로 생각된다. 본 연구에서는 과거 연구결과에 비해 혈액학적 독성은 적게 보고되었으며, 비혈액학적 독성 역시 전체적으로 빈도가 낮았다. 탈리도마이드의 주요 부작용인 혈전증은 Palumbo의 연구에서는 전체

의 12%에서 보고될 만큼 흔했으나 본 연구에서는 0.6%로 매우 드물었다. 이는 혈전증의 유병률에 대한 인종적 차이에 의한 것으로 생각된다.

3-5 대체가능 약제와의 결과비교

(표10. 대체가능 약제와의 비교)

본 연구에서 조사한 바에 따르면, MTP 요법을 사용하는 환자의 대부분이 bortezomib에 노출된 병력이 있었다. 2014년 1월 현재 급여기준에 따르면 재발, 불응성 다발골수종에서 bortezomib을 제외하고 사용 가능한 요법은 melphalan+steroid (MP), vincristine+adriamycin+dexamethasone 등이 있다. 이중 Palumbo의 연구에서 함께 조사한 MP요법의 효과 및 독성을 비교해보면, MPT 요법이 MP 요법에 비해 반응률이 약간 더 우수한 것으로 보인다. 특히 Palumbo의 연구가 초치료 환자를 대상으로 했음을 감안했을 때 그 차이는 실제로 좀더 클 것으로 생각된다. 독성에 관한 분석에서는 혈액학적 독성은 차이가 없었으나, 탈리도마이드에 의한 비혈액학적 독성 - 피로감, 말초신경병증 - 은 MPT에서 많았으며, 특히 감염 합병증이 MPT에서 좀더 흔한 것으로 보고되었다.

4. 고찰

본 연구는 재발, 불응성 다발골수종 환자에서 MPT 사용에 대한 후향적 자료 조사 연구이다. 본 연구의 가장 중요한 한계점은 다양한 요양기관에서 수집한 정보를 취합하였기 때문에 자료의 일관성이 떨어지는 우려가 있다는 점이며, 후향적 조사이기 때문에 미비한 정보가 많다는 점 역시 중요하다.

MPT 시행받은 환자들의 특징은 일반적인 다발골수종 환자들의 분포와 크게 다르지 않은 것으로 파악되었다. 그러나 다수의 의무기록에서 환자의 활동도와 부작용의 등급평가가 명시되지 않아 정보를 거의 수집할 수 없었다. 또한 주요 예후인자인 세포유전학적 정보가 극히 미비하였는데, 이는 검사 비용과

유효성을 우려하여 기관마다 검사 처방의 원칙이 다르기 때문에 파악된다. 고령 성인에게 호발하는 다발골수종의 특성상, 상당히 많은 수의 환자가 고혈압과 당뇨를 동반하고 있는 것으로 확인되었으며, 이중 다수가 동반질환에 대한 약물을 함께 사용하고 있었다. 감염질환과 급성감염, 활동성 악성종양은 비교적 낮은 빈도를 보였는데, 이는 항암치료 시작을 결정하는 시점에 위와 같은 동반질환이 있는 경우 치료대상에서 배제되는 경향이 있기 때문으로 생각된다.

MPT 요법을 시행하기 전 대부분의 환자가 2가지 이상의 치료법을 사용하였는데, 치료약의 선택은 연령대별로 차이가 있었다. 65세 미만 환자의 경우 자가조혈모세포이식을 염두에 두는 관계로 첫 치료로 thalidomide나 VAD와 같은 골수독성이 적은 약제를 선택하였으며, 2차 치료에서는 많은 환자가 bortezomib 치료를 받았다. 초치료에 비해 2차 이상에서 효과가 강력한 bortezomib과 같은 약제가 많이 사용됨에 따라, 반응률과 무진행생존기간이 모두 2차 이상에서 우월한 결과를 보인다. 65세 이상에서는 알킬화제인 melphalan을 처음 사용하는 경우가 가장 많았고, 2차 이상에서는 마찬가지로 bortezomib을 비롯한 신약 처방률이 고르게 높은 경향을 보인다.

이전 치료력을 조사한 결과 약 70%의 환자들이 2차 치료까지 마친 상태에서 MPT 요법을 시작했으며, 이들 중 다수는 이미 2차 치료요법으로서 bortezomib에 노출된 상태였다. 이와 같이 본 연구에서 조사한 환자들이 bortezomib에 불응성이거나 재발한 다발골수종 환자였음에도 불구하고 MPT 요법에 대한 반응률은 50%로, 이전에 보고된 thalidomide 포함 연구들의 결과와 비슷한 수준이었다. 따라서 재발, 불응성 다발골수종에서 MPT 요법은 충분히 고려할 만한 가치가 있는 치료라고 생각된다.

MPT 요법의 가장 흔한 부작용은 말초신경병증과 감염, 졸음 및 진정 등으로 주로 thalidomide에 의한 것으로 생각된다. 치명적인 혈전증이나 혈액학적 부작용은 드물게 관찰되어 상대적으로 안전한 것으로 평가할 수 있으나, 결과적으로 14.8%의 환자가 약제 부작용으로 상기 요법을 중단한 것으로 나타났다. 특히 부작용이 아닌 합병증 (complication)에 의해 중단한 것으로 보고된 14명의 환자 중 다수가 감염질환이 그 사유였는데, MPT 요법의 경우 혈액학적 부작용 중 백혈구감소증을 가장 흔히 유발하고 이중 다수가 약제 중단으

로 이어졌다는 점에서 이들 또한 부작용 관련 중단례로 분류할 수 있다. 따라서 MPT 요법을 적용할 때는 백혈구감소증과 감염질환 동반에 대한 면밀한 관찰과 적극적인 대처가 중요하다고 생각된다.

결론적으로 MPT 요법은 반응률이 높고 반응 지속기간이 길어 효과면에서 재발, 불응성 환자들에게 유용한 치료제가 될 수 있다. 치료기간 중 말초신경병증과 감염, 백혈구감소증과 같은 부작용의 관리가 중요하다.

5. 결론

재발, 불응성 다발골수종에서 MPT 요법은 반응률이 높고 반응 지속기간이 비교적 길어 효과적이라고 볼 수 있다. 2014년 발표된 미국국립암센터 네트워크 (NCCN) 권고안에서도 가장 높은 수준의 근거를 가진 표준요법의 하나로 인정한 것으로서 현 제도 하에서 재발, 불응성 다발골수종 환자에게 유용한 치료수단 중 하나로 생각되므로, 위 요법은 사전신청요법 유지 또는 급여요법으로의 전환을 고려함이 타당하다.

6. 참고문헌

1. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol, 1998. 16(12): p. 3832-42.
2. Child, J.A., et al., High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med, 2003. 348(19): p. 1875-83.
3. Attal, M., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med, 1996. 335(2): p. 91-7.
4. Srkalovic G., et al. Use of Melphalan, Thalidomide, and Dexamethasone in Treatment of Refractory and Relapsed Multiple Myeloma. Medical Oncology, 2002. 19(4): p.219-26
5. Palumbo, A., et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. The Lancet. 2006. 367(9513): p.11-17

표1. 요양기관별 분포

요양기관명	총 환자		분석유효환자수		분석불가환자수	
	N	%	N	%	N	%
가톨릭대학교서울성모병원	19	8.6	13	7.3	6	14.0
가톨릭대학교성빈센트병원	6	2.7	5	83.3	1	16.7
건국대학교병원	3	1.4	3	1.7	0	0.0
경상대학교병원	5	2.3	4	2.2	1	2.3
고려대의과대학부속구로병원	4	1.8	0	0.0	4	9.3
고려대의과대학부속병원	4	1.8	3	1.7	1	2.3
고려대의과대학부속안산병원	1	0.5	0	0.0	1	2.3
고신대학교복음병원	9	4.1	7	3.9	2	4.7
국립암센터병원	5	2.3	3	1.7	2	4.7
대구가톨릭대학교병원	2	0.9	2	1.1	0	0.0
동아대학교병원	10	4.5	7	3.9	3	7.0
부산대학교병원	4	1.8	4	2.2	0	0.0
분당서울대학교병원	23	10.4	23	12.9	0	0.0
삼성서울병원	9	4.1	9	5.1	0	0.0
서울대학교병원	1	0.5	1	0.6	0	0.0
서울아산병원	47	21.3	43	24.2	4	9.3
서울특별시보라매병원	2	0.9	2	1.1	0	0.0
순천향대학교서울병원	1	0.5	1	0.6	0	0.0
아주대학교병원	8	3.6	4	2.2	4	9.3
연세대학교의과대학강남세브란스병원	3	1.4	3	1.7	0	0.0
연세대학교의과대학세브란스병원	17	7.7	15	8.4	2	4.7
의료법인길의료재단길병원	3	1.4	2	1.1	1	2.3
이화여대부속목동병원	2	0.9	1	0.6	1	2.3
인제대학교부속부산백병원	3	1.4	3	1.7	0	0.0
인하대학교의과대학부속병원	2	0.9	2	1.1	0	0.0
전북대학교병원	9	4.1	9	5.1	0	0.0
차의과학대학교분당차병원	1	0.5	1	0.6	0	0.0
화순전남대학교병원	18	8.1	13	7.3	5	11.6
총합	221	100.0	183	100.0	38	100.0

표2. 기본 정보

항목		환자 수 (전체 178명)	백분율
성별	남	140	76.5%
	여	38	20.8%
	정보없음	5	2.7%
연령	65세 미만	67	36.8%
	65세 이상	115	63.2%
	연령 중앙값 (범위)	67.1세 (최소 30세 - 최고 91세)	
병기			
Durie-Salmon	1	9	4.9%
	2	24	13.1%
	3	86	47.0%
	No data	64	34.9%
ISS	1	8	4.4%
	2	22	12.1%
	3	41	22.5%
	No data	111	61.0%
Immunoglobulin heavy chain subtype	IgG	93	50.8
	IgA	47	25.7
	IgM	2	1.1
	IgD	7	3.8
	Light chain disease	18	9.8
	No data	16	8.7
Immunoglobulin light chain subtype	Kappa	91	49.7
	Lambda	74	40.4
	No data	18	9.8
Myeloma-related Symptoms	Anemia	90	49.1
	Hypercalcaemia	10	6.2
	Renal insufficiency	14	8.5
	Osteolytic lesion	67	39.4
Complications	Extramedullary Plasmacytoma	18	10.7

항목	환자 수 (전체 178명)	백분율
Fracture	56	32.9
Hyperviscosity syndrome	5	3.0
Dialysis	5	3.0
Co-morbidities		
Diabetes mellitus	19	10.4
Hypertension	58	31.7
Hypercholesterolemia	3	1.6
Hepatitis B	5	2.7
Hepatitis C	1	0.5
Coronary artery disease	8	4.4
Liver cirrhosis	1	0.5
Heart failure	1	0.5
Renal insufficiency (not related to myeloma)	11	6.0
HIV	0	0
Tuberculosis	3	1.6
Active bacterial infection (except tuberculosis)	0	0
Active malignant tumor (except myeloma)	3	1.6
Dose reduction	18	10.7
Cessation d/t toxicities	26	14.8
Median treatment duration	4.7 months	
Dose of drugs	Melphalan	6mg/m ² /day
	Thalidomide	100mg/day
	Prednisolone	60mg/day

표3. 동반질환 및 병용약물

동반질환	환자수	백분율(%)	병용약물
Diabetes mellitus	19	10.4	insulin, gliclazide, metformin, pioglitazone
Hypertension	58	31.7	Amlodipine(10), Aspirin(4), Beta-blocker(2) ACE inhibitor(1), ARB(3),others(nicergoline, chlorthalidone)
Hypercholesterolemia	3	1.6	Atorvastatin
Hepatitis B	5	2.7	
Hepatitis C	1	0.5	
Coronary artery disease	8	4.4	coumadin
Liver cirrhosis	1	0.5	
Heart failure	1	0.5	
Renal insufficiency (not related to myeloma)	11	6.0	
HIV	0	0	
Tuberculosis	3	1.6	rifampicin/ethambutol/isoniazid
Active bacterial infection (except tuberculosis)	0	0	
Active malignant tumor (except myeloma)	3	1.6	

표4. 이전 치료력 관련 정보

	65세 미만			65세 이상		
	Regimen	환자수	백분율(%)	Regimen	환자수	백분율(%)
1st line	VAD	23	34.3	melphalan	41	35.7
	thalidomide	12	17.9	thalidomide	21	18.3
	bortezomib	10	14.9	VAD	15	13.0
	steroid	10	14.9	steroid	15	13.0
	melphalan	7	10.4	bortezomib	9	7.8
	cyclophosphamide	3	4.5	cyclophosphamide	8	7.0
				Lenalidomide	1	0.9
2nd line	bortezomib	34	50.7	bortezomib	39	33.9
	thalidomide	14	20.9	thalidomide	26	22.6
	VAD	5	7.5	cyclophosphamide	5	4.3
	cyclophosphamide	1	1.5	VAD	2	1.7
	DCEP	1	1.5			
	lenalidomide	1	1.5			

	65세미만			65세이상		
	Regimen	환자수	백분율(%)	Regimen	환자수	백분율(%)
3rd line	bortezomib	14	20.9	bortezomib	14	12.2
	thalidomide	6	9.0	thalidomide	8	7.0
	cyclophosphamide	3	4.5	melphalan	4	3.5
	steroid	2	3.0	steroid	4	3.5
	VAD	1	1.5	VAD	3	2.6
	DTPACE	1	1.5	cyclophosphamide	2	1.7
				lenalidomide	1	0.9
4th line	bortezomib	7	10.4	bortezomib	6	5.2
	thalidomide	2	3.0	melphalan	3	2.6
	cyclophosphamide	2	3.0	thalidomide	2	1.7
	DCEP	1	1.5	cyclophosphamide	2	1.7
	melphalan	1	1.5	steroid	1	0.9
	steroid	1	1.5	VAD	1	0.9

표5. 해당 요법의 치료 차수 (이전 치료횟수)

단계	환자수	백분율(%)
1st line	8	4.4
2nd line	48	26.2
3rd line	64	35.0
4th line	29	15.8
5th line	21	11.5
6th line	4	2.2
7th line	1	0.5
No data	8	4.4

그림1. 총 투약횟수 (주기)

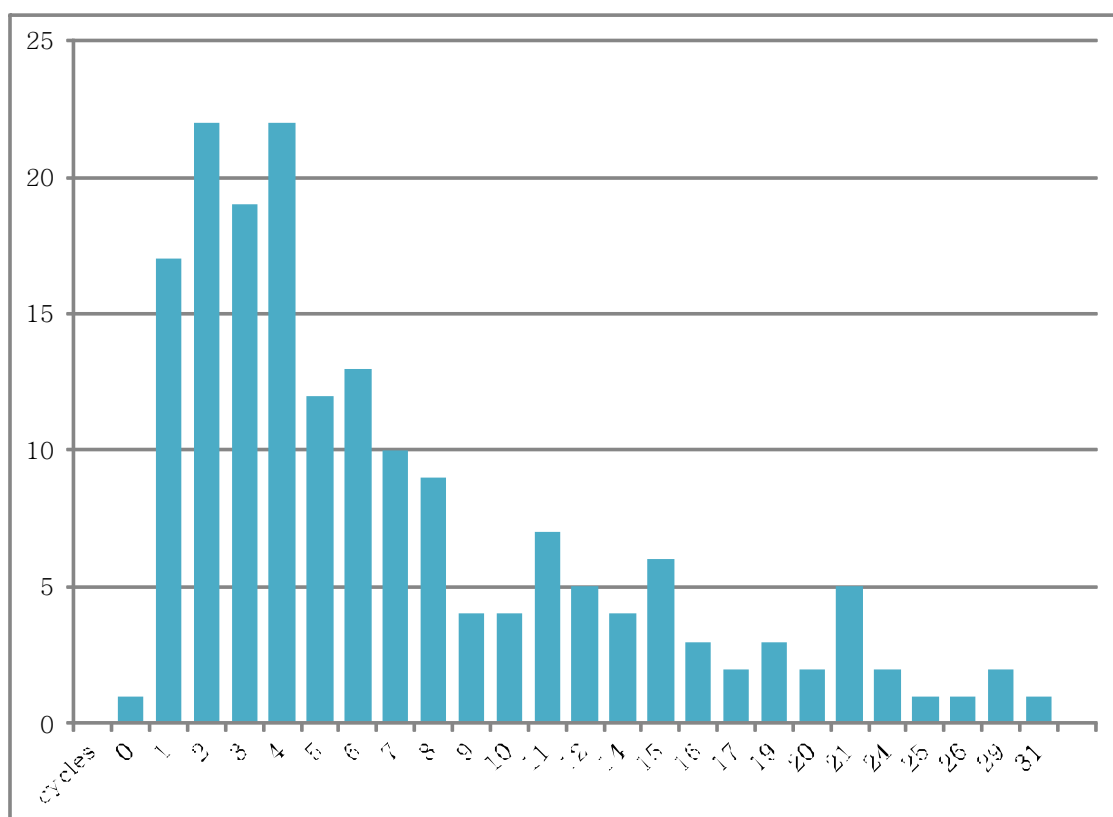


표 6. 유효성 평가

Endpoints	Value
전체반응률 (overall response rate)	57.1%
완전반응률 (complete response rate)	15.3%
무진행생존기간 (median disease free survival)	8.9 months
전체생존기간 (median overall survival)	24.7 months

그림2. 무진행 생존기간 (progression-free survival, PFS)

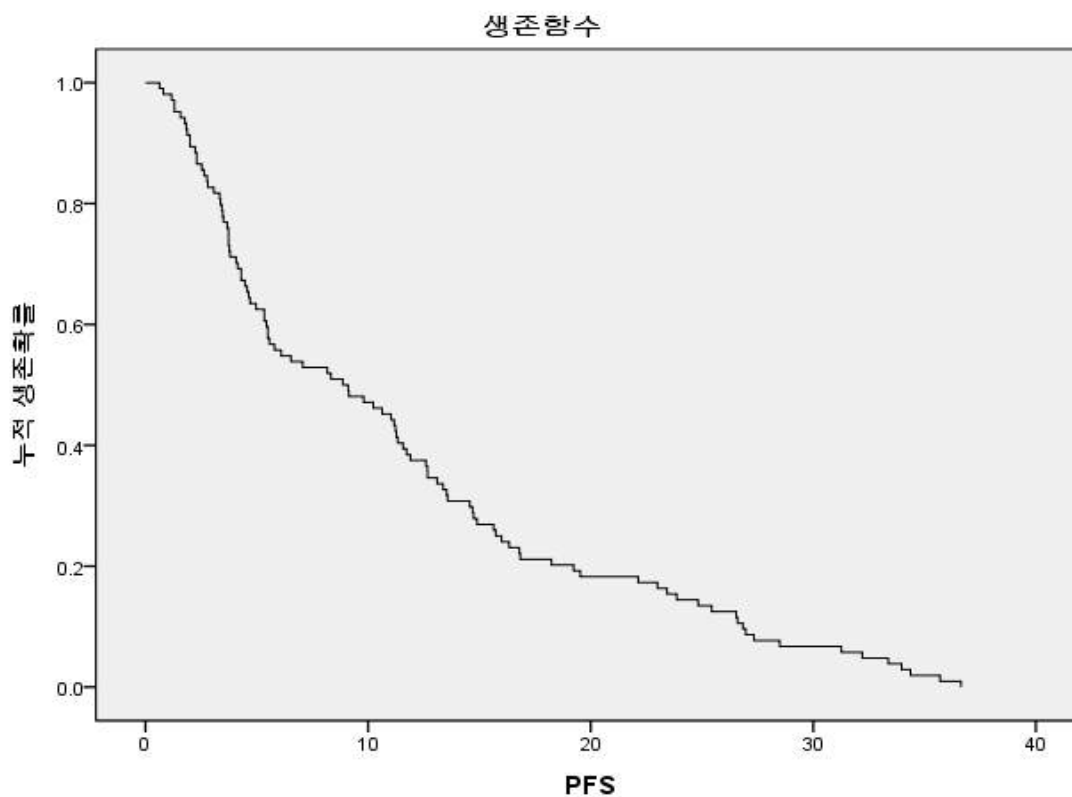


표7. 사망원인

Cause of death	환자수	백분율(%)
Disease progression	19	16.2
Complication_Infection	20	17.1
Complication_Bleeding	5	4.3
Complication_Thrombosis	0	0
Unknown	73	62.4

그림3. 전체생존기간 (overall survival, OS)

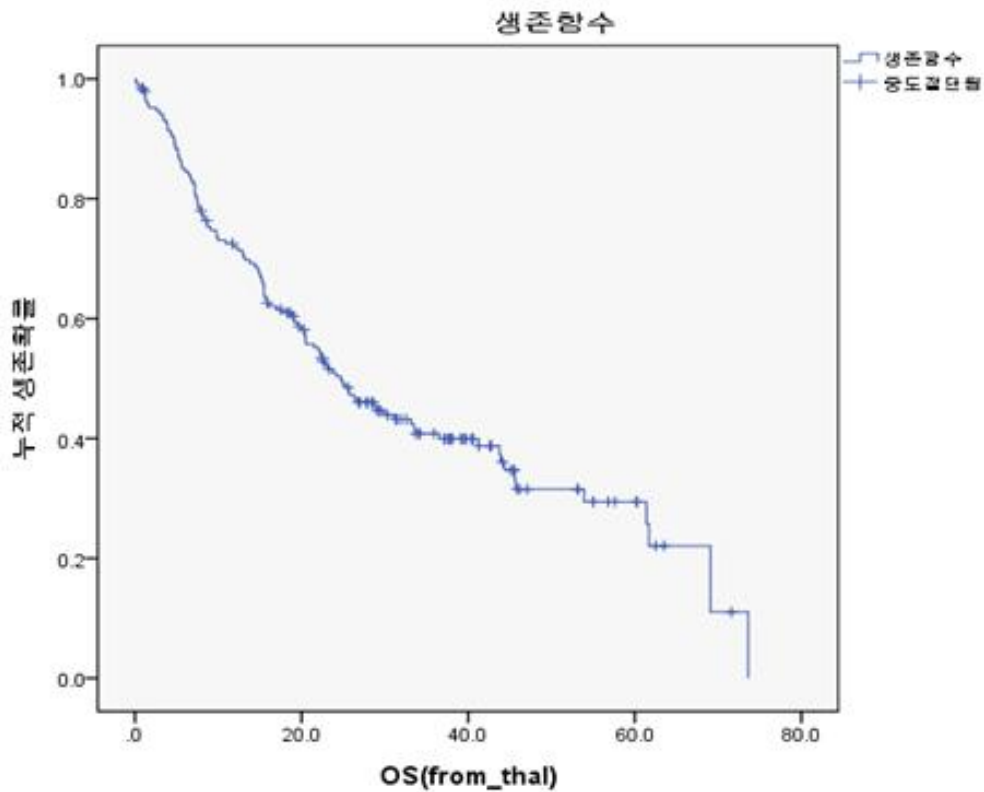


표8. 독성 발생률 및 등급, 감량 및 중단 정보

	환자수	백분율(%)	Grade/N (%)					Dose reduction		Cessation
			1	2	3	4	5	환자수	% mean(\pm SD)	환자수
말초신경병증	26	14.2	7	13	6			2	Thalidomide 50%(\pm 0)	6
혈전증	6	3.3	4		1			0		2
감염	19	10.4		5	11			0		12
졸음,진정,허약,피로	22	12.0	4	10	7	1		3	Thalidomide 50%(\pm 0)	2
어지러움/기립성저혈압	8	4.4	3	4	1			1	Thalidomide 50%(\pm 0)	0
소화기계부작용 (변비,소화불량 등)	18	9.8	7	8	3			2	Thalidomide 50%(\pm 0), Melphalan 25%(\pm 0),	4
백혈구감소증	18	9.8	3	2	10	3		6	Melphalan 31.6%(\pm 10.9)	8
빈혈	14	7.7	2	8	4			1	Thalidomide 25%(\pm 0),	2
혈소판감소증	7	3.3		1	4	2		3	Thalidomide 25%(\pm 0), Melphalan 25%(\pm 0),	3

표9. 이전 연구사례와의 결과 비교

	Srkalovic et al. (2002)[4]	Palumbo et al. (2006)[5]	This study (2014)
Study design	observation	Randomised trial	Retrospective
N of patients	21	129	183
Stage	Durie-Salmon stage III, relapse & refractory	Previously untreated, Age>65	relapse &refractory
Dose	Melphalan : iv, total dose of 50 mg every 4-6 wk for a maximum of four cycles	melphalan : po 4mg/m ² on days 1-7	melphalan : po 4mg/m ² on days 1-7
	Dexamethasone : orally at adose of 40 mg/d for 4 d	prednisone : po 40mg/m ² on days 1-7	prednisone : po 40mg/m ² on days 1-7
	Thalidomide: 50-100 mg orallyonce daily, maximum 400 mg	Thalidomide : 100mg/day continuously	Thalidomide : 100mg/day continuously
Response			
CR rate	5.0%	15.5%	15.3%

	Srkalovic et al. (2002)[4]	Palumbo et al. (2006)[5]	This study (2014)
Response rate	45.0%	76.0%	57.1%
median PFS	9 months	2Y EFS : 54%	8.9 months
median OS	13 months	3Y OS : 80%	24.7 months
Gr3-4 Toxicity			
hematologic toxicity	neutropenia : 13 (62%)	neutropenia : 21 (16%)	neutropenia : 13 (7.1%)
	thrombocytopenia : 11(48%)	thrombocytopenia : 4(3%)	thrombocytopenia : 6(3.3%)
	anemia : 12 (57%)	anemia : 4(3%)	anemia : 4(2.2%)
non-hematologic toxicity		fatigue : 3(3%)	fatigue : 8(4.4%)
	fatigue : 3 (14%)	neuropathy : 10(8%)	neuropathy : 6(3.3%)
	neuropathy : 1 (5%)	constipation : 8(6%)	GI symptoms : 3(1.6 %)
	nausea : 1 (5%)	infection : 12(10%)	infection : 11(6.0%)
		thrombosis : 15(12%)	thrombosis : 1(0.5%)

표10. 대체가능 약제와의 비교

	Palumbo et al. (2006)	This study (2014)
Study design	Randomised trial	Retrospective
N of patients	126	183
Stage	Previously untreated, Age>65	relapse &refractory
Dose	melphalan : po 4mg/m ² on days 1-7 prednisone : po 40mg/m ² on days 1-7	melphalan : po 4 mg/m ² on days 1-7 prednisone : po 40 mg/m ² on days 1-7 Thalidomide : 100 mg/day continuously
Response		
CR rate	2.4%	15.3%
Response rate	47.6%	57.1%
median PFS	2Y EFS : 27%	8.9 months
median OS	3Y OS : 64%	24.7 months
Gr3-4 Toxicity		
hematologic toxicity	neutropenia : 22 (17%)	neutropenia : 13 (7.1%)

	Palumbo et al. (2006)	This study (2014)
non-hematologic toxicity	thrombocytopenia: 5(4%)	thrombocytopenia : 6(3.3%)
	anemia : 5(4%)	anemia : 4(2.2%)
	fatigue : 1(1%)	fatigue : 5(3%)
	neuropathy : 0(0%)	neuropathy : 6(3.4%)
	constipation : 0(0%)	GI symptoms : 2(1.7%)
	infection : 2(2%)	infection : 11(6.5%)
	thrombosis : 2(2%)	thrombosis : 1(0.6%)

II. 최종보고서(TCD) 요약

<p>연구제목</p>	<p>다발골수종에서 2개 허가초과 항암화학요법(melphalan + prednisolone + thalidomide, thalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone) 사후평가 연구 : Thalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone (TCD)</p>
<p>책임연구자</p>	<p>서울대학교병원 윤성수</p>
<p>서론</p>	<p>본 연구는 재발성, 불응성 다발골수종에서 허가초과 항암요법인 Thalidomide/Cyclophosphamide/Dexamethasone (TCD) 의 3제 요법의 사용실적 및 행태, 효과, 독성에 관한 후향적 연구이다.</p>
<p>방법</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 건강보험심사평가원에 보고된 TCD 요법 시행 환자를 대상으로, 해당 요양기관에 방문조사를 실시하고 후향적으로 자료를 분석하였다. - 환자 기본 정보 및 치료 시행관련 정보, 반응을 및 독성, 생존 여부 등의 정보를 조사하였다.

<p>결과</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 총 21개 기관에서 177명에 대한 정보를 수집하였다 - 상기 요법의 총 투여 주기의 중간값은 5회였으며, 투여기간의 중앙값은 4.2개월이었다. - 반응률은 61.7% 였으며, 무진행생존기간의 중앙값은 4.8개월이었다. - 전체생존기간(OS)의 중앙값은 23.9개월이었다. - 부작용 중 가장 흔한 것은 말초신경병증(43명, 24.3%)이었으며, 3등급 이상의 중증 이상반응은 총 44명 (24.9%)에서 보고되었다. - 이전 연구결과와 비교하여 반응률 및 생존기간은 비슷한 정도였으며, 혈전증 및 혈액학적 독성은 비교적 적은 편이었다.
<p>결론</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 재발, 불응성 다발골수종에서 TCD 요법은 효과적이고 안전한 치료로서 2014년 발표된 유럽 다발 골수종 네트워크 권고안에서도 표준요법의 하나로 인정한 것으로서 사전신청요법 유지 혹은 급여요법으로의 전환을 고려함이 타당하다. - 말초신경병증과 감염, 백혈구감소증과 같은 부작용의 관리가 중요하다.

1. 서론

다발골수종(MM)은 형질세포의 악성 종양으로서, 과거에는 드문 질환이었으나 고령화가 진행됨에 따라 우리 나라에서도 발생이 급격히 늘고 있다. 1990년대 중반까지 melphalan, cyclophosphamide 및 dexamethasone을 병합한 치료가 주로 시행되었으나 반응율이 낮고 완전반응을 얻는 것이 쉽지 않았다 [1]. 고용량 멜팔란 치료에 이은 자가 조혈모세포 이식은 전반적인 반응율과 무질환생존기간, 전반적 생존을 증가시킴으로써, 65세 이하의 새로 진단된 골수종 환자에 대한 표준 요법으로 자리 잡았다 [2, 3]. 1990년대 후반부터는 bortezomib과 thalidomide, lenalidomide와 같은 새로운 표적 치료 약물이 치료에 도입되었는데, 이중 탈리도마이드는 가장 먼저 다발성골수종에 쓰이기 시작한 약으로서, 여러 임상시험에서 그 효과가 증명된 바 있다. 특히 재발하거나 일차 치료에 불응성인 환자를 대상으로 thalidomide와 스테로이드와 함께, 전통적으로 다발골수종에 효과가 있다고 알려진 알킬화제인 cyclophosphamide를 병용한 요법은 여러 측면에서 연구되고 그 효과가 증명되었다[4]. 이에 따라 상기 요법은 현재 사전승인제도에 의해 국내에서 사용되고 있다.

본 연구에서는 재발성, 불응성 다발골수종에서 허가초과 항암요법인 thalidomide + cyclophosphamide + dexamethasone (TCD) 의 3제 요법의 사용 실적 및 행태, 효과, 독성에 관한 정보를 분석하여 상기 요법의 적절성을 평가하고 향후 정책 결정에 필요한 기초자료를 하고자 한다.

2. 방법

2-1. 대상환자 및 방법

본 연구는 상기 요법을 시행한 것으로 건강보험심사평가원에 보고된 환자를 대상으로 하며, 연구원이 해당 요양기관을 직접 방문하여 의무기록조사를 통한 후향적 자료조사를 시행하고 이를 토대로 분석한다.

2-2. 약제투여방법

재발, 불응성 다발골수종에서 사이클로포스파마이드+탈리도마이드+프레드니솔론(이하TCD) 요법

2-3. 유효성평가

- 반응율 : 반응율 평가 : IMWG (international myeloma working group): 국제골수종연구회 표준 반응 기준에 따라 평가
- 반응지속기간
- 생존분석 : 의무기록 및 사망자료 조사를 통한 통계분석 (Kaplan-Meyer analysis)
 - ① 전체 생존율 (Overall survival): 본 임상연구에 등록된 모든 환자를 대상으로 하며, 등록시점부터 모든 원인에 의한 사망까지의 기간
 - ② 무사건 생존율 (Event-free survival): 본 임상연구에 등록된 모든 환자를 대상으로 하며, 등록시점부터 사건 (Event)이 발생할 때까지의 기간
 - ③ 무질병생존율 (Disease-free survival): 완전관해에 도달한 환자들만을 대상으로 하며, 완전관해로 평가된 시점부터 재발 또는 모든 원인에 의한 사망까지의 기간

2-4. 안전성평가

- 중증도, 발생률, 독성에 의한 중단률, 독성에 의한 사망률
- 중증도 평가기준 : NCI CTCAE version 4.0 기준에 따라 평가

2-5. 자료 분석 방법

- 병원정보 : 병원명, 환자 분포 (환자 수 및 분율)
- 환자정보 : 성별, 연령, 생존정보, performance status, 동반질환, 병용약물
- 치료에 대한 반응 : IMWG (international myeloma working group): 국제골

수종연구회 표준반응 기준에 따라 평가

- 생존분석 : 의무기록 조사를 통한 통계분석 (Kaplan-Meyer analysis)

① 전체 생존율 (Overall survival):치료 시점부터 모든 원인에 의한 사망까지의 기간

② 무사건 생존율 (Event-free survival): 치료 시점부터 질병의 진행, 재발, 사망 등의 사건(Event)이 발생할 때까지의 기간

③ 무질병생존율 (Disease-free survival): 완전관해에 도달한 환자들만을 대상으로 하며, 완전관해로 평가된 시점부터 재발 또는 모든 원인에 의한 사망까지의 기간

- 치료 행태에 관한 정보 : 치료단계, 투여 용량, 투여 주기, 조기중단 여부, 조기중단 원인

- 독성 평가 : 중증도, 발생률, 독성에 의한 중단률, 독성에 의한 사망률

3. 결과

3-1 환자 기본정보(병원정보 포함)

총 21개 기관에서 정보를 수집하였다. (표1) 2014년 1월 16일 현재 조사를 의뢰받은 총 210례에 대한 의무기록 조사가 완료되었다. 이중 실제 조사가 가능한 환자는 177명(84.3%)이었다. 조사에서 제외된 33명은 중복된 경우가 23명(69.7%), 기관내 의무기록 상에 환자에 대한 정보가 존재하지 않은 경우가 10명(30.3%) 있었다. 중복례는 사후보고가 매년 이루어지는 관계로 2년에 걸쳐 반복 보고된 경우로 생각되며, 최종 치료결과를 기준으로 정보를 수집하였다.

대상 환자는 남녀 각각 87명(49.2%), 90명(50.8%)으로 비슷하였으며, 병기 별로는 Durie-Salmon staging (DSS) 는 3기가 가장 많았고 International staging system (ISS) 에서는 2,3기가 동수였다. 그러나 ISS의 경우 병기가 확인되지 않은 경우가 절반 이상 (70.1%)였다.

M단백 아형별 분석에서는 IgG가 95명, 53.7%, IgA가 40명, 22.6%, 경쇄단백이

26명 14.7%로, 일반적인 다발골수종의 아형 분포와 거의 일치하는 결과를 보였다. 경쇄단백의 아형으로는 kappa가 103명, 58.2%, lambda가 67명 37.9%로, kappa light chain이 많은 것으로 조사되었다.

다발골수종 진단시 동반된 증상으로는 빈혈이 78명 (44.1%)으로 가장 흔했으며, 그 다음으로는 골 용해성 병변과 그에 따른 병적골절이 각각 61명 (34.5%), 44명 (24.9%)로 흔했다. 신기능부전이 동반된 경우는 21명 (11.9%)였으며, 이중 13명 (7.3%)이 신보조요법(투석)을 받고 있었다. 골수 외 형질세포 종양은 29명 (16.4%) 환자에서 발견되었다. 고칼슘혈증 및 과다점도증후군의 유병률은 모두 10% 미만으로 상대적으로 드물었다. (표2)

다발골수종에서 예후적 의미가 있는 염색체이상이 소수의 환자에게서 발견되었다. 그러나 조사결과 세포유전학적 분석은 검사 자체가 이루어지지 않은 경우가 50% 가까이 되었다.

동반질환 중 가장 흔한 것은 고혈압 (51명, 28.8%)였으며, 이중 많은 병용약물 중 가장 흔한 것은 칼슘통로차단제인 amlodipine(4명) 및 nifedipine(4명)이었고, 베타차단제도 4명의 환자가 복용하고 있었다. 당뇨병은 23명 (13.0%)에서 동반되었으며 insulin, gliclazide, metformin, glimepride 등의 약제를 사용하고 있었다. 다발골수종에 기인하지 않은 다른 원인의 신기능저하를 보이는 환자는 20명 (11.3%)였으며, 이중 12명이 투석을 받고 있었다. 치료 시작 당시 활성 세균감염을 가진 환자도 7명 (4.0%)가 있었다. (표3)

TCD 요법을 사용하기 전에 치료를 받은 병력을 조사해보았다. 우선 자가조혈모세포이식의 대상이 되는 65세 미만의 환자에서는 1차 치료로 골수독성이 적은 VAD (Vincristine+Adriamycin+Dexamethasone) 또는 고용량 steroid 단독 요법을 사용한 경우가 많았다. 2차 치료로는 bortezomib 병합 요법이 가장 흔히 처방되었는데, 이는 현행 급여 기준에 따른 선택인 것으로 파악된다. 반면 65세 이상 환자는 첫번째 치료약제로서 알킬화제인 melphalan을 선택한 경우가 가장 많았으며, bortezomib-melphalan-prednisolone 병합요법의 일환으로 bortezomib을 사용한 경우도 13례 있었다. 2차 이후로는 역시 bortezomib이 가장 많이 선택되었다. (표4)

각각의 치료차수에 수행된 항암요법과 효과는 다음과 같다.

- 1) 1차 치료 : VAD가 42명 (25.0%), melphalan이 36명 (21.4%), 고용량 스테로이드 요법이 30명(17.9%)이었다. 반응률(response rate)은 33.9%였으며, 무진행생존기간의 중앙값은 4.9개월이었다.
- 2) 2차 치료 : bortezomib이 93명(71.5%)로 대다수를 차지하였다. 반응률은 56.9%, 무진행생존기간의 중앙값은 10.2개월로 1차 치료에 비해 대체로 우월하였다.
- 3) 3차 치료 : bortezomib이 36명(62.1%), thalidomide가 13명(22.4%)으로 여전히 많았으며, 반응률은 39.7%, 무진행생존기간의 중앙값은 6.7개월이었다.
- 4) 4차 치료 : thalidomide가 6명(31.6%), bortezomib이 4명(21.1%)로 가장 많았고, 그 외에 dexamethasone+cyclophosphamide+etoposide+cisplatin (DCEP) 과 같은 세포독성 항암제의 병합요법도 일부에서 시행되었다. 반응률은 57.9%였으나, 무진행생존기간의 중앙값은 4.7개월로 짧았다.

고용량항암요법 및 자가조혈모세포이식은 전체의 44.1%인 78명의 환자가 수행하였으며, 자가이식 후 반응 평가 결과 59%에 달하는 46명의 환자가 완전 반응 (complete response, CR)을 보여 상당히 좋은 치료효과를 보였다.

3-2 유효성평가

절반 가까운 78명 (44%)의 환자가 3번째 치료로 TCD를 받았으며, 그 외에는 2차, 4차 치료인 경우가 많았다. 5번째 이상으로 확인된 경우도 14명(7.9%)이었다. (표5) 총 투여 주기의 중간값은 5회였으며, 최소 1회 후 중단한 환자부터 최대 31주기를 시행한 환자가 있었다. 투여기간의 중앙값은 4.2개월로, 최소 1개월 미만부터 최대 29.8개월까지의 분포를 보였다. (그림 1)

첫 주기를 시작할 때의 용량의 중앙값은 cyclophosphamide 200mg/m²/day, thalidomide 100mg/day, dexamethasone이 40mg/day로, thalidomide와 dexamethasone은 일반적으로 사용하는 TCD 요법의 프로토콜과 동일하였으나 cyclophosphamide는 약간 용량이 낮은 경향을 보였다.

치료후 반응은 완전반응이 25명(14.2%)에서 보고되었으며, 이중 1명은 stringent CR에 해당하였다. 부분반응을 합친 반응률 (response rate)은 61.7%

였다. (표6) 상기 요법의 시작부터 질병의 진행이 확인되는 시점까지의 기간을 기준으로 산출한 무진행생존기간의 중앙값은 4.8개월이었다. (그림 2)

무진행생존기간에 영향을 미치는 인자를 생존분석을 통해 조사했을 때, 단변량 및 다변량 분석에서 TCD 요법에 대한 치료반응이 유일한 예후인자로 나타났다 ($p < 0.001$). (그림 3)

의무기록 조사를 통해 사망이 확인된 환자는 총 103명(58.2%)이었다. 이를 바탕으로 산출한 전체생존기간은 23.9개월 (95% C.I. 18.480 - 29.320) 이었다. (그림4) 확인된 사인 중 가장 많은 것은 감염 (27명, 26.2%) 였으며, 다발골수종의 악화가 26명 (25.2%)로 두번째였다. 혈전증에 의한 사망은 없었으며, 사인이 확인되지 않은 경우가 47명 (45.6%)였다. (표7)

전체생존기간에 영향을 미치는 인자를 생존분석을 통해 조사했을 때, 빈혈이 있는 경우 ($p < 0.001$), 고칼슘혈증이 있는 경우 ($p < 0.001$), 신기능 저하가 있는 경우 ($p = 0.006$), 투석을 하는 경우 ($p = 0.001$)가 나쁜 예후인자로 나타났다. 또한 TCD 요법에 대한 치료반응에 따라서도 생존기간에 유의한 차이가 있었다($p < 0.001$). Cox proportional hazard model을 이용하여 다변량 분석을 시행한 결과 TCD에 대한 치료반응($p = 0.001$)과 고칼슘혈증이 있는 경우 ($p = 0.004$), 빈혈이 있는 경우($p = 0.004$)가 유의한 예후인자로 나타났다. (그림 5)

3-3 안전성평가

조사 시점에서 상기 요법을 중단한 경우가 170명 (96.0%)였으며, 그 사유로는 질병 진행이 65명(38.2%)으로 가장 많았다. 약제 부작용에 의한 중단은 28명 (16.5%)로 보고되었으며, 감염 및 기타 합병증에 의한 중단은 20명 (11.8%)였다. 충분한 반응을 얻은 후 휴식을 위해 중단한 경우와, 반응 없음으로 판단하여 다른 치료로 전환한 경우는 각각 24명 (14.1%), 26명 (15.3%) 였다.

부작용은 말초신경병증이 43명, 24.3%로 가장 많이 보고되었으며, 그 외 감염, 졸음 및 무기력증, 소화기계부작용이 흔했다. 혈전증 발생은 9명, 5.1%로 드문 편이었다. 혈액학적부작용 중 가장 흔한 것은 백혈구감소증 (11명, 6.2%)였으며, 빈혈과 혈소판은 각각 3명 (1.7%), 2명 (1.1%)이었다. 총 33명 (18.6%) 환자가 감염 합병증을 겪었으며, 이중 24명이 감염으로 인해 치료를

중단하였다. 졸음 및 허약감과 같은 중추신경계억제증상을 호소하는 경우도 40명 (22.6%)로 보고되었는데, 이중 13명이 치료를 중단하였다.

3등급 이상의 중증 이상반응은 총 44명(24.9%)에서 보고되었다. 이중 가장 흔한 것은 감염 (24명)과 백혈구감소증(5명)이었다. 말초신경병증에 의해 상기 요법을 중단한 경우가 5명 있었으며, 혈전증이 발생한 경우에는 2명에서 중단이 확인되었다. (표 8)

3-4 이전연구사례와의 결과비교

재발, 불응성 환자를 대상으로 한 Garcia-Sanz의 2004년 보고와 비교할 때, 반응률은 본 연구에서 조사한 결과가 좀더 우수하였다. 그중에서 완전반응률은 초치료 환자를 대상으로 한 Morgan의 연구와 비슷한 정도였다. 생존분석은 과거 연구와의 직접 비교는 어려웠다. 무진행생존(PFS)기간은 다른 연구에 비해 본 연구에서 짧은 것으로 보고되었으나, 전체생존(OS)기간은 아직 중앙값에 도달하지 않았다.

독성 분석에서 본 연구의 결과는 이전 보고와 대체로 비슷하였다. 임상적으로 가장 중요한 합병증은 감염으로서, 이는 앞서의 연구에서도 확인된 바이다. 탈리도마이드의 주요 부작용인 혈전증은 Garcia-Sanz와 Morgan 각각 7%, 15.9%로 상대적으로 흔하다고 보고하였으나, 본 연구에서는 1.1%로 매우 드물었다. 이는 혈전증의 유병률에 대한 인종적 차이에 의한 것으로 생각된다. (표 9)

3-5 대체가능 약제와의 결과비교

본 연구에서 조사한 바에 따르면, TCD 요법을 사용하는 환자의 대부분이 bortezomib에 노출된 병력이 있었다. 2014년 1월 현재 급여기준에 따르면 재발, 불응성 다발골수종에서 bortezomib을 제외하고 사용 가능한 요법은 melphalan+steroid (MP), vincristine+adriamycin+dexamethasone 등이 있다. 이중 Palumbo와 Morgan의 연구에서 함께 조사한 MP요법의 효과 및 독성을 비교해보면, 앞서의 두 연구가 초치료 환자를 대상으로 했음에도 불구하고 본

연구의 TCD 요법의 반응률이 더 우수한 것으로 보인다. 그러나 무진행생존 기간은 오히려 짧았다. 독성에 관한 분석에서는 MP요법과 별다른 cm이를 보이지 않았으나 감염 합병증이 TCD에서 좀더 흔한 것으로 보인다. (표 10)

4. 고찰

본 연구는 재발, 불응성 다발골수종 환자에서 TCD 사용에 대한 후향적 자료 조사 연구이다. 본 연구의 가장 중요한 한계점은 다양한 요양기관에서 수집한 정보를 취합하였기 때문에 자료의 일관성이 떨어지는 우려가 있다는 점이며, 후향적 조사이기 때문에 미비한 정보가 많다는 점 역시 중요하다.

TCD 시행받은 환자들의 특징은 일반적인 다발골수종 환자들의 분포와 크게 다르지 않은 것으로 파악되었다. 그러나 다수의 의무기록에서 환자의 활동도와 부작용의 등급평가가 명시되지 않아 정보를 거의 수집할 수 없었다. 또한 주요 예후인자인 세포유전학적 정보가 극히 미비하였는데, 이는 검사 비용과 유용성을 우려하여 기관마다 검사 처방의 원칙이 다르기 때문으로 파악된다. 고령 성인에게 호발하는 다발골수종의 특성상, 상당히 많은 수의 환자가 고혈압과 당뇨를 동반하고 있는 것으로 확인되었으며, 이중 다수가 동반질환에 대한 약물을 함께 사용하고 있었다. 감염질환과 급성감염, 활동성 악성종양은 비교적 낮은 빈도를 보였는데, 이는 항암치료 시작을 결정하는 시점에 위와 같은 동반질환이 있는 경우 치료대상에서 배제되는 경향이 있기 때문으로 생각된다.

TCD 요법을 시행하기 전 대부분의 환자가 2가지 이상의 치료법을 사용하였는데, 치료약의 선택은 연령대별로 차이가 있었다. 65세 미만 환자의 경우 자가조혈모세포이식을 염두에 두는 관계로 첫 치료로 VAD와 steroid 같은 골수독성이 적은 약제를 선택하였으며, 2차 치료에서는 많은 환자가 bortezomib 치료를 받았다. 초치료에 비해 2차 이상에서 효과가 강력한 bortezomib과 같은 약제가 많이 사용됨에 따라, 반응률과 무진행생존기간이 모두 2차 이상에서 우월한 결과를 보인다. 65세 이상에서는 알킬화제인 melphalan을 처음 사용하는 경우가 가장 많았고, 2차 이상에서는 마찬가지로

bortezomib을 비롯한 신약 처방률이 고르게 높은 경향을 보인다.

이전 치료력을 조사한 결과 76.8%의 환자들이 2차 치료까지 마친 상태에서 TCD 요법을 시작했으며, 이들 중 다수는 이미 2차 치료요법으로서 bortezomib에 노출된 상태였다. 또한 40% 이상의 환자가 자가조혈모세포이식을 받았다. 이와 같이 본 연구에서 조사한 환자들이 bortezomib 및 고용량항암요법에 불응성이거나 재발한 다발골수종 환자였음에도 불구하고 TCD 요법에 대한 반응률은 61.7%로, 이전에 보고된 thalidomide 포함 연구들의 결과를 상회하는 수준이었다. 따라서 재발, 불응성 다발골수종에서 TCD 요법은 충분히 고려할 만한 가치가 있는 치료라고 생각된다. 그러나 반응의 지속 기간은 비교적 짧은 것으로 보이는데, 이는 28%의 환자가 치료 효과와 관계 없이 부작용 및 합병증으로 치료를 조기에 중단해야 했기 때문일 가능성이 있다.

TCD 요법의 가장 흔한 부작용은 말초신경병증과 감염, 졸음 및 진정 등으로 주로 thalidomide에 의한 것으로 생각된다. 치명적인 혈전증이나 혈액학적 부작용은 드물게 관찰되어 상대적으로 안전한 것으로 평가할 수 있으나, 결과적으로 16.5%의 환자가 약제 부작용으로 상기 요법을 중단한 것으로 나타났다. 특히 전체의 18.6%에 해당하는 33명의 환자가 TCD 치료 도중 감염 합병증을 앓았으며, 이중 24명의 환자가 TCD 치료를 중단한 것으로 보고되었다. 다발골수종은 체액면역의 장애를 초래하여 세균감염을 쉽게 유발하고, TCD 요법에 포함된 알킬화제인 cyclophosphamide가 백혈구감소증을 유발하여 감염 합병증을 일으킬 수 있다는 점을 감안할 때, TCD 요법을 적용할 때 감염에 면밀한 관찰과 적극적인 대처가 중요하다고 생각된다.

5. 결론

TCD 요법은 그 효과면에서 재발, 불응성 환자들에게 유용한 치료제가 될 수 있다. 그러나 감염 등 합병증에 의한 조기 중단이 많고 결과적으로 치료효과가 유지되는 기간이 짧아지는 경향이 있어, 치료 도중의 합병증, 특히 감염 관리가 전체 치료성적과 예후에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다. 2014

년 발표된 유럽 다발 골수종 네트워크 권고안에서도 표준요법의 하나로 인정된 것으로서 사전신청요법 유지 혹은 급여요법으로의 전환을 고려함이 타당하다.

6. 참고문헌

1. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6,633 patients from 27 randomized trials. Myeloma Trialists' Collaborative Group. J Clin Oncol, 1998. 16(12): p. 3832-42.
2. Child, J.A., et al., High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. N Engl J Med, 2003. 348(19): p. 1875-83.
3. Attal, M., et al., A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med, 1996. 335(2): p. 91-7.
4. Garcia-Sanz R., et al. The oral combination of thalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (ThaCyDex) is effective in relapsed/refractory multiple myeloma. Leukemia 2004. 18: p. 856-63
5. Morgan, G., et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. Blood. 2011. 118(5): p.1231-8
6. Palumbo, A., et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. The Lancet. 2006. 367(9513): p.11-17
7. Engelhardt M, et al. European Myeloma Network recommendations on the evaluation and treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Haematologica. 2014;99(2):232-42.

표1. 요양기관별 분포

요양기관명	총 환자		분석유효환자		분석불가환자	
	N	%	N	%	N	%
가톨릭대학교서울성모병원	58	27.6	47	26.6	11	33.3
강동성심병원	3	1.4	3	1.7	0	0.0
건국대학교병원	1	0.5	0	0.0	1	3.0
경북대학교병원	15	7.1	13	7.3	2	6.1
경희대학교병원	7	3.3	7	4.0	0	0.0
고려대의과대학부속구로병원	7	3.3	7	4.0	0	0.0
고려대의과대학부속병원	7	3.3	7	4.0	0	0.0
국립암센터병원	15	7.1	6	3.4	9	27.3
대구가톨릭대학교병원	1	0.5	1	0.6	0	0.0
부산대학교병원	10	4.8	7	4.0	3	9.1
삼성서울병원	36	17.1	35	19.8	1	3.0
서울대학교병원	12	5.7	12	6.8	0	0.0
아주대학교병원	2	1.0	1	0.6	1	3.0
영남대학교병원	6	2.9	6	3.4	0	0.0
이화여대부속목동병원	1	0.5	1	0.6	0	0.0
인하대학교의과대학부속병원	2	1.0	1	0.6	1	3.0
전북대학교병원	2	1.0	1	0.6	1	3.0
학교법인동은학원순천향대학교부속부천병원	9	4.3	7	4.0	2	6.1
학교법인울산공업학원울산대학교병원	1	0.5	1	0.6	0	0.0
한국원자력의학원원자력병원	10	4.8	10	5.6	0	0.0
한림대학교성심병원	5	2.4	4	2.3	1	3.0
총합	210	100.0	177	100.0	33	100.0

표2. 기본 정보

	항목	환자 수	백분율
성별	남	87	49.2%
	여	90	50.8%
연령	65세 미만	110	62.1%
	65세 이상	67	37.9%
	연령 중앙값 (범위)	61.1 (최저 36세 - 최고 84세)	
병기(Durie-Salmon)	1	4	2.3%
	2	34	19.2%
	3	108	61.0%
	Relapsed	10	5.6%
	No data	21	11.9%
ISS	1	7	4.0%
	2	23	13.0%
	3	23	13.0%
	No data	124	70.1%
Immunoglobulin heavy chain subtype	IgG	95	53.7%
	IgA	40	22.6%
	IgM	6	3.4%
	IgD	3	1.7%
	Light chain disease	26	14.7%
	No data	7	4.0%
Immunoglobulin light chain subtype	Kappa	103	58.2%
	Lambda	67	37.9%
	No data	7	4.0%
Myeloma-related symptoms & Complications	Anemia	78	44.1%
	Hypercalcemia	3	1.7%
	Renal insuff	21	11.9%
	Osteolytic lesion	61	34.5%
	Plasmacytoma	29	16.4%

	항목	환자 수	백분율	
	Fracture	44	24.9%	
	Hyperviscosity	9	5.1%	
	Dialysis	13	7.3%	
Co-morbidities	Diabetes mellitus	23	13.0%	
	Hypertension	51	28.8%	
	Hypercholesterolemia	3	1.7%	
	Hepatitis B	9	5.1%	
	Hepatitis C	0	0.0%	
	Coronary artery disease	8	4.5%	
	Liver cirrhosis	0	0.0%	
	Heart failure	3	1.7%	
	Renal insufficiency (not related to myeloma)	20	11.3%	
	HIV	0	0.0%	
	Tuberculosis	1	0.6%	
	Active bacterial infection (except tuberculosis)	1	0.6%	
	Active malignant tumor (except myeloma)	7	4.0%	
	Dose reduction		22	12.5%
	Cessation d/t toxicities		28	16.5%
Median treatment duration		4.2months		
Dose of drugs	Cyclophosphamide	200m2/day		
	Thalidomide	100mg/day		
	Dexamethasone	40/day		

표3. 동반질환 및 병용약물

동반질환	환자수	백분율	병용약물 (환자 수)
Diabetes mellitus	23	13.0%	glimepride(3), metformin(2), gliclazide(1), insulin(1)
Hypertension	51	28.8%	amlodipine(4), carvedilol(3), nifedipine(4), valsartan(1), atenolol(1)
Hypercholesterolemia	3	1.7%	
Hepatitis B	9	5.1%	entecavir(2)
Hepatitis C	0	0.0%	
Coronary artery disease	8	4.5%	aspirin(1), pacemaker(1)
Liver cirrhosis	0	0.0%	
Heart failure	3	1.7%	
Renal insufficiency (not related to myeloma)	20	11.3%	dialysis(12)
HIV	0	0.0%	
Tuberculosis	1	0.6%	
Active bacterial infection (except tuberculosis)	1	0.6%	
Active malignant tumor (except myeloma)	7	4.0%	Bladder(2), colon(2), stomach(1), esophagus(1), prostate(1)

표4. 이전 치료력 관련 정보

	65세미만			65세이상		
	Regimen	환자수	백분율(%)	Regimen	환자수	백분율(%)
1st line	VAD	38	25.0	melphalan	29	43.3
	steroid	24	21.4	bortezomib	13	19.4
	cyclophosphamide	12	17.9	thalidomide	7	10.4
	thalidomide	11	13.7	cyclophosphamide	7	10.4
	bortezomib	10	11.3	steroid	6	9.0
	melphalan	7	10.7	VAD	4	6.0
	unknown	8	25.0	unknown	1	1.5
2nd line	bortezomib	65	71.5	bortezomib	28	62.2
	cyclophosphamide	7	10.0	melphalan	7	15.6
	melphalan	6	7.7	thalidomide	4	8.9
	thalidomide	3	5.4	VAD	3	6.7
	VAD	3	4.6	cyclophosphamide	3	6.7
	steroid	1	0.8			

	65세미만			65세이상		
	Regimen	환자수	백분율(%)	Regimen	환자수	백분율(%)
3rd line	bortezomib	28	62.1	bortezomib	8	50.0
	thalidomide	8	22.4	thalidomide	5	31.3
	VAD	3	5.2	melphalan	2	12.5
	DCEP	1	5.2	cyclophosphamide	1	6.3
	lenalidomide	1	1.7			
	melphalan	1	1.7			
4th line	thalidomide	4	31.6	thalidomide	2	50.0
	bortezomib	3	21.1	bortezomib	1	25.0
	DCEP	2	15.8	DCEP	1	25.0
	lenalidomide	2	10.5			
	melphalan	1	5.3			
	steroid	1	5.3			
	VAD	1	5.3			
	cyclophosphamide	1	5.3			

표5. 해당 요법의 치료 차수 (이전 치료횟수)

단계	환자수	백분율(%)
1st line	2	1.1
2nd line	39	22.0
3rd line	78	44.1
4th line	34	19.2
5th line	10	5.6
6th line	3	1.7
7th line	0	0
8th line	1	0.6

그림1. 총 투약횟수 (주기)

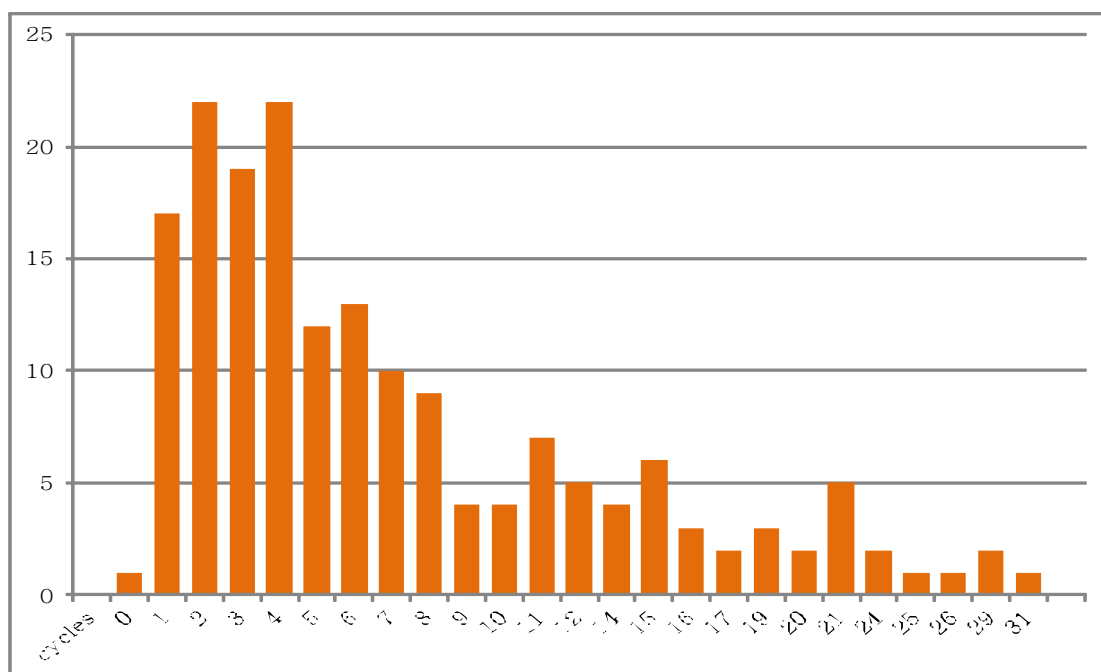


표 6. 유효성 평가

Endpoints	Value
전체반응률 (overall response rate)	61.7%
완전반응률 (complete response rate)	14.2%
무진행생존기간 (median disease free survival)	4.8 months
전체생존기간 (median overall survival)	23.9 months

그림2. 무진행생존기간 (progression-free survival, PFS)

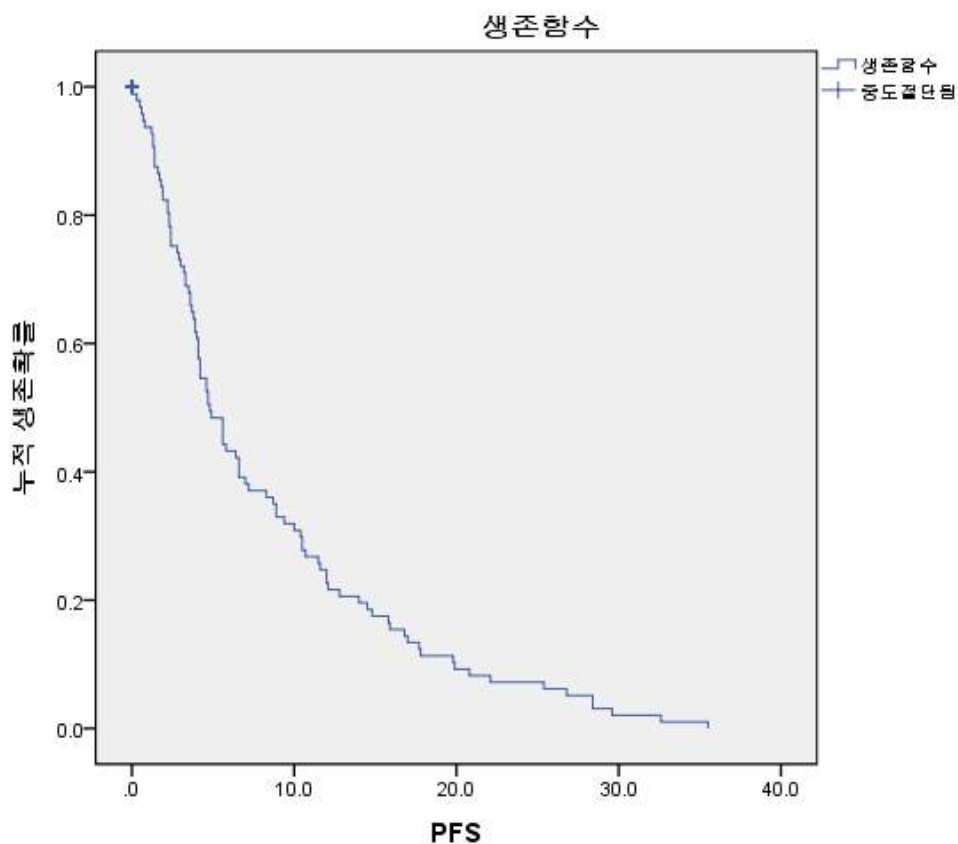


그림3. 요인별 무진행생존기간 비교 (Kaplan-Meier survival analysis); TCD에 대한 치료반응에 따른 비교

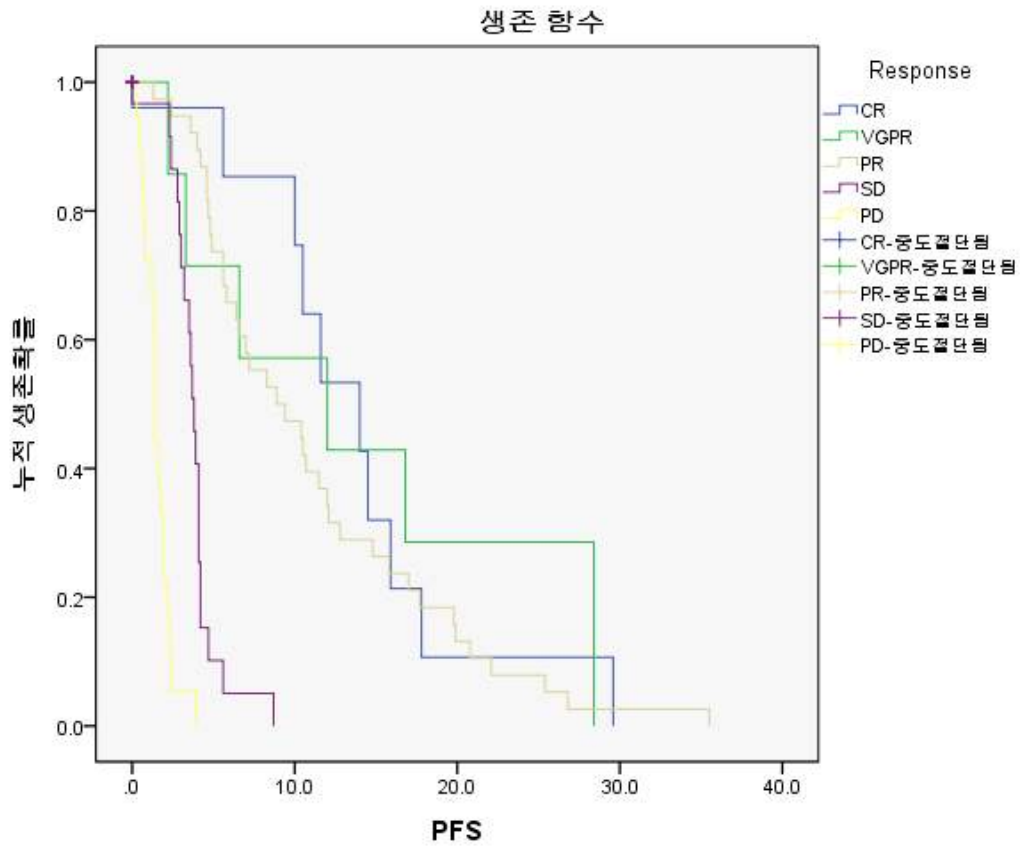


그림4. 전체생존기간 (overall survival, OS)

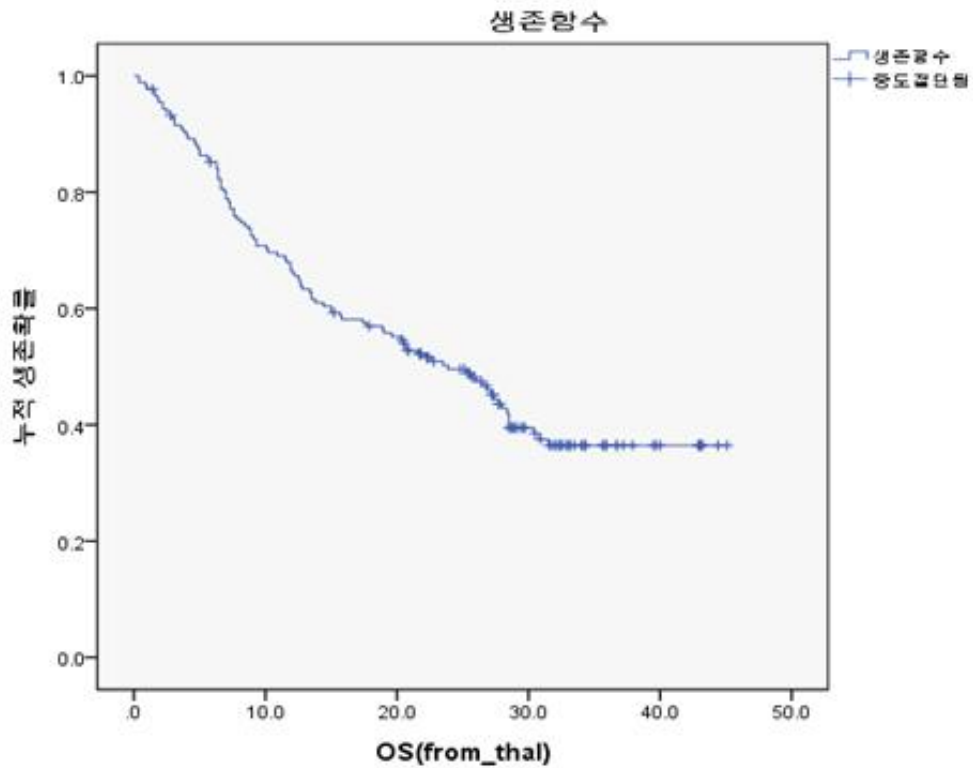


표7. 사망원인

Cause of death	환자수	백분율(%)
Disease progression	26	25.2
Complication_Infection	27	26.2
Complication_Bleeding	3	2.9
Complication_Thrombosis	0	0.0
Unknown	47	45.6

그림5. 요인별 전체생존기간 비교 (Kaplan-Meier survival analysis); A, 연령에 따른 비교; B, 빈혈 유무에 따른 비교; C, 고칼슘혈증 유무에 따른 비교; D, 신기능저하 여부에 따른 비교; E, 투석 여부에 따른 비교; F, TCD 치료반응에 따른 비교

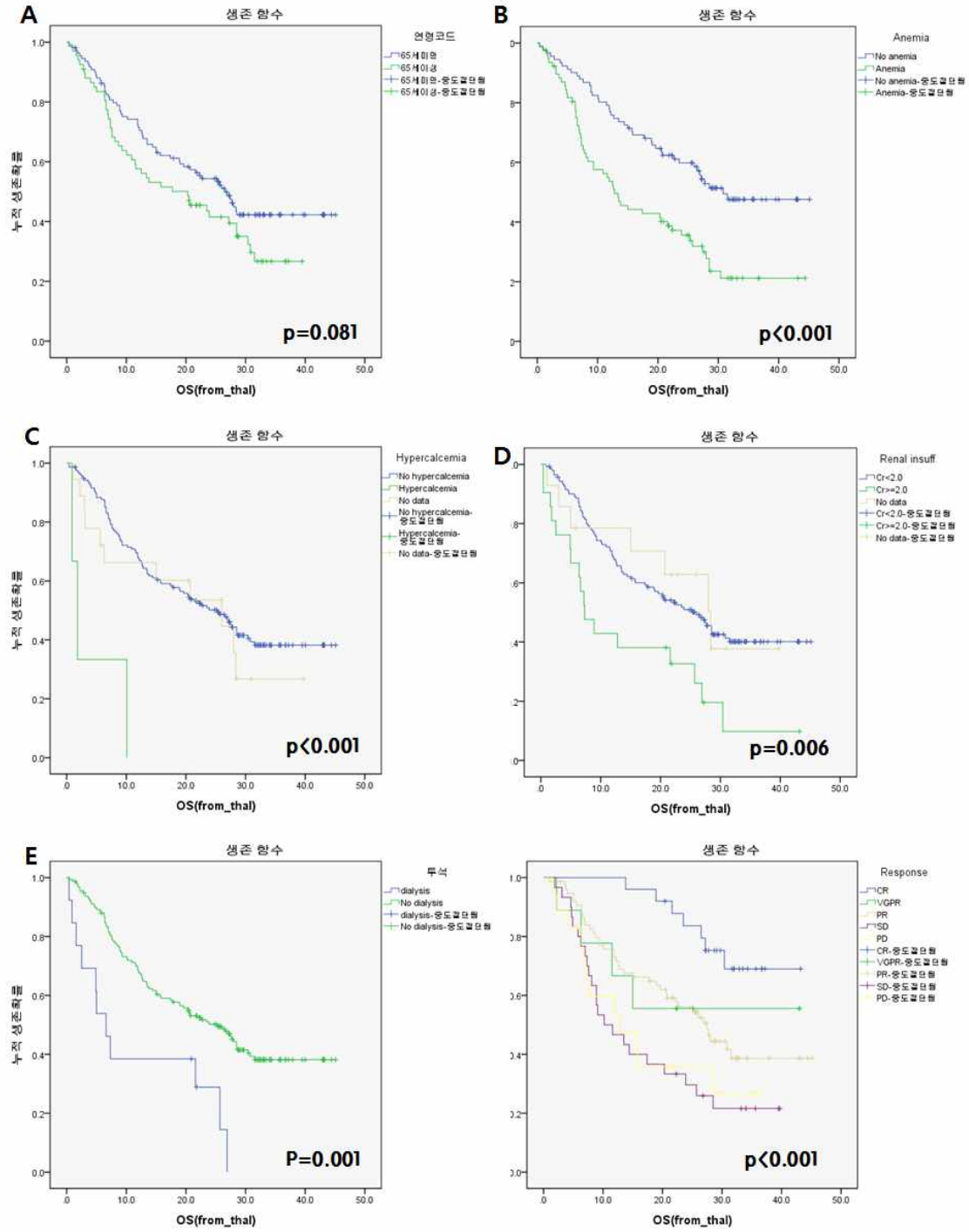


표8. 독성 발생률 및 등급, 감량 및 중단 정보

	환자수 백분율(%)		Grade N (%)					Dose reduction		Ces sation
			1	2	3	4	5	환자수	% mean(\pm SD)	환자수
말초신경병증	43	24.3	18(42%)	23(53%)	2(5%)			4	Thalidomide 50%(\pm 0)	5
혈전증	9	5.1	3(33%)	4(44%)	2(22%)			0		2
감염	33	18.6	4(12%)	5(15%)	18(55%)	6(18%)		2	Thalidomide 50%(\pm 0)	24
졸음, 진정, 허약, 피로	40	22.6	13(33%)	23(58%)	3(8%)			7	Thalidomide 50%(\pm 25)	13
어지러움/기립성저혈압	14	7.9	8(57%)	3(21%)	3(21%)			3	Thalidomide 37.5%(\pm 17.7)	3
소화기계부작용 (변비, 소화불량 등)	25	14.1	15(60%)	10(40%)				3	Thalidomide 50%(\pm 0)	1
백혈구감소증	11	6.2	2(18%)	1(9%)	5(45%)	3(27%)		3	Cyclophosphamide 27.5(\pm 3.5)	7
빈혈	3	1.7		3(100%)				0		0
혈소판감소증	2	1.1			2(100%)			0		2

표9. 이전 연구사례와의 결과 비교

	García et al. (2004)[4]	Morgan et al. (2011)[5]	This study (2014)
Study design	Prospective single arm	Randomised trial	Retrospective
N of patients	71	426	177
Stage	relapse & refractory	Previously untreated, ineligible for autologous stem-cell transplantation	relapse & refractory
Dose	Cyclophosphamide: oral, 50mg/day	cyclophosphamide 500mg/week	cyclophosphamide 300mg/day
	Dexamethasone : orally at a dose of 40mg/d for 4d	dexamethasone 20mg/day on days 1-4 and 15-18	dexamethasone 40mg/day on days 1-4
	Thalidomide: initial 200mg/day, maximum 800mg/day	Thalidomide : 50mg for 4 weeks, maximum 200mg/day	Thalidomide : 100mg for 4 weeks
Response			
CR rate	2.8%	13.1%	13.6%
Response rate	57.0%	63.8%	61.7%
median PFS	2Y EFS : 57%	13.0 months	4.8 months

	García et al. (2004)[4]	Morgan et al. (2011)[5]	This study (2014)
median OS	2Y OS : 66%	33.2 months	23.9 months
Gr3-4 Toxicity			
hematologic toxicity	neutropenia : 7 (10%)	cytopenia : 47 (11.0%)	neutropenia : 8 (4.5%)
			thrombocytopenia : 2(1.1%)
non-hematologic toxicity	infection : 5(7%)	neuropathy : 11(2.6%)	fatigue : 3(1.7%)
	thrombosis : 5(7%)	constipation : 15 (3.5%)	neuropathy : 2(1.1%)
		infection : 55(12.9%)	GI symptoms : 0(0.0%)
		thrombosis : 68 (15.9%)	infection : 24(13.6%)
			thrombosis : 2(1.1%)

표10. 대체가능 약제와의 비교

	Palumbo et al. (2006)[6]	Morgan et al. (2011)[5]	This study (2014)
Study design	Randomised trial	Randomised trial	Retrospective
N of patients	126	418	178
Stage	Previously untreated, Age>65	Previously untreated, ineligible for autologous stem-cell transplantation	relapse & refractory
Dose	melphalan : po 4mg/m ² on days 1-7 prednisone : po 40mg/m ² on days 1-7	melphalan : 7mg/m ² per day, D1-4 prednisolone : 40mg/day, D 1-4	cyclophosphamide 300mg/day dexamethasone 40mg/day on days 1 to 4 Thalidomide : 100mg for 4 eeks
Response			
CR rate	2.4%	2.4%	13.6%
Response rate	47.6%	32.6%	61.7%
median PFS	2Y EFS : 27%	12.4 months	4.8months
median OS	3Y OS : 64%	30.6 months	23.9 months

	Palumbo et al. (2006)[6]	Morgan et al. (2011)[5]	This study (2014)
Gr3-4 Toxicity			
hematologic toxicity	neutropenia : 22 (17%)	cytopenia : 64 (15.10%)	neutropenia : 8 (4.5%)
	thrombocytopenia: 5(4%)		thrombocytopenia : 2(1.1%)
	anemia : 5(4%)		f
non-hematologic toxicity	fatigue : 1(1%)	neuropathy : 2(0.6%)	fatigue : 3(1.7%)
	neuropathy : 0(0%)	constipation : 5(1.2%)	neuropathy : 2(1.1%)
	constipation : 0(0%)	infection : 31(7.3%)	GI symptoms : 0(0.0%)
	infection : 2(2%)	thrombosis : 0(0%)	infection : 24(13.6%)
	thrombosis : 2(2%)		thrombosis : 2(1.1%)