

다발성 골수종에서 Lenalidomide 치료 후 발생한 이차성 원발 종양 1예

동아대학교 의과대학 내과학교실

이혜정 · 김은석 · 이호진 · 강상현 · 박인철 · 이지현 · 김성현

A Case of Secondary Primary Malignancy after Lenalidomide Therapy for Multiple Myeloma

Hye Jung Lee, Eun Seok Kim, Ho Jin Lee, Sang Hyeon Kang, In Chul Park, Ji Hyun Lee, and Sung-Hyun Kim

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

Lenalidomide, an orally administered immune-modulating drug, has several mechanisms of action against multiple myeloma (MM). However, the mechanisms of action of immune-modulating drugs are not understood completely. Lenalidomide maintenance therapy prolongs the time to progression and increases the overall survival in patients with MM. However, secondary primary malignancy (SPM) has been noted as a serious adverse event in patients with MM treated with lenalidomide. Lenalidomide treatment is not covered by insurance. Consequently, physicians have little experience with the adverse events of lenalidomide treatment in patients with MM. Here, we describe a case of breast cancer after lenalidomide treatment for MM. To our knowledge, this is the first report of a lenalidomide-associated SPM in Korea. The risk factors associated with lenalidomide-associated SPM should be considered carefully when implementing chemotherapy regimens in patients with MM. (Korean J Med 2014;86:353-356)

Keywords: Multiple myeloma; Lenalidomide; Breast cancer; Secondary primary malignancy

서 론

다발골수종은 골수 내의 형질세포의 단클론성 확장으로 인하여 단클론성 면역글로불린이 생산되는 것으로 범혈구감소증, 면역저하, 골용해성 병변, 고칼슘혈증, 신부전을 특징으로 한다[1].

여러 연구에서 재발 및 불응성의 다발골수종 환자에서

lenalidomide와 dexamethasone의 병합요법을 시행하였을 때 반응률이 높아지고 질병의 진행을 늦추며 생존율을 향상시키는 데 도움이 된다고 알려져 있다. 또한 자가조혈모세포이식 이후에도 lenalidomide 유지요법은 질병의 진행을 늦추고 생존율을 향상시킨다[2-4]. 이러한 lenalidomide의 치료에서 주요한 부작용으로는 백혈구감소증과 정맥혈전증, 이차성 원발 종양의 발생빈도도 높게 나타난다[5-7].

Received: 2013. 7. 25

Revised: 2013. 8. 6

Accepted: 2013. 8. 13

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

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2608, Fax: +82-51-246-5044, E-mail: kshmoon@dau.ac.kr

Copyright © 2014 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.

따라서 lenalidomide를 기본으로 한 치료를 시행할 때는 이차성 원발 종양의 발생여부에 대해 주의 깊게 관찰해야 할 것으로 사료된다.

한국 lenalidomide 공급처의 위해관리부서로부터 확인한 정보로는 lenalidomide가 2009년 희귀의약품으로 지정받아 희귀의약품센터를 통해 2010년 1월부터 처방되었으며 2013년 4월 6일까지의 처방 누적 건수는 286예였다. 그럼에도 불구하고 여러 임상 의들은 이차성 원발 종양 등의 부작용에 대한 경험이 부족한 실정이다. 실제로 외국에서는 종종 보고되는 부작용이나 저자들의 문헌 검색에 따르면 국내에 보고 예는 없는 것으로 확인되었다[5-7]. 본 증례는 한국에서 lenalidomide를 기본으로 한 치료에서 이차성 원발 종양이 발생한 첫 번째 환자를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 62세

주 소: 왼쪽 유방에 촉진되는 덩어리

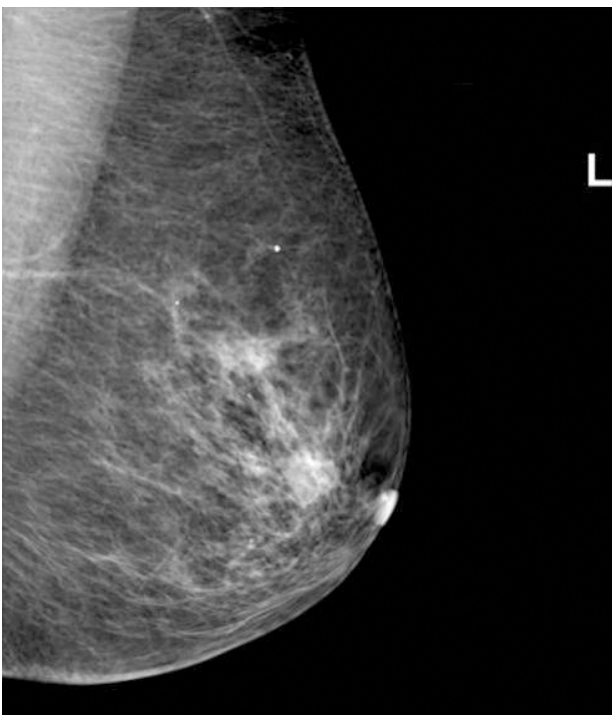


Figure 1. Breast mammography showed a large rod-like calcification and fine linear branching microcalcifications; Category 4, suspicious finding.

과거력: 특이사항은 없었다.

가족력: 특이사항은 없었다.

현병력: 2008년 다발골수종 IgD, lambda type 진단받고 2008년 9월부터 2008년 12월까지 4차례의 cyclophosphamide와 dexamethasone 병용화학요법을 시행하였고 이후 2009년 1월부터 2009년 5월까지 6주기의 bortezomib과 dexamethasone 병합화학요법을 시행하였다. 이후 고용량의 melphalan과 cyclophosphamide를 사용하여 조혈모세포동원 후 자가조혈모 이식을 시행하였고 완전관해에 도달하였다. 이후 다발골수종이 재발하여 2011년 11월부터 2012년 6월까지 6주기의 lenalidomide와 dexamethasone 항암 치료를 시행하였고 호중구감소증으로 lenalidomide 치료를 중지하였다. 이후 현재까지 환자는 매우 좋은 부분관해(very good partial response)를 유지하고 있다.

2013년 1월 환자는 우연히 발견된 왼쪽 유방에 만져지는 덩이를 주소로 내원하였다.

신체 검사 소견: 혈압 110/70, 맥박 수 80회/분, 체온 36.8℃의 생체 징후를 보였다. 폐음 청진상 이상소견 없었으며 경부 및 액와림프절 종대는 촉진되지 않았고 왼쪽 유방에 종괴가 촉진되었다.

검사 소견: 일반혈액검사에 혈색소 10.3 g/dL, 헤마토크리트 30.1%, 평균 적혈구 용적 101.7fl, 평균 적혈구 혈색소 농



Figure 2. Breast ultrasonography showed an oval/irregular circumscribed/microlobulated mass; Category 5, suggestive of malignancy.

도 34.8%, 혈소판 86,000/mm³, 백혈구 4,210/mm³로 경도의 대구성 과색소성 빈혈과 혈소판 감소증 소견이 관찰되었다. 크레아티닌은 1.5 mg/dL로 증가되어 있었고 CA15-3은 13.81 U/mL (정상 0-28)로 관찰되었으며 다른 혈액검사의 이상소견은 관찰되지 않았다.

방사선 소견: 유방 촬영술과 유방 초음파에서 왼쪽 유방에 4개의 종괴가 관찰되었고 BI-RADS (Breast Imaging Reporting and Data System)로 각각 악성이 의심되는 경우(suspicious finding)와 악성을 강하게 시사하는 경우(highly suggestive of malignancy)의 소견을 보였다(Figs. 1 and 2).

병리 검사 소견: 관내암종으로 면역조직화학염색법으로 관찰한 암 세포는 에스트로겐 수용체와 Her2는 양성이고 프로게스테론 수용체는 음성이었다.

치료 및 경과: 환자는 유방암 병기 2A로 진단하고 변형 근치 유방절제술을 시행하였으며 2013년 2월부터 보조항암 화학요법을 시행하였다.

고 찰

다발골수종은 완치가 어렵다. 따라서 최소한의 독성으로 무진행 생존율을 향상시키는 것이 주된 치료의 목표이다. Lenalidomide를 기반으로 한 치료는 다발골수종의 이러한 목표를 달성하는 데 하나의 방법이 될 수 있다[2]. 다발골수종 환자에서 시행한 연구 결과에서 이차성 원발 종양은 lenalidomide를 치료군에서 속임약을 사용한 대조군보다 각각 2.6%와 0.04%로 높게 나타났고 이와 유사한 연구들도 동일한 결과를 나타내고 있다[5-7].

여러 연구에서 보고된 바에 따르면 이차성 원발 종양은 비침습적 비흑색종 피부암이 가장 많이 발생하며, 그 외에 급성 골수구성 백혈병, 골수형성이상-중후군, 대장암, 전립선암, 유방암, 식도암 등이 발생할 수 있다[2,3].

다발골수종에서 이차성 원발 종양의 발병기전은 복잡하고 다양한 원인이 영향을 미치며 이는 치료 관련 인자, 다발골수종 연관 인자, 숙주인자, 환경인자, 행동인자가 있다. 치료 연관 인자는 과거 알킬화제의 사용과 조혈모세포이식이다. 환경인자는 방사선에 노출되거나 자가면역 질환, 감염, 염증 반응, 알레르기 질환이 있고 행동인자는 술과 담배 사용이며 숙주인자는 유전적인 요인을 뜻한다[8].

본 증례에서의 환자는 알킬화제를 사용하였으며 조혈모

세포이식을 시행하였으나 유전적인 요인은 평가하지 못하였고 환경적인 인자는 없었다. 여러 연구에서 알킬화제의 사용과 이차성 원발성 종양의 발생과의 연관성을 규명하였으나 주로 혈액암 특히 골수형성이상중후군과 백혈병이 발생하였고, 장기간 알킬화제를 사용하였을 때 종양이 발생하는 것으로 보고되어 있다[8]. 따라서 본 증례에서는 알킬화제를 짧은 기간 동안 사용하였고 또한 유방암이 발생한 것으로 보아 알킬화제 사용에 의한 이차성 원발 종양의 발생이라 보기 어렵다.

다른 연구에서는 lenalidomide 치료 이후 이차성 원발 종양이 발생하는 종양 발생 기간은 17.5개월이었다[9]. 본 증례에서는 환자가 lenalidomide 치료를 시작한 지 14개월에 이차성 원발 종양인 유방암이 발생하였고 이는 앞선 연구결과와 크게 다르지 않다.

또한 본 증례에서는 lenalidomide 치료를 시작하기 전인 2010년 건강검진으로 유방 촬영술과 유방 초음파 검사를 시행하였고 당시 이상소견은 없었으며 유방암의 가족력도 없었으며 15세에 초경, 50세에 폐경되었으며 자녀는 3명인 것을 보았을 때 원발암으로 유방암이 발생하였을 가능성을 완전히 배제할 수는 없으나 lenalidomide에 의한 이차성 원발 종양일 가능성을 충분히 생각해 볼 수 있겠다.

그러나 lenalidomide와 이차성 원발 종양의 발생에 대한 명확한 병태생리학과 인과관계에 대한 연구는 이루어져 있지 않으며 많은 연구에서 lenalidomide 사용에 따른 이차성 원발 종양이 증가하는 사실만을 보고하고 있다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각되며 한국에서도 점차 lenalidomide의 사용이 증가함에 따라 관심을 가질 필요가 있겠다. 특히 의료진은 다양한 이차성 원발 종양에 대한 위험 인자를 인지하고 항암제를 선택하여야 하겠다.

국내에서는 lenalidomide 치료를 받는 환자에서 발생하는 이차성 원발 종양에 대한 보고가 없다. 이는 한국에서 보험 기준으로 인하여 한국 희귀의약품센터를 통해 공급하기 때문에 lenalidomide의 치료를 받는 환자의 수가 적고 의료인들의 이차성 원발 종양에 대한 경험이 적어 저평가되었다고 생각된다. 이처럼 국내에서 발생한 적이 없다 하더라도 lenalidomide의 치료에 따른 이차성 원발 종양의 발생은 다발골수종 환자의 사망률과 이환율에 영향을 미치게 되므로 발생과 치료에 대해 주의 깊은 관찰이 필요하다고 하겠다.

요 약

다발골수종 환자에서 Lenalidomide 치료로 인해 발생한 이차성 원발 종양은 주요 합병증으로 알려져 있다. 그러나 이에 대한 직접적인 병태생리와 인과관계에 대한 연구는 부족한 실정이나 국내에서도 lenalidomide의 사용량이 점차 증가하므로 같이 lenalidomide를 사용하는 환자에서 이차성 원발 종양의 발생을 보다 주의 깊게 관찰해야 하겠다.

중심 단어: 다발성 골수종; 이차성 원발종양

REFERENCES

1. Latif T, Chauhan N, Khan R, Moran A, Usmani SZ. Thalidomide and its analogues in the treatment of Multiple Myeloma. *Exp Hematol Oncol* 2012;1:27.
2. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2012;366:1770-1781.
3. Dimopoulos MA, Richardson PG, Brandenburg N, et al. A review of second primary malignancy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma treated with lenalidomide. *Blood* 2012;119:2764-2767.
4. Ormerod A, Fausel CA, Abonour R, Kiel PJ. Observations of second primary malignancy in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:113-117.
5. Attal M, Lauwers VC, Marit G, et al. Maintenance treatment with lenalidomide after transplantation for MYELOMA: final analysis of the IFM 2005-02. *Blood* 2010;116:310.
6. McCarthy PL, Owzar K, Anderson KC, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide versus placebo maintenance therapy following single autologous hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) for multiple myeloma: CALGB 100104. *Blood* 2010;116:21-22.
7. Palumbo A, Delforge M, Catalano J, et al. A Phase 3 study evaluating the efficacy and safety of lenalidomide combined with melphalan and prednisone in patients ≥ 65 years with newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): continuous use of lenalidomide vs fixed-duration regimens. *Blood* 2010;116:273-274.
8. Thomas A, Mailankody S, Korde N, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Second malignancies after multiple myeloma: from 1960s to 2010s. *Blood* 2012;119:2731-2737.
9. McCarthy PL, Owzar K, Stadtmauer EA, et al. Phase III intergroup study of lenalidomide (CC-5013) versus placebo maintenance therapy following single autologous stem cell transplant for multiple myeloma (CALGB 100104): initial report of patient accrual and adverse events. *Blood* 2009;114:37.