

Bortezomib과 Dexamethasone으로 치료한 골수외 형질세포종 4예

백종현, 이은영, 장리라, 손창배, 신은경, 서정아, 이지숙,
이호섭, 이상민, 신성훈, 김양수

고신대학교 의과대학 내과학교실

4 Cases of Extramedullary Plasmacytomas Treated with Bortezomib and Dexamethasone

Jong Hyun Paek, Eun Young Lee, Ri Ra Jang, Chang Bae Sohn,
Eun Kyung Shin, Jeong Ah Seo, Jee Suk Lee, Ho Seop Lee,
Sang Min Lee, Seong Hoon Shin, Yang Soo Kim

Department of Internal Medicine College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Abstract

Despite the use of aggressive local and systemic treatment including autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, extramedullary recurrences are common and the prognosis of these patients is poor. Many novel drugs such as thalidomide, lenalidomide and bortezomib improve the response of treatment of multiple myeloma, but some reports failed to describe thalidomide has effect in extramedullary plasmacytoma. Recent data report on the successful treatment plasmacytomas with bortezomib in patients with advanced multiple myeloma. We treated 4 relapsed or refractory extramedullary plasmacytomas with bortezomib at our institution. We recognized all these extramedullary plasmacytomas decreased and showed more than partial response. This report lends support to the efficacy of bortezomib in the treatment of plasmacytoma and describes the safe use of bortezomib. Responses may, however, be of short duration. Therefore, despite our limited experience, we propose that bortezomib may be considered a therapeutic option for such patients who have risk of radiation therapy

Key words : Extramedullary plasmacytoma, Bortezomib, Dexamethasone

서론

다발성 골수종은 모든 악성 질환 발생의 약 1%를 차지하며, 골수 외 형질세포종은 진단 당시 15-20%에서 관찰되고 질병의 경과중 추가적으로 15%에서 발생한다고 알려져 있다.^{1,2)} 다발성 골수종 치료에 있어 자가 조혈 모세포 이식을 포함한 국소 치료 및 전신적 치료의 많은 진보가 있었음에도 골수 외 형질세포종의 재발은 흔하게 발생하고 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 있다.²⁾ 최근 다

발성 골수종 치료에 Thalidomide, Lenalidomide, Bortezomib 등이 도입되면서 치료 성적의 향상을 보고하고 있다.^{3,4)} 그러나, 몇몇 보고에 의하면 thalidomide 같은 약제는 골수 외 형질세포종 치료에는 효과적이지 않았고 반면 Bortezomib은 진행성 다발성 골수종 환자의 골수 외 형질세포종에 좋은 반응을 보였다.⁵⁾ 우리 기관에서도 재발성 또는 저항성 다발성 골수종 환자에서 발생한 골수 외 형질세포종 환자 4예를 Bortezomib과 Dexamethasone으로 치료하여 전례에서 부분 반응 이상의 결과를 경험하였기에 이를 보고하고자 한다.

교신저자 : 신 성 훈
주소: 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 혈액 종양 내과
TEL: 051-990-6460 FAX: 051-248-5686
E-mail : ssh1533@hanmail.net

증례

Bortezomib과 Dexamethasone을 투여하기 전 4명 환자들의 질병 상태가 Table 1에 요약되어 있으며 각 환자들의 간략한 병력은 다음과 같다.

Table 1. Characteristics of patients extramedullary plasmacytomas(EMP) at Bortezomib initiation

Patient	Age/Sex	M protein type	Stage	B2M*	LDH†	Location of EMP
1	43/M	IgG-λ	IIIB	2.83	559	Rt. pleura
2	54/F	IgA-λ	IIIB	2.16	289	Rt. frontal bone
3	24/M	IgG-λ		1.36	210	Both maxillary sinus Lt. ethmoid sinus
4	56/F	κ	IIIB	5.22	506	Rt. temporalis muscle

* : beta-2-microglobulin (normal value 0~1.9mg/l)

† : lactate dehydrogenase (normal value 200~450IU/L)

환자 1

43세 남자 환자로 2001년 6월 우측 골반통을 주소로 내원하여 IgG-lambda 형 병기 IIIB의 다발성 골수종으로 진단되었고 4차례 VAD(vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 복합항암약물 치료 시행하였다. 당시 우측 골반에 골수 외 형질세포종 발생하여 10회에 걸친 방사선 치료로 완전 반응 소견 보였다. 2001년 11월에 고용량 Melphalan 투여에 연이은 자가 조혈모세포이식을 시행하였고 2002년에는 Interferon을 이용한 유지 치료 시행하였다. 2003년 다발성 골수종 재발 확인되어 VAD(vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 복합 항암 약물치료 5회 시행하였고, 2004년에는 뇌에 다발성 골수 외 형질세포종 발생하여 뇌 방사선 조사 10회 시행 후 thalidomide치료 시행하였고 당시 부분 반응 소견 보였다. 2006년 06월 혈청 단백 전기영동 검사 상 다발성 골수종의 재발 소견 확인되었고 우측 흉막에 골수 외 형질세포종 발생하여 Bortezomib과 Dexamethasone 병용치료 시행하였다.

환자 2

54세 여자 환자로 2005년 01월 수 주간 지속된 등과 흉

곽의 통증을 주소로 내원하여 IgA-lambda type 병기 IIIB의 다발성 골수종으로 진단되어 4차례 VAD(vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 복합 항암 화학요법 시행하고 같은 해 5월에 고용량 Melphalan 투여에 연이은 자가 조혈모세포이식을 시행하였다. 2006년 5월 뼈의 통증 심해지는 증상 발생하여 시행한 혈청 전기영동 검사 시행하여 다발성 골수종의 재발 소견 확인하였다. 당시 우측 전두부에 촉진되는 골수 외 형질세포종도 동반 발생하였다. 2006.5.15 Bortezomib과 Dexamethasone 병용치료 시작하였다.

환자 3

24세 남자 환자로 치과 치료 중 발견한 상부 경구개 종양으로 본원 이비인후과 내원하여 비강내 종괴 조직 검사 상 IgG-lambda type의 골수 외 형질세포종으로 진단되어 국소 방사선 치료 시행하려했으나 방사선 치료의 부작용인 시력 손상의 가능성 높아 2006년 3월부터 VAD(vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 복합 항암 화학요법 3회 시행하였고 경과 관찰을 위해 시행한 컴퓨터 단층촬영 검사 상 종괴의 성장 소견 관찰되어 2006년 6월부터 Bortezomib과 Dexamethasone 병용치료 시행하였다.

환자 4

56세 여자 환자로 kappa type 병기 IIIB 다발성 골수종으로 진단되어 2004년1월부터 2차례VAD(vincristine, doxorubicin, dexamethasone) 복합 항암 화학요법 후 치료가 임의 중단되었다가 2004년 9월 질병의 진행 소견 관찰되어 Cyclophosphamide와 Prednisone으로 복합 항암 약물 치료 시행하였고 더 이상 질병의 진행 소견 보이지 않았다. 2006년 6월 우측 상악동 부근 안면에 골수 외 형질세포종 발견되어 질병의 진행 소견으로 판단하고 Bortezomib과 Dexamethasone을 병용치료 시행하였다.

치료방법

모든 환자에서 Bortezomib은 1일, 4일, 8일, 11일에

1.3mg/m²을 정맥 주사 하였고 Dexamethasone은 1-2일, 4-5일, 8-9일, 11-12일에 각각 40mg/m²을 21일 간격으로 정맥 투여 하였다.

치료에 대한 반응 평가 방법

치료에 대한 반응은 European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT), International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR), Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (ABMTR)의 기준에 의해 평가되었고 이학적 검사와 CT, MRI를 사용하여 크기 변화를 측정 하였다.

결 과

4명의 환자에서 Bortezomib 투여 전과 후의 혈색소, 혈청 칼슘, 혈청 크레아틴, 혈청 M 단백, 소변의 벤스 존스 단백량, 혈청 베타 2 마이크로글로불린, 젖산 탈수소 효소 (LDH), 골수 외 형질세포종의 크기 변화를 측정하였다. (Tab. 2) Bortezomib 투여 후 환자 1, 2, 3에서는 혈청 M 단백질이 현저히 감소하였다. 환자 1에서는 우측 흉막에 존재하였던 5×1.5cm 크기의 골수 외 형질세포종이 Bortezomib 3회 투여 후 4×0.7cm 크기로 감소하였다. (Fig. 1) 환자 2는 우측 전두골 부위에 2.5×0.8cm 크기의 골수 외 형질세포종 존재하였는데 Bortezomib 3회 투여 후 소실되었다. (Fig. 2) 환자 3에서는 양측 상악동과 사골동에 존재 했던 골수 외 형질 세포종이 2차례의 Bortezomib 투여로 현저한 감소 소견 보였고 전반적인 비강내 점막 비후 소견도 호전 되었다. (Fig. 3) 특히 환자 3에서는 Bortezomib 2회 투여 후 이비인후과에서 상악동과 사골동내의 점막 절제 수술 시행하였는데 조직 병리 소견 상 완전 반응을 보였다. 환자 4에서는 우측 관골 (zygomatic bone) 부위에 4.8×3.8cm의 골수 외 형질세포종 존재하였는데 Bortezomib 3회 투여 후 1.3×0.8cm로 감소하였다. (Fig. 4)

Table2. Response to Bortezomib in patients with EMP

Before/After	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Hb*	8.5/11.2	7.2/10.8	9.9/13.5	9.3/11.4
sCa †	8.7/9.5	9.0/8.4	8.9/9.2	10.1/8.5
Cr ‡	0.8/0.8	0.7/0.9	0.6/1.1	3.3/3.0
M protein	3102/1752	1729/572	1767/1182	below normal value
Bence Jones Protein	-/-	+/-	-/follow up was not done	+/+
B2M §	2.83/2.74	2.22/1.46	1.36/1.02	5.22/5.99
LDH	559/526	289/432	210/224	506/480
Size(cm)	5×1.5/4×1	2.5×0.8/ disappeared	diffuse mass /disappeared	4.8×3.8/1.3×0.8

* : hemoglobin (normal value 14~16.7g/dL)

† : serum calcium (normal value 8~10mg/dL)

‡ : creatinine (normal value 0.3~1.4mg/dl)

§ : beta-2-microglobulin (normal value 0~1.9mg/l)

|| : lactate dehydrogenase (normal value 200~450IU/L)

Figure 1. Axial CT section at the level of chest wall before and after the administration of bortezomib and dexamethasone. The enlarged pleural mass decreased after treatment.

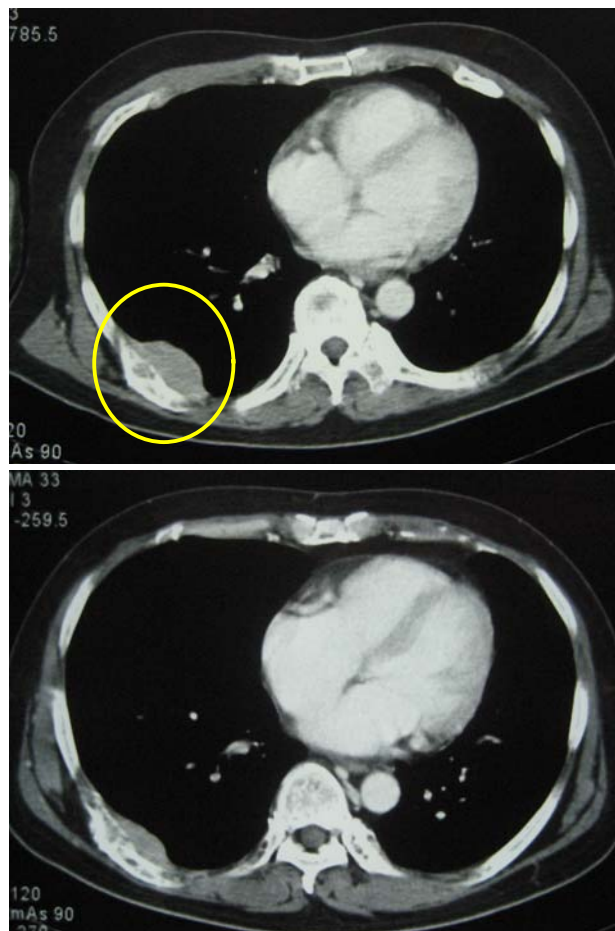


Fig. 2 Axial CT section at the level of cerebrum before and after the administration of bortezomib and dexamethasone. The enlarged subcutaneous soft tissue density disappeared after treatment.

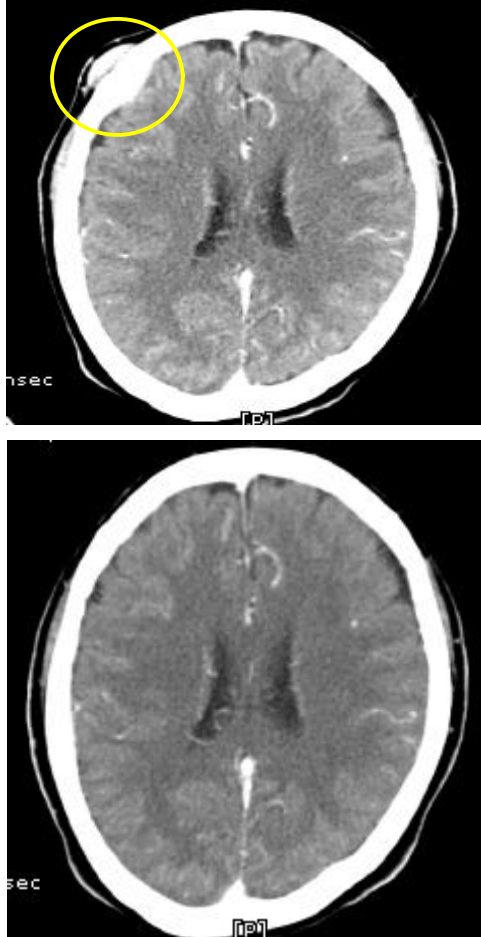


Fig. 3 Brain MR coronal before and after the administration of bortezomib and dexamethasone. The enlarged Lt. ethmoidal mass disappeared after treatment.

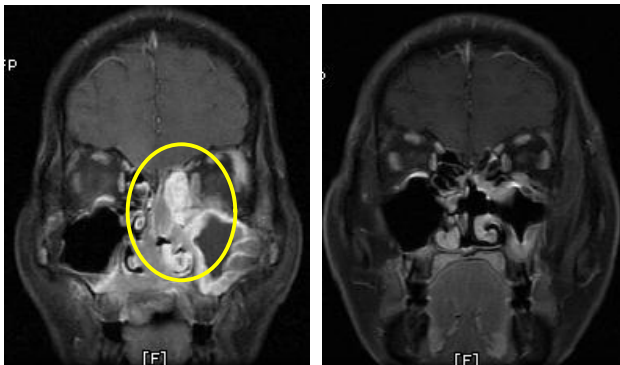
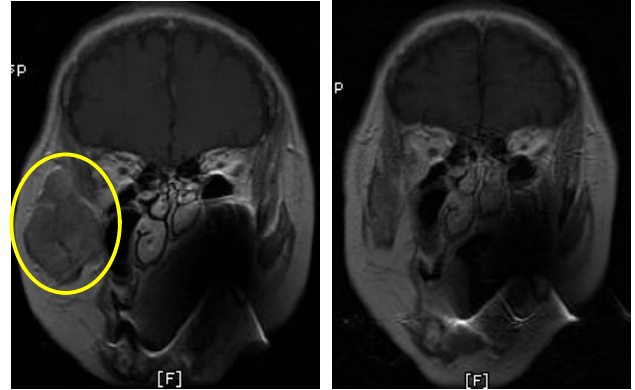


Fig. 4 Brain MR coronal before and after the administration of bortezomib and dexamethasone. The enlarged soft tissue mass of Rt. Temporalis muscle decreased after treatment.



고 찰

Bortezomib(formerly PS-341)은 재발성 또는 기존 항암제에 **저**항성을 보이는 다발성 골수종 환자에게 사용 가능한 미국 식약청 인가를 받은 새로운 항암제다.⁶⁾ 주된 작용기전은 선택적인 프로테아좀의 억제이며, NF κ B(Nuclear factor kappa B)의 활성을 막음으로 골수종 세포의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있다.^{4,7,8)} 다발성 골수종 환자의 치료 중에 흔히 경험하는 골수 외 형질세포종의 발생은 좋지 않은 예후를 시사할 뿐 아니라 치료도 용이하지 않아 빈번한 재발을 경험한다.⁵⁾ 골수 외 형질세포종은 진단 당시 15-20%에서 관찰되고 질병의 경과 중 추가적으로 15%에서 발생한다고 알려져 있다.^{1,2)} 재발성 또는 **저**항성 다발성 골수종에 있어 사용 가능한 약제로 thalidomide, lenalidomide, bortezomib 등이 있으나 이들 중 thalidomide와 lenalidomide는 골수 외 형질세포종에 효과적이지 않은 것으로 알려져 있고 반면 bortezomib은 여러 보고들을 통해 좋은 반응이 보고되고 있다.⁵⁾ 이러한 사실은 Bortezomib과 thalidomide, lenalidomide가 다발성 골수종 세포와 골수 기질세포에 다른 방식으로 작용한다는 것을 시사한다.⁹⁾ Bortezomib은 이전에 한차례 이상의 복합 항암 요법을 시행하였던 진행성 다발성 골수종 환자에서 약 30%의 반응을 보였고, 반응 기간의 중앙값은 12개월이었다.^{3,10)} Bortezomib

사용 시 경험하게 되는 흔한 부작용으로는 피로, 식욕부진, 오심, 구토, 열, 설사, 변비, 빈혈, 호중구 감소, 혈소판 감소, 신경독성 등이 있다.^{6,10)} 본 기관에서 Bortezomib을 사용하였던 진행성 또는 약물 저항성 다발성 골수종 환자 1, 2, 3, 4에서는 grade 2 의 혈소판 감소 2례 확인되었고 grade 2의 신경독성도 2례에서 보였다. 그 외의 약물 독성은 확인되지 않았고 질병이 진행하기 하기 까지 걸린 시간의 평균은 46일 이었다. 조사 증례도 적었고 많은 증례(75%)에서 재발 소견을 보이기는 했지만 방사선치료에 심각한 영구적 손상을 받을 수 있는 장기(안구, 난소, 고환, 두개골, 간 등)에 인접하여 발생한 형질 세포종의 경우 방사선 치료에 앞서 시행해 볼 수 있는 치료 방법으로 bortezomib 과 dexamethasone 복합 항암 화학요법을 고려할 수 있으리라 생각된다.

10. Robert A. Kyle, S. Vincent. Treatment of mutiple myeloma: An emphasis on new developments. *Annals of Medicine*. 38:111-115. 2006

참고문헌

1. Blade J, Lust JA, Kyle RA. Immunoglobulin D multiple myeloma: presenting features, response to therapy and survival in a series of 53 cases. *J Clin Oncol*. 12:2398-2404, 1994
2. Blade J, Kyle RA, Gripp PR. Presenting features and prognosis in 72 patients with multiple myeloma who were younger than 40 years. *Br J Haematol*. 93: 345-351, 1996
3. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin D, et al. A phase II study of Bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Eng J Med*. 348:2609-2617, 2003
4. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al. Bortezomib demonstrates superior efficacy to high-dose dexamethasone in relapsed multiple myeloma: final report of the APEX study. *N Engl J Med*. 352: 2487-2498, 2005
5. Rosiñol L, Cibeira MT, Uriburu C, Yantorno S, Salamero O. Bortezomib: an effective agent in extramedullary disease in multiple myeloma. *Eur J Haematol* 76:405-408, 2006
6. Robert C, Peter F, Ann T, Richard P. Vecade: U.S. FDA approval for the treatment of multiple myeloma progressing on prior therapy. *The Oncologist* 8:508-513. 2003
7. Rajkumar SV, Richardson PG, Hideshima T, Anderson KC. Proteasome inhibition as a novel therapeutic target in human cancer. *J Clin Oncol*. 23:630-639. 2005
8. Hideshima T, Mitsiades C, Akiyama M, et al. Molecular mechanisms mediating antimyeloma activity of proteasome inhibitor PS-341. *Blood* 101:1530-1534. 2003
9. Maria-Theresa K, Alexander B, Peter V, Peter K, Johannes D. Sustained remission including marked regression of a paravertebral plasmacytoma in a patient with heavily pretreated relapsed multiple myeloma after treatment with bortezomib. *Leukemia Research* 29:1473-1477. 2005