

## 혈액질환에서의 새로운 약물치료

아주대학교 의과대학 중앙혈액내과학교실

박준성 · 정성현

### New drugs in hematological disorders

Joon Seong Park, M.D., Seong Hyun Jeong, M.D.

*Department of Hematology-Oncology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea*

Modern medical oncology has introduced various anti-cancer drugs since the World War I and II. Unlike for the solid tumors, hematological malignancies had been documented some limitations for curing it with chemotherapeutic agents only. In 1960, Dr. Nowell and Dr. Hungerford had discovered elongated chromosome (Philadelphia chromosome) which has documented as a product of translocation between 9<sup>th</sup> and 22<sup>nd</sup> chromosome in the patients with chronic myeloid leukemia. In 1970s, immunochemistry technique using monoclonal antibody has spread world widely and from 1990s, flow cytometry method has been available. In appreciation of these evolutions in basic science, the treatment strategy of hematological malignancies has changed from the chemotherapeutic agents to targeted agents. Among the targeted agents, some drugs are newly developed and others are recreated as anti-cancer drugs after long-time of discard because of their toxicities or teratogenic effects. Nowadays, we are in the middle of flood of targeted agents, for example, tyrosinekinase inhibitors, epidermal growth factor receptor blockers, farnesyl transferase inhibitors, histone deacetylase inhibitors, and etc. In 21st century, the optimal treatment of hematological malignancies should follow a tailor-made strategy according to the patient and disease itself. In the present article, some representative agents will be introduced in accordance with target diseases. (Korean J Med 78:540-551, 2010)

**Key Words:** Hematological disorders; Targeted agents; Tailor-made therapy

### 서 론

1, 2차 세계대전을 전후해서 악성 종양을 약물로써 치료할 수 있다는 개념이 도입되었으나, 고형 악성질환과는 달리 혈액의 악성질환의 치료에 있어서 항암 화학 약물은 한계점에 다다르게 되었다. 1960년 Nowell과 Hungerford에 의해 발견된 t(9; 22)(q34; q11), 일명 필라델피아 염색체<sup>1)</sup>를 필두로 혈액질환의 발병원인을 염색체 변이에서 찾기 시작하였고, 1970년대 후반부터 전세계적으로 단클론 항체를 이용한 면역 화학법(면역 세포 화학법 및 면역 조직 화학법)이 발달하였으며, 1990년대에 이르러 보다 발전된 유세포 분석방법이

적용되면서 혈액질환의 진단뿐 아니라 항암제에만 의존해 오던 고전적인 치료방침에도 많은 변화를 가져오게 되었다. 그 중에는 새롭게 개발된 약제가 있는가 하면 수십년간 전 세계에서 사장되었던 약제를 재발굴하여 항암치료제로 사용할 수 있게 된 약제도 있다. 이렇게 다양한 질환에 대하여 다양한 표적치료제가 대두됨에 따라 21세기는 혈액질환의 치료에 있어서 그 어떤 치료보다 더 정확하게 종양세포에 적용해야 할 뿐 아니라 환자 개인의 질환특성을 고려하여 적용하는 이른바 맞춤형 치료(tailor-made treatment)의 시대라 일컬을 수 있겠다. 모든 신약을 언급할 수 없기 때문에 본문에서는 대표적인 악성 혈액질환과 그에 상응하는 새로

운 약제를 질환별로 묶어 소개하고자 한다.

## 본 론

### 1. 만성 골수성 백혈병

악성 혈액질환의 병인이 염색체에서 시작된다는 것을 가장 처음으로 증명한 질환이 바로 만성 골수성 백혈병이다. 흔히 CD34 양성세포로 일컬어지는 조혈모세포의 질환이며, 후천적으로 9번 염색체 한 개와 22번 염색체 한 개가 각각의 장완 중간부위가 절단되어 전좌된 돌연변이 세포가 발생하여 질병으로 이환된다. 치료법으로는 19세기 말부터 비소화합물을 투여해 오다가 20세기 초반에는 비장방사선 조사, 이어서 busulfan이나 hydroxyurea와 같은 항암제로 유지해 왔다. 물론 1970년대에 들어오면서 동종 조혈모세포 이식술이 치료의 근간이 되어 왔으나, 치료관련 사망률 및 이식편대숙주질환 또는 감염과 출혈 등 이환율의 벽을 넘지 못했다. 인터페론 알파 역시 치료효과의 미비보다는 부작용의 심각성 때문에 치료법에서 도태되었으나 최근에는 PEG-인터페론의 등장에 힘입어 다시 복합 치료법의 한 축으로 각광받기 시작하였다.

만성 골수성 백혈병의 치료법은 1999년에 이르러 획기적인 전환점을 가지게 된다. 백혈병 세포의 세포막에 붙어 있는 키나아제 도메인에 ATP (adenine triphosphate)가 부착되면 바로 옆의 기질단백(대개는 PI3 키나아제)에 인산기 하나를 넘겨줌으로써 기질단백이 활성화되고 이어서 세포가 영원히 죽지 않는 이른바 영생의 프로세스가 시작되는데 이매티닙 (Imatinib mesylate, Gleevec, Novartis Co., 상품명: 글리벡)은 ATP와 경쟁적으로 키나아제 도메인에 결합함으로써 인산을 넘겨받지 못한 기질단백은 궁극적으로 영생의 시그널을 만들 수가 없게 되어 만성 골수성 백혈병 세포의 사멸을 가져오게 된다. 이매티닙의 개발 초기에는 백혈병 세포의 증식을

막아 주는 정도의 역할만을 할 것으로 기대하였으나, 실제로 만성 골수성 백혈병이 사라지는 것을 목격하게 되어 후향적으로 실험실 데이터를 구축한 결과 Bcl-Abl 융합단백에만 특이적으로 작용하는 것이 아니라 c-Kit, Flt-3와 같은 정상 혹은 비정상 조혈모세포에 공히 존재하는 결정적인 단백질 역시 억제함으로써 백혈병 세포의 증식억제뿐 아니라 백혈병 사멸도 가능함을 입증하였다.

2003년 New England Journal of Medicine에는 기존약제인 인터페론-알파와 이매티닙을 비교하는 대규모 국제 3상 연구 결과가 발표되었다<sup>2)</sup>. International Randomized Study of Interferon and STI571의 약자를 따서 IRIS study로 부르며, 현재 만성 골수성 백혈병의 새로운 치료지침을 언급할 때 빼놓을 수 없는 중요한 연구로 아직 현재 진행형이다. 매년 누적 결과를 보고해 오고 있으며 2009년에 마지막 추적 6년 결과를 보고하였는데, 6년간 가속기나 급성기로 전환된 환자는 없었고, 6년 생존율 88%, 만성 골수성 백혈병에 의한 사망만을 따진다면 95%의 생존율을 보이고 있으며, 83%의 환자에서 세포유전학적 관해 즉, 필라델피아 염색체가 전통적인 G-banding technique로 발견할 수 없는 상태를 유지하고 있고, 이후의 결과 역시 주목된다. 만성 골수성 백혈병의 병기 즉, 만성기, 가속기 및 급성기를 나누어 동종 조혈모세포 이식술과 이매티닙의 성적을 비교해 보았을 때, 만성기는 1년, 3년 및 5년 생존율이 골수이식의 경우 81±1%, 74±2%, 73±2%인데 비하여 이매티닙의 경우 1.5년, 2년 및 3.5년의 생존율이 97.2%, 96±2% 및 91%로 거의 20% 정도를 상회하는 우수한 결과를 보였다<sup>3)</sup>. 가속기의 만성 골수성 백혈병은 동종 조혈모세포 이식술이 4년 생존율 40%를 보인 반면, 이매티닙은 약 50%의 생존율을 기록하였다<sup>4,5)</sup>. 또한, 급성기의 만성 골수성 백혈병의 경우 동종 조혈모세포 이식을 받은 환자의 3.5년 생존율이 18%인데 반하여 이매티닙 투여자는 16개월 생존율이 20%에 불과하였다<sup>6,7)</sup>.

**Table 1. Single arm studies of High-dose Imatinib in untreated CML-CP patients**

12 months response	Percent with response by study				
	MDACC (n=206) <sup>51)</sup>	RIGHT (n=115) <sup>52)</sup>	GIMEMA (n=78) <sup>53)</sup>	TIDEL (n=103) <sup>54)</sup>	IRIS (n=553) <sup>55)</sup>
CCyR	91	85	88	88	65
MMR	85	54	49	47	38

Data from M.D. Anderson cancer center showed the best result of upfront high-dose imatinib treatment and intergroup study (RIGHT study), Italian group (GIMEMA) and Australian group (TIDEL study) also documented better response with high-dose imatinib compared with standard-dose (IRIS study).

좋은 약제임은 틀림없지만, 실제 임상에서 이매티닙을 복용하는 환자의 30%는 여러 가지 이유(불응성, 불내약성, 치료실패)에 의하여 더 이상 고전 용량의 이매티닙을 복용할 수 없게 되어 다른 치료 방법이 요구된다. 표준 용량 400 mg/일 대신 600 mg/일 또는 800 mg/일로 투여해 본 결과, 표준 용량의 IRIS 결과와 비교하여 적게는 20%, 많게는 26%의 이득이 세포유전학적 관해율에서 얻어졌고, 또한 적게는 9%, 많게는 47%의 이득이 분자생물학적 관해율에서 밝혀졌다(표 1). 이와 같이 이매티닙에 저항성을 보이는 환자에게는 상기와 같이 이매티닙의 용량을 증량하거나 2차 약제로의 교체를 고려해야 하는데, 고용량의 이매티닙과 2차 약제인 다사티닙(Dasatinib, Bristol-Myers-Squibb Co., 상품명: Sprycel) 70 mg BID 투약을 비교한 결과 세포유전학적 관해율에서 다사티닙이 두 배 이상 우월한 성적을 보였다(표 2). 또한, 24개월 경과시점에서 세포유전학적 관해율 45%, 그 중 의미있는 분자생물학적 관해(major molecular response, MMR)를 이룬 환자는 70%에 달했다<sup>8)</sup>. Kantarjian 등은 표준 용량의 이매티닙에 불응하거나 불내약성을 보이는 환자 321명을 대상으로 역시 2차 약제인 닐로티닙(Nilotinib, Novartis, 상품명: Tasigna) 400 mg BID를 투여한 결과, 불내약성 환자 95명 중 51%, 불응성이었던 환자 226명 중 41%에서 세포유전학적 완전관해를 이루었음을 보고하였다<sup>9)</sup>. 이로써 만성 골수성 백혈병의 만성기 환자의 치료법은 이매티닙으로 치료를 시작하고 불응성 또는 불내약성을 보이면 증량 혹은 다른 2차 약제로 교체하는 것이 지금까지의 결론이다.

불응성 혹은 불내약성의 환자에서 약제의 용량을 교체할지 아니면 다른 약제를 선택해야 할지는 역전사중합효소연쇄반응(Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction, RT-PCR)으로 추적을 하면서 음전되었던 RT-PCR이 다시 양전되거

나, 아니면 치료시작 18개월에 의미있는 분자생물학적 관해(major molecular response)에 도달하지 못하였다면 최적치료의 정의에서 벗어나게 되며, 이때에는 돌연변이 검사를 시행하여 불응성 여부를 판단해야 한다. 돌연변이의 종류는 이제 200가지가 넘었으며, 어떠한 돌연변이인가에 따라 용량을 증량할지 다른 약제로 교체할지 아니면 동종 조혈모세포 이식술의 시행여부를 결정할 수 있다.

다음은 2차 약제인 다사티닙이나 닐로티닙을 진단시 1차로 사용하는 것에 대하여 논하고자 한다. 다사티닙은 이매티닙 불응성 환자의 45%에서 그리고 불내약성 환자의 78%에서 세포유전학적 완전 관해를 이룰 수 있는 보다 강력한 약제이므로 1차 약제로의 선택도 고려해 볼 만한 선택이다. Cortes 등은 2009년 미국혈액학회에서 비교적 건강한 72명의 성인 환자를 대상으로 다사티닙 100 mg/일을 투여하여 12개월에 96%의 환자에서 세포유전학적 완전관해를 이루었고, 79%에서 의미있는 분자생물학적 관해를 그리고 11%에서 분자생물학적 완전관해를 이루었다고 보고하였다<sup>10)</sup>. 또한, Saglio 등은 새롭게 진단받은 만성기 환자의 1차 치료로서 닐로티닙 300 mg BID 혹은 400 mg BID 및 표준 치료인 이매티닙 400 mg/일과 비교하는 3상 연구를 총 846명의 환자를 대상으로 시행하였다. 치료 12개월에 의미있는 분자생물학적 관해율이 44%, 세포유전학적 완전관해는 80% 환자에서 관찰되었다<sup>11)</sup>.

분자생물학적 관해에 도달하였던 환자라 하더라도 투약을 중지하면 절반에서 다시 재발함을 확인하였기 때문에<sup>12)</sup> 어떤 이유에서건 투약을 중지할 수는 없다. 2차 약제의 1차 선택은 상기에 언급하였지만, 12개월에 분자생물학적 반응을 관찰하고자 하였기 때문에 그 결과가 아직 무르익었다고 보기는 어렵고 조금 더 시일을 두고 관찰해야 할 것이다. 다만, 표적치료제의 도입이 질병으로 하여금 약제로부터 피해가는 방어기전을 제공할 수 있다는 가능성을 항상 염두에 두어야 하며, 실제로 1999년 최초로 소개된 이매티닙의 경우 2001년에 최초의 돌연변이가 보고된 이래 약 9년만에 200개 이상의 돌연변이가 이매티닙의 효과로부터 백혈병세포가 자유로울 수 있도록 돕는다는 것은 의학이 표적치료라는 날카로운 창을 준비한 만큼 질병 역시 튼튼한 방어책을 만들 수 있다는 것을 의미한다. 그런 맥락에서 2차 약제의 1차 치료는 신중할 필요가 있다는 것이 대다수의 지론이다.

이매티닙, 다사티닙 그리고 닐로티닙에 이어 3세대 약제인 보수티닙(Bosutinib, Pfizer Co.)은 아직 국내에서 시판되고 있지 않고, 임상연구가 국제적으로 진행 중이라 본문에서 언

**Table 2. Dasatinib vs. high-dose Imatinib in CML (START-R)<sup>56)</sup>**

Outcome	Percent Response		
	Dasatinib	High-dose Imatinib	p-value
CHR	93	82	0.03
MCyR	53	33	0.017
CCyR	44	18	0.002
MMR	29	12	0.028

The complete cytogenetic response was achieved at 44% and 18% of the patients with Dasatinib and high-dose Imatinib, respectively. CHR, complete hematologic response; MCyR, major cytogenetic response; CCyR, complete cytogenetic response; MMR, major molecular response.

급하기에는 이른 감이 있다.

## 2. 급성 골수성 백혈병

급성 골수성 백혈병의 치료에 있어서는 이미 전세계적인 동의가 이루어져 있는 부분이 많다. 관해유도 항암치료는 이미 교과서에 실린대로 anthracycline과 cytosine arabinoside를 3일과 7일에 걸쳐 투여하는 것이 표준 치료이며, 이후에 염색체 이상 또는 환자의 나이, 관해 여부에 따라서 조혈모세포 이식을 할지, 수 차례의 공고요법으로 치료를 종결할 지 여부를 결정하는 것이 가장 보편화된 치료법이다.

Clofarabine은 2세대 nucleoside analog로서 cytosine arabinoside를 투여하기 직전에 사용함으로써 재발성 또는 불응성 급성 골수성 백혈병 환자에서 18%의 반응률을 보였으며, 특히 1차 관해를 12개월 이상 유지했었던 환자그룹에서는 재발 후 투약시 87%라는 높은 반응률을 보였다<sup>13)</sup>. 또한, cytosine arabinoside와 병용투여하면 재발한 급성 골수성 백혈병의 경우 38%의 반응률과 22%의 완전 관해율을 그리고 치료 받은 기왕력이 없는 급성 골수성 백혈병의 경우 60%의 반응률과 52%의 완전 관해율을 보였다<sup>14,15)</sup>. 또한, 불응성 급성 림프구성 백혈병에 적용하였을 때에 소아환자에서 약 30%의 반응률을 보였지만, 아직까지 성인의 결과는 없는 상태이다<sup>15)</sup>.

현재 우리나라에서 재발한 급성 골수성 백혈병 치료에 가장 적극적으로 사용되고 있는 약제는 Gemtuzumab-Ozogamicin (Pfizer Co., 상품명: Mylotarg)인데, 10년 전까지만 해도 CD14, CD15, CD33 등 대표적인 분자에 대하여 항암제를 부착하지 않고 단클론 항체만으로 치료에 도전하였으나("naked" or "unconjugated" antibody) 현재는 항암효과를 보이는 물질과 단클론 항체를 부착한 치료제가 대세를 이룬다. CD33은 급성 골수성 백혈병 세포군의 90%에서 발현하지만, 정상 조혈 세포에서는 발현되지 않는 세포 표면 분자이다<sup>16)</sup>. CD33에 대한 단클론 항체와 Calicheamicin이 결합한 구조물이며, CD33 단클론 항체가 급성 골수성 백혈병 세포에 부착하게 되면 calicheamicin이 DNA의 구렁에 결합하여 2중 나선구조를 파괴함으로써 세포 사멸을 유도하게 된다. 1상 연구에서 8/40 (20%)명의 환자에서 완전 관해를 목격하였고, 2상 연구에서 26%의 완전 관해율을 경험하였다. 이 반응률은 환자의 나이가 60세를 기준으로 많고 적음에 차이를 보이지 않았으며 과거의 관해 유지 기간이 길고 짧음에 상관이 없었다. 그러나 mylotarg로 완전관해를 이루었다 하더라도 평균 생존기간은 12.6개월에 불과하여 지속적인 관해를 유지하는 것이

관건으로 남게 되었다. 65세 이상의 고령군에서 1차 치료로서 mylotarg의 반응률은 38%로 비교적 우수하였지만 심각한 독성이 보고되었다. Calicheamicin은 Pgp (P glycoprotein)-관여 방출의 매개체이므로 Pgp가 음성인 환자에서는 큰 효과를 보기가 어려운 한계점도 있어 향후에는 다른 세포독성 치료제와 병용하는 것에 대한 연구가 진행될 예정이다. 뿐만 아니라 거의 모든 급성 골수성 백혈병 세포의 표면에는 FLT3 (fms-like tyrosine kinase 3) 분자가 있으며, 이의 세포내도메인인 ITD (internal tandem duplication) 부위에 돌연변이가 발생되어 있기 때문에 이 부분에서 시작되는 신호전달체계의 단계별 억제제를 사용할 수 있다. 그러나 아직 우리나라에서 사용할 수 없는 약제들이라 설명은 생략하겠다.

탈리도마이드(thalidomide, Cellgene Co.)나 레날리도마이드(Lenalidomide, Cellgene Co., 상품명: Revlimid)와 같은 hypomethylating agent, 또는 bortezomib에 대하여는 다발성 골수종 혹은 골수이형성증후군에서 다시 언급하도록 하겠다.

## 3. 골수이형성증후군

골수이형성증후군이란 조혈모세포의 질환이며, 후천적 획득 질환이다. 따라서 백혈구, 적혈구 및 혈소판 등 모든 종류의 혈구세포의 모양에 이상이 발생하며, 결국 골수내에는 세포가 쌓이고, 말초혈액에는 혈구세포가 부족한 상황이 반복되는 질환이다. 과거에는 동종 조혈모세포 이식술이 유일한 치료방법이었고, 아직까지 불행히도 그 방법 이외에는 완치를 기대할 획기적인 치료법이 나타나지 않고 있다. 그러나 질병의 자연경과를 늦추거나 일시적으로나마 정지시킬 수 있고, 경우에 따라서는 거꾸로 되돌릴 수도 있는 치료법들에 대하여 소개하고자 한다.

골수이형성증후군의 진단 및 분류는 1930년대부터 시작되어 1982년에 이르러서야 골수 이형성 증후군(Myelodysplastic syndrome)이라는 명칭을 얻게 되었다. 그만큼 분류가 어렵고 치료법도 난해하다는 뜻인데, 1997년 미국의 스탠포드 대학에서 골수내 아구세포의 비율, 염색체의 핵형 그리고 범혈구 감소증의 정도 등 새로운 예후인자를 소개함으로써 모양에 따른 분류법보다는 예후에 의한 분류법을 따르게 되었고<sup>17)</sup>, 이러한 IPSS (International Prognostic Scoring System) 예후인자에 수혈 의존도를 포함하는 또 새로운 WPSS (WHO Prognostic Scoring System)<sup>18)</sup>이 2002년에 소개되어 현재는 두 가지 예후인자에 따른 치료로 대별하게 되었다.

먼저 hypomethylating agent 중 5-azacitidine (Cellgene Co., 상품명: vidaza)은 2002년 CALGB (Cancer and Leukemia

Group B)에 의하여 소개되었는데<sup>19)</sup>, 이후에 몇 가지 면역조절약제(immune modulators, IMiDs)와 병용했던 결과까지 종합해서 보고한 결과를 표 3에 표시하였다<sup>20)</sup>. 이 연구결과로 불과 1.2년의 생존기간이 예상되었던 환자에서 의미있는 생존연장을 경험하였고, 이 연구결과로 MDS 환자에게 5-azacitidine으로 유지치료를 해야 한다는 주장이 제기되었다. 반면, 5-aza-2'-deoxycytidine (decitabine, Johnson & Johnson Co., 상품명: 다코젠)은 vidaza와 평행하게 개발되어 그 뒤를 따랐는데, 1상 연구에서 얻은 의미있는 결과를 토대로 3상 연구를 진행하여 Kantarjian 등이 2006년에 발표하였다(표 3)<sup>21)</sup>. 이 결과에서 decitabine을 최소한 2 cycle 이상 투여받은 환자에서 수혈로부터의 독립, 급성 백혈병으로의 이환율 감소, 반응률 및 생존율의 향상이 목격되었다. 히스톤 탈아세틸 효소 억제제(Histone deacetylase inhibitor, HDACi)인 valproic acid는 vidaza와 병용했을 때에는 vidaza 단독요법에 비하여 비슷하거나 상승효과를 보였으나, decitabine (5-day schedule)과 병용했을 때에는 decitabine 단독요법에 비하여 오히려 효과가 감소함을 알 수 있었다(표 3). 그러나 상기에 언급하였듯이 최소한 2 cycle (또는 3.3개월) 치료를 받은 환자군을 놓고 보자면 아직 선부르게 결론짓기는 어려우며, 현재에도 비

교연구가 진행되고 있으므로 그 결과를 기다려야 하겠다. 한편, hypomethylating agent와 동종 조혈모세포 이식술을 접목시켜 보다 나은 반응을 보고자 했던 연구들이 있는데, Lübbert, De Padua 등은 decitabine을 그리고 McCarty, Czibere, De Lima 등은 vidaza를 이식 전 또는 후에 투여하는 교량치료를 시행하였다(표 4)<sup>22-26)</sup>.

Lenalidomide (Cellgene Co., 상품명: Revlimid)는 4-amino-glutarimide analog로서 thalidomide의 새로운 형태이다. 두 개의 2상 연구가 미국 FDA 승인을 받는데 기여하였는데, del (5q)를 보이는 수혈의존성 환자의 2/3가 lenalidomide 투여 후 수혈이 필요없게 되었을 뿐 아니라 45%의 환자에서는 염색체 이상까지 교정되는 등 매우 고무적인 결과를 보였다<sup>27,28)</sup>. 그러나 lenalidomide 사용 후 발생하는 골수부전의 장벽을 넘어야 하는 문제가 남아 있다.

HDACi는 중등도의 효과를 기대할 수 있는데, 가장 많이 연구된 약물은 물론 valproic acid이다. 18명의 MDS 환자를 대상으로 시행하였던 초기연구에서 37% (1 partial remission, 6 hematologic improvement)의 반응을 보였다<sup>29)</sup>. 이어서 진행된 속개연구에서도 반응률 35% (1 partial remission, 15 hematologic improvement) 등 비슷한 결과를 보였다<sup>30)</sup>. 아직

**Table 3. Clinical experience with 5-azacitidine and 5-aza-2'-deoxycytidine in MDS and AML in both untreated and relapsed/refractory patients**

5-azacitidine trials					
	CALGB 922113	updatedCALGB 922123	5-aza+phenylbutyrate	5-aza+VA	5-aza+VA in untreated pts.
Phase	3	3	1/2	1/2	1/2
n	99	99	29	53	33
CR, no (%)	7 (7)	10 (10)	4 (14)	12 (22)	11 (33)
PR, no (%)	16 (16)	1 (1)	1 (3)	3 (6)	3 (9)
HI, no (%)	37 (37)	36 (36)	6 (21)	7 (13)	3 (9)
OR, no (%)	60 (60)	47 (47)	11 (38)	22 (41)	17 (51)
5-aza-2'-deoxycytidine trials					
	3-day schedule (%)	5-day schedule (%)	with valproic acid (%)	with VA in untreated pts. (%)	
Phase	3	2	1/2	1/2	
n	89	95	53	10	
CR, no (%)	8 (9)	32 (34)	10 (19)	4 (40)	
PR, no (%)	7 (8)	1 (1)	2 (4)	1 (10)	
HI, no (%)	12 (13)	13 (13)	NA	0	
OR, no (%)	27 (30)	46 (48)	12 (23)	5 (50)	

N, number; CR, complete remission; PR, partial remission; HI, hematologic improvement; OR, overall response. HI may include complete marrow responses; VA, valproic acid.

**Table 4. Results of epigenetic modulation prior or after allogeneic stem cell transplantation for MDS patients**

Author	n	Indication	Remission	Outcome after allo-SCT
Lübbert	10	decitabine prior allo-SCT	CR 40%/PR 10%	33% relapsed/33% alive
De Padua	12	decitabine prior allo-SCT	CR 33%/PR 50%	75% alive/17% relapsed
McCarty	25	vidaza prior allo-SCT	ORR 52%	EPS not reached for responders
Czibere	6	vidaza with DLI (relapse)	CR 3/PR 2	cGvHD 2/relapse 3
De Lima	40	vidaza (maintenance)	NA	relapse 11

상품으로 국내에 출시되지는 않았지만, 그 외에도 vorinostat (Merck Co.), LBH589 (Novartis Co.), MGCD0103 등의 HDAC기 현재 진행형으로 연구 중이다.

#### 4. 악성 림프종

악성 림프종은 인간에 발생하는 악성 종양 중 가장 진행이 느린 것과 가장 빠른 질환을 포함할 정도로 다양한 병태생리와 임상경과를 보이는 질환 군으로 새로운 WHO의 림프구 종양 분류법에 의하면 30가지 이상의 아형으로 분류된다. 1차 세계 대전 중 mustard gas에 노출된 병사의 림프조직이 와해되는 소견을 관찰한 이래 다양한 기전의 항암화학약제들이 개발되어 방사선요법과 함께 림프종 치료의 근간을 이루어 왔으나 치료성적은 만족스럽지 못하였다. 1980년대에는 고용량 항암화학요법이 도입되어 구제요법으로 정착이 되었고, 최근 가장 혁신적인 발전은 단클론 항체와 방사선면역요법의 도입을 들 수 있다. 다양한 약제들이 연구개발 및 임상시험 중인데 이들 중 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 치료지침에 인정되는 약제들을 중심으로 최근에 림프종 치료에 도입된 약제들과 연구중인 약제들을 소개하고자 한다.

##### 1) 단클론 항체(Monoclonal antibody)

미만성 거대 B 세포 림프종에서 CD 20에 대한 단클론 항체인 rituximab의 유용성은 그 동안 대규모 3상 임상연구들에서 증명된 바와 같이 15% 이상의 전체 생존율의 향상을 가져왔고 현재는 CHOP (Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicin, Oncovin, Prednisone) 혹은 CHOP-like 요법과의 병용이 일차 치료로 확립이 되었다<sup>31,32</sup>. 그러나 이러한 항암화학면역요법에도 불구하고 치료에 반응하지 않거나 치료 후 재발하는 경우가 흔하여 효과적인 구제요법에 관하여 다양한 약제들에 대한 연구들이 진행이 되고 있다. CD20 이외의 표적에 대한 항체들에 대한 연구들도 진행 중인데 단클론 항체인 dacetuzumab (SGN-40)은 인간화된 항-CD40 단클론 항체로 CD40이 비호지킨스 림프종, 호지킨스 림프종, 만성 림프구

성 백혈병 그리고 다발성 골수종 등 대부분의 B-세포 기원 종양세포에서 발현이 되므로 dacetuzumab에 의한 세포자살 유도 및 항체의존성 세포매개 세포독성 효과로 공격적인 림프종을 조절할 수 있다<sup>33</sup>. Alemtuzumab은 성숙한 림프구의 표면에 발현되는 CD56에 대한 단클론 항체로 B 세포와 T 세포에 모두 작용하며 강력한 면역억제 작용을 가지고 있다. 현재는 만성 림프구성 백혈병(CLL/SLL), 말초 T 세포 림프종에 사용되고 있으나 혈액학적 독성과 면역억제가 심하여 선별된 사례에서만 사용이 가능하다<sup>34,35</sup>. Ofatumumab은 CD20에 대한 단클론 항체로 rituximab과는 다른 epitope에 결합하며 이론적으로는 더욱 효과적인 보체매개 세포살상효과를 유발하는 것으로 알려져 있고 현재 NCCN에서는 재발성 불응성 만성 림프구성 백혈병(CLL/SLL)의 치료에 인정이 되고 있다<sup>36</sup>.

##### 2) 방사선 면역치료(Radioimmunotherapy)

방사선면역요법은 림프종 치료의 새로운 기법으로 1999년 1상 시험이 시행된 이래 현재까지 <sup>90</sup>Y-ibritumomab과 <sup>131</sup>I-tositumomab이 FDA의 승인을 받아 사용이 되고 있다. 기존의 면역치료는 림프구의 특정 표적에 결합하는 단클론 항체를 이용하여 항체의존성 세포매개 세포독성 보체의존성 세포독성, 세포자살 유도 등의 치료효과를 얻을 수 있는데 방사성 동위원소를 부착한 단클론 항체는 여기에 방사선치료의 효과를 더할 수 있는 장점이 있어 rituximab의 내성에 관여하는 여러 기전들을 회피할 수 있고 CD20의 발현이 균일하지 않은 종양에서도 방사성동위원소가 부착된 암세포에서 방출되는 방사선의 효과로 CD20을 발현하지 않는 암세포까지 치료할 수 있는 효과가 있다<sup>37</sup>. 재발성/불응성 저등급 림프종 환자를 대상으로 한 연구에서 <sup>90</sup>Y-ibritumomab이 82%의 반응률, 26%의 완전반응, 11.7개월의 반응 유지 기간을 보였으며<sup>38</sup>, <sup>90</sup>Y-ibritumomab은 71%의 반응률, 34%의 완전 반응 12개월의 반응 유지 기간을 보였다<sup>39</sup>. 진행된 병기의 여포성 림프종 환자를 대상으로 일차치료로 시행된 연구에서는 95%의 반응률과 75%의 완전 반응을 보였고, 5년 추적관찰

결과 무진행 생존률이 59%로 나타나 현재는 여포성 림프종의 일차 치료 및 구제요법에 모두 사용되고 있다<sup>40)</sup>. 초기의 재발성/불응성 환자들을 대상으로 한 연구에서 혈액학적인 독성과 이차성 골수이형성 증후군 및 백혈병의 발생이 관찰되어 우려되었으나 기존에 항암화학요법을 시행받지 않은 환자들을 대상으로 한 연구에서는 골수이형성 증후군이나 백혈병의 발생은 관찰되지 않아 림프종의 골수침범이 25% 미만인 환자에서는 비교적 안전하게 사용될 수 있다. 현재 미만성 거대 B 세포 림프종 및 외투세포 림프종(Mantle cell lymphoma)과 같은 공격성 림프종에서의 연구도 진행 중이며 추후 좀더 많은 연구결과들이 보고되리라 기대된다.

### 3) 면역조절제(Immunomodulators)

면역조절제(Immunomodulator, IMiDs)로 분류되는 lenalidomide는 기존에 있던 thalidomide의 구조적, 기능적 유사체로 다발성 골수종에서 주로 많이 사용되며 신생혈관생성을 억제하고 TNF- $\alpha$ 를 차단하며, 사이토카인 분비를 조절하고 interleukin-12를 억제하며, 골수기질세포를 억제하고 세포자연사를 유도하는 등의 다양한 기전으로 작용하는 것으로 알려져 있다<sup>41)</sup>. 재발성 불응성의 공격적인 림프종에서 시행한 연구에서 35%의 반응률과 12%의 완전반응을 보여 NCCN guideline에서 미만성 거대 B 세포 림프종의 2차 치료제로 인정이 되고 있다<sup>42)</sup>. 또한 외투세포 림프종에서 53%의 반응률과 20%의 완전반응을 보여 재발성 불응성 외투세포 림프종의 2차 치료로도 인정이 되고 있다<sup>43)</sup>.

### 4) 단백질체 억제제(Proteasome inhibitor)

Bortezomib은 원래 단백질체(proteasome)에 의한 단백질 분해를 억제하여 암환자의 cancer cachexia를 지연시킬 목적으로 개발된 약이지만 NF $\kappa$ B 억제제로 인한 세포자연사 유도, 신생혈관생성 억제, 종양세포의 기질세포와의 결합 방해 등의 기전으로 다발성 골수종세포에 대한 항암작용이 확인되어 널리 사용되고 있는 약제로<sup>44)</sup>, 림프종에서는 현재 NCCN guideline 기준으로 외투세포 림프종, 말초 T 세포 림프종에서 2차 요법으로 인정되고 있다.

### 5) Other agents

세포내 신호전달 체계를 막는 mTOR inhibitor (Temsirrolimus, Everolimus), survivin이나 Bcl-2를 억제함으로써 세포의 자연사를 유도하는 약제(YM 155, Oblimersom, ABT-737/263, AT-101, GXO-15), 세포 분열 과정을 억제하는 cyclin D1 down-reg-

ulator (ASDON), 혈관 형성을 방해하는 VEGF blocker (Bevacizumab) 그리고 Epigenetic agent로 HDACi (Vorinostat, LBH589, MGCD0103) 등의 신물질도 개발단계 혹은 임상연구 단계에 돌입하여 조만간 결과를 목격하게 될 것으로 기대된다.

## 5. 다발성 골수종

다발성 골수종은 혈액암 중 최근 발생빈도가 가장 빠르게 증가하고 있는 질환으로 이는 인구의 노령화와 건강검진의 확대로 인해 진단빈도가 증가하는데 기인하는 것으로 생각된다. 다발성 골수종의 치료는 40여 년간 알킬화제와 corticosteroid 근간의 요법들이 표준 치료로 인정되어 왔으며 고용량 항암화학요법과 자가 조혈모세포 이식술로 치료성적을 향상시킬 수 있다는 사실이 확인되어 선택된 환자들에서 시행하기에 이르렀다. 최근 다발성 골수종 치료에 bortezomib, thalidomide, lenalidomide 등의 신약이 추가되면서 치료성적에 의미있는 향상을 가져왔고, 치료의 패러다임도 바뀌게 되었다. 이러한 약제들의 표적은 다발성 골수종 세포에만 국한되는 것이 아니라 주위의 기질세포와의 상호작용 차단 및 사이토카인 분비 억제, 신생혈관 억제작용 등으로 매우 다양하다<sup>41,44,45)</sup>. 또한 다발성 골수종의 발생에 대한 병태생리학적 이해가 깊어지면서 새로운 치료의 표적들이 정해지고 그에 대한 약제들이 개발되고 임상시험을 진행 중이다.

다발성 골수종 환자들 중 고용량 함암 화학요법의 대상이 되는 환자들에서는 조혈모세포의 손상을 최소화하면서 부분 관해 이상의 반응을 얻고자 강력한 alkylator인 melphalan을 제외한 약제로 유도화학요법을 시행하게 된다. 전통적으로 VAD regimen (vincristine, adriamycin, dexamethasone)이 표준 요법으로 여겨져 왔으며 대략 60%의 반응률과 10% 미만의 완전 관해를 얻을 수 있었다<sup>46)</sup>. 그러나 dexamethasone에 더해지는 vincristine과 adriamycin이 단독으로는 다발성 골수종에 대한 효과가 미미하여 논란이 있어 왔고, 최근 새로운 약제들을 포함한 유도요법의 반응률이 VAD regimen보다 우월하다는 연구결과들이 연속적으로 보고되어 현재 NCCN 2010 guideline에서는 VAD regimen을 관해 유도를 위한 일차 요법에서 제외하였고, bortezomib을 근간으로 하는 요법들이나 lenalidomide/thalidomide를 근간으로 하는 요법들을 권고하고 있다. 새로운 약제들을 포함한 요법으로 고용량 항암화학요법 이전에 부분 관해 이상의 반응을 얻을 확률과 이식 후의 반응률이 각각 증가하였으며 이러한 결과들이 전체 생존기간의 연장으로 이어지는지에 대한 추적관찰이 진행 중이다.

**Table 5. New induction regimens prior to ASCT in multiple myeloma patients**

Treatment schedule	Number of pts	Pre-BMT		Post-BMT		Reference
		≥ PR (%)	CR+nCR (%)	≥ PR (%)	CR+nCR (%)	
<b>Thalidomide-based combinations</b>						
TD vs. D	470	63 vs. 46	7.7 vs. 2.6	-	-	Rajkumar (JCO2008)
TD vs. VAD	200	76 vs. 52	10 vs. 8	-	-	Cavo (Blood2005)
TD vs. VAD	204	65 vs. 47	35 vs. 13	-	44 vs. 42	Macro (ASH2006)
TAD vs. VAD	400	72 vs. 54	4 vs. 2	87 vs. 79	30 vs. 21	Lokhorst (Haematol2008)
TVAD vs. VAD	230	81 vs. 66	38 vs. 19	-	-	Zervas (AnnOncol2007)
CTD vs. CVAD	254	87 vs. 75	19 vs. 9	88 vs. 76	51 vs. 40	Morgan (ASH2007)
<b>Lenalidomide-based combinations</b>						
Ld vs. LD	445	81 vs. 70	17 vs. 14	-	-	Rajkumar (ASCO2008)
LD vs. D	198	85 vs. 51	22 vs. 4	-	-	Zonder (ASH2007)
LCD	53	83	2	-	-	Kumar (ASH2008)
<b>Bortezomib-based combinations</b>						
BD vs. VAD	482	82 vs. 65	15 vs. 7	91 vs. 91	40 vs. 22	Harousseau (ASCO2008)
BAD vs. VAD	300	83 vs. 59	5 vs. 1	93 vs. 80	23 vs. 9	Sonneveld (ASH2008)
<b>Bortezomib and IMiD-based combinations</b>						
BTD vs. TD	460	94 vs. 79	32 vs. 12	-	55 vs. 32	Cavo (ASH2008)

BMT, blood marrow transplantation; TD, thalidomide/dexamethasone; D, dexamethasone; VAD, vincristine/adriamycin/dexamethasone; TAD, thalidomide/adriamycin/dexamethasone; TVAD, thalidomide/vincristine/adriamycin/dexamethasone; CTD, cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone; CVAD, cyclophosphamide/vincristine/adriamycin; LD, lenalidomide/dexamethasone; Ld, lenalidomide/low-dose dexamethasone; LCD, lenalidomide/dexamethasone/cyclophosphamide; BD, bortezomib/dexamethasone; BAD, bortezomib/adriamycin/dexamethasone; CR, complete response; PR, partial response; nCR, near CR.

이식과 연관된 각각의 유도요법들의 치료성적은 표 5에 정리하였다.

한편, 진단 당시 대다수의 환자들은 고용량 항암화학요법의 대상이 되지 않는데, 이 경우 환자들의 유도요법은 melphalan과 prednisone의 병합요법이나 dexamethasone 단독요법 등이 가장 많이 사용되어 왔으나 고용량 항암화학요법의 대상이 되는 환자들과 마찬가지로 bortezomib, lenalidomide, thalidomide를 기존의 요법에 더하는 새로운 요법들이 새롭게 제시되어 기존의 치료보다 좋은 반응을 및 생존기간의 향상을 보여주고 있다(표 6). 초치료의 우수한 반응률에도 불구하고 많은 환자들이 재발을 경험하게 되는데 재발한 환자들에서 새로운 약제들을 병합하여 사용하는 것과 순차적으로 사용하는 것 중 어떤 접근법이 우월한지는 아직 비교 연구결과가 없으며, 다만 임상적인 상황에 따라 비교적 젊은 환자에서 재발과 진행의 속도가 빠르면 다약제 병합요법을 고려하고 고령의 진행속도가 느린 환자에서는 단일요법을 순차적으로 사용하는 것이 합리적인 방법이 될 것이다<sup>47)</sup>.

앞서 언급된 약제들 이외에 새로운 표적을 대상으로 하는

약제들의 효과에 대한 연구들이 활발히 진행 중이며, 이들 중 일부는 머지않아 다발성 골수종의 치료에 새로 도입될 것으로 기대된다. 그들 중에는 세포표면의 세포자연사유도 수용체인 TRAIL이나 FAS에 작용하는 항체나 직접 활성화하는 약제들이 있고<sup>48)</sup>, 수용체 티로신 키나제를 차단하는 작은 분자량의 물질들로 이미 만성 골수성 백혈병에서 사용되는 이매티닙이나 다사티닙은 생체내에서 다발성 골수종의 증식을 억제하고 혈관생성을 억제하는 것이 알려져 있다<sup>49)</sup>. Interleukin-6는 다발성 골수종의 증식과 생존 및 약제내성에 가장 중요한 역할을 하는데, IL-6수용체에 대한 항체인 CNTO 328은 단독으로 사용시에는 좋은 성적을 보이지 못했으나 bortezomib과 병용 사용시에는 효과를 볼 수 있어 연구가 진행 중이며<sup>50)</sup>, 이외에도 CD56, CD40, CS1에 대한 단클론 항체들이 연구 중에 있다. 또한 림프종에서와 마찬가지로 세포내부 신호전달체계를 차단하는 mTOR inhibitor, farnesyl-transferase inhibitor 등의 약제 및 세포주기 조절에 관여하는 약제들 등이 연구되고 있다.

**Table 6. New front-line therapy for elderly multiple myeloma patients**

Regimen	Author	n	Response rate (%)			PFS at 2yr (%)
			CR	>VGPR	>	
MPT vs. MP	Palumbo (2006)	255	15.5 vs. 2.5	36.5 vs. 11	76 vs. 47.6	54 vs. 26
MPT vs. MP	Facon (2007)	321	13 vs. 2	47 vs. 7	76 vs. 35	65 vs. 36
MPV vs. MP	San Miguel (2007)	682	35 vs. 5	45 vs. 10	82 vs. 50	45 vs. 25
LD vs. Ld	Rajkumar (2007)	445	4 vs. 2	52 vs. 42	82 vs. 71	40 vs. 40

MPT, melphalan/prednisolone/thalidomide; MP, melphalan/prednisolone; MPV, melphalan/prednisolone/bortezomib; LD, lenalidomide/dexamethasone; Ld, lenalidomide/low-dose dexamethasone; CR, complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; n, number.

**결 론**

물론, 아직 수 십년 전의 치료방식을 고수할 수 밖에 없는 혈액질환도 있기는 하지만, 만성 골수성 백혈병, 악성 림프종 그리고 다발성 골수종 등에서 표적치료제의 등장은 확실히 항암치료의 새로운 패러다임을 구축하기까지 이르렀다. 항암제와 병용하는 표적치료 또는 단독의 표적치료가 각기 성적을 보고하고 있는데, 표적치료제의 효과만큼이나 빠른 속도로 돌연변이가 보고되고 있다. 물론 약제에 대한 내성이나 치료성적에 상관없는 경우도 있겠으나 대개의 돌연변이는 표적치료제의 효과를 무력화시키는 것들이고 의학은 이러한 질병의 진화에 대비하여 새로운 약제를 만들어 내는 등 쫓고 쫓기는 싸움을 하고 있다. 개인적으로는 항암제와 병용하는 표적치료법이 표적치료 단독보다는 우월하지 않은가 생각하지만, 이제 시작하는 21세기 항암치료의 경과는 좀 더 지켜보아야 할 것이다.

지금까지는 외국의 우수한 데이터를 우리가 인용하는데 그쳤으나, 향후 국내 또는 국제적인 임상연구에 적극적으로 참여하면서 그들의 뒤를 따르는 것이 아니라 그들과 결과를 공유하는 수준으로 올라가야 할 것이다. 다행스러운 것은 혈액학 분야에 있어서 이러한 표적치료제의 개발이 대한민국 의학자들에게 매우 많은 기회를 제공하기 시작하였고, 우리나라의 임상시험 수행능력이 이미 국제적으로 높이 평가받고 있어서 시간이 흐를수록 보다 훌륭하고 짜임새있는 결과들이 다른 나라가 아닌 대한민국의 의학자 주도로 쓰여질 날이 그리 멀지 않았다는 것을 확신하며 글을 맺고자 한다.

**중심 단어:** 혈액질환; 표적치료제; 맞춤형 치료

**REFERENCES**

- 1) Nowell PC, Hungerford DA. *Chromosome studies on normal and leukemic human leukocytes. J Natl Cancer Inst 25:85-109, 1960*
- 2) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ. *Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 348:994-1004, 2003*
- 3) Grigg A, Hughes T. *Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. Biol Blood Marrow Transplant 12:795-807, 2006*
- 4) Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, Garcia-Manero G, Shan J, Rios MB, Champlin R, de Lima M, Cortes J. *Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia-comparison with historic experience. Cancer 103:2099-2108, 2005*
- 5) Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bryant E, Anasetti C, Bensinger WI, Bowden R, Deeg HJ, Donkey KC, Fisher LD. *Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. Blood 84:4368-4373, 1994*
- 6) Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, Schiffer CA, Talpaz M, Guilhot F, Deininger MW, Fischer T, O'Brien SG, Stone RM, Gambacorti-Passerini CB, Russell NH, Reiffers JJ, Shea TC, Chapuis B, Coutre S, Tura S, Morra E, Larson RA, Saven A, Peschel C, Gratwohl A, Mandelli F, Ben-Am M, Gathmann I, Capdeville R, Paquette RL, Druker BJ. *Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase ii study. Blood 99:3530-3539, 2002*
- 7) Goldman JM, Apperley JF, Jones L, Marcus R, Goolden AW, Batchelor R, Hale G, Waldmann H, Reid CD, Hows J. *Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 314:202-207, 1986*

- 8) Cervantes F, Baccarani M, Lipton J. *Dasatinib long-term efficacy in patients with CML-CP with resistance or intolerance to imatinib: a two-year update of the START-C study. Hematologica 93; (suppl1):0934a, 2008*
- 9) Kantarjian H, Giles F, Bhalla K. *Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in chronic phase with imatinib resistance or intolerance: 2-year follow-up results of a phase 2 study. Blood 112:3238a, 2008*
- 10) Cortes J, Borthakur G, O'Brien S. *Efficacy of dasatinib in patients with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase. Blood 114:338a, 2009*
- 11) Salglio G, Kim DW, Issaragrisil S. *Nilotinib demonstrates superior efficacy compared with imatinib in patients with newly diagnosed CML in CP: results from the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. Blood 114:LBA-1, 2009*
- 12) Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, Blanchet O, Marit G, Gluckman E, Reiffers J, Gardembas M, Mahon FX. *Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. Blood 109:58-60, 2007*
- 13) Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, Giles F, Faderl S, O'Brien S, Jeha S, Davis J, Shaked Z, Craig A, Keating M, Plunkett W, Freireich EJ. *Phase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. Blood 102:2379-2386, 2003*
- 14) Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, Bonate P, Cortes J, Estey E, Beran M, Wierda W, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Estrov Z, Giles FJ, Du M, Kwari M, Keating M, Plunkett W, Kantarjian H. *Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-c) in relapsed and refractory acute leukemias. Blood 105:940-947, 2005*
- 15) Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, Luchtman-Jones L, Rytting M, Bomgaars LR, Rheingold S, Ritchey K, Albano E, Arceci RJ, Goldman S, Griffin T, Altman A, Gordon B, Steinherz L, Weitman S, Steinherz P. *Phase ii study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol 24:1917-1923, 2006*
- 16) Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sule N, Mrozek K, Schiffer CA, Powell BL, Kolitz JE, Moore JO, Stone RM, Davey FR, Carroll AJ, Larson RA, Bloomfield CD. *High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: Implications for residual disease detection (cancer and leukemia group b study 8361). Blood 97:3574-3580, 2001*
- 17) Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, Sanz M, Vallespi T, Hamblin T, Oscier D, Ohyashiki K, Toyama K, Aul C, Mufti G, Bennett J. *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood 89:2079-2088, 1997*
- 18) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. *The world health organization (who) classification of the myeloid neoplasms. Blood 100:2292-2302, 2002*
- 19) Silverman LR, Demakos EP, Peterson BL, Kornblith AB, Holland JC, Odchimar-Reissig R, Stone RM, Nelson D, Powell BL, DeCastro CM, Ellerton J, Larson RA, Schiffer CA, Holland JF. *Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the cancer and leukemia group b. J Clin Oncol 20:2429-2440, 2002*
- 20) Silverman LR, McKenzie DR, Peterson BL. *Further analysis of trials with azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: studies 8421, 8921, and 9221 by the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 24:3895-3903, 2006*
- 21) Kantarjian H, Issa JP, Rosenfeld CS, Bennett JM, Albitar M, DiPersio J, Klimek V, Slack J, de Castro C, Ravandi F, Helmer R, 3rd, Shen L, Nimer SD, Leavitt R, Raza A, Saba H. *Decitabine improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes: Results of a phase iii randomized study. Cancer 106:1794-1803, 2006*
- 22) Lubbert M, Bertz H, Ruter BH. *Non-intensive AML/MDS treatment with low-dose decitabine prior to reduced-intensity conditioning and allogeneic blood stem cell transplantation of older patients. Blood 110:1468a, 2006*
- 23) De Pauda Silva L, De Lima M, Kantarjian H. *Outcome of allogeneic stem cell transplantation after hypomethylating therapy with 5-aza-2'-deoxycytidine for patients with myelodysplastic syndrome. Blood 110:1468, 2007*
- 24) McCarty, Shickle L, Roberts CH. *5-azacytidine prior to allogeneic transplantation effectively reduces relapse, TRM and overall mortality in high risk myelodysplasia and secondary AML. Bone marrow transplant. 41 (suppl1):746a, 2008*
- 25) Czibere A, Graef T, Lind J. *5-azacitidine in combination with donor lymphocyte infusion for treatment of patients with MDS or AML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. Blood 108:5341a, 2006*
- 26) De Lima M, Pauda L, Grlart S. *A dose and schedule finding study of maintenance therapy with low dose 5-azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for high-risk AML and MDS. Blood 110:3012a, 2007*
- 27) List A, Dewald G, Bennett J, Giagounidis A, Raza A, Feldman E, Powell B, Greenberg P, Thomas D, Stone R, Reeder C, Wride K, Patin J, Schmidt M, Zeldis J, Knight R. *Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 355:1456-1465, 2006*
- 28) Raza A, Reeves JA, Feldman EJ, Dewald GW, Bennett JM, Deeg HJ, Dreisbach L, Schiffer CA, Stone RM, Greenberg PL, Curtin PT, Klimek VM, Shammo JM, Thomas D, Knight RD, Schmidt M, Wride K, Zeldis JB, List AF. *Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q. Blood 111:86-93, 2008*
- 29) Kuendgen A, Strupp C, Aivado M, Bernhardt A, Hildebrandt B,

- Haas R, Germing U, Gattermann N. *Treatment of myelodysplastic syndromes with valproic acid alone or in combination with all-trans retinoic acid. Blood* 104:1266-1269, 2004
- 30) Kuendgen A, Schmid M, Knipp S. *Valproic acid achieves high response rates in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Blood* 106:233a, 2005
- 31) Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, Morel P, Van Den Neste E, Salles G, Gaulard P, Reyes F, Lederlin P, Gisselbrecht C. *Chop chemotherapy plus rituximab compared with chop alone in elderly patients with diffuse large-b-cell lymphoma. N Engl J Med* 346:235-242, 2002
- 32) Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, Ma D, Gill D, Walewski J, Zinzani PL, Stahel R, Kvaloy S, Shpilberg O, Jaeger U, Hansen M, Lehtinen T, Lopez-Guillermo A, Corrado C, Scheliga A, Milpied N, Mendila M, Rashford M, Kuhnt E, Loeffler M. *Chop-like chemotherapy plus rituximab versus chop-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-b-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the mabthera international trial (mint) group. Lancet Oncol* 7:379-391, 2006
- 33) Law CL, Gordon KA, Collier J, Klussman K, McEarchern JA, Cerveny CG, Mixan BJ, Lee WP, Lin Z, Valdez P, Wahl AF, Grewal IS. *Preclinical antilymphoma activity of a humanized anti-cd40 monoclonal antibody, sgn-40. Cancer Res* 65:8331-8338, 2005
- 34) Enblad G, Hagberg H, Erlanson M, Lundin J, MacDonald AP, Repp R, Schetelig J, Seipelt G, Osterborg A. *A pilot study of alemtuzumab (anti-cd52 monoclonal antibody) therapy for patients with relapsed or chemotherapy-refractory peripheral t-cell lymphomas. Blood* 103:2920-2924, 2004
- 35) Hillmen P, Skotnicki AB, Robak T, Jaksic B, Dmoszynska A, Wu J, Sirard C, Mayer J. *Alemtuzumab compared with chlorambucil as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol* 25:5616-5623, 2007
- 36) Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, Wooldridge J, Kloczko J, Holowiecki J, Hellmann A, Walewski J, Flensburg M, Petersen J, Robak T. *Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-cd20 antibody, in patients with relapsed or refractory b-cell chronic lymphocytic leukemia: A phase 1-2 study. Blood* 111:1094-1100, 2008
- 37) Dillman RO. *Radiolabeled anti-cd20 monoclonal antibodies for the treatment of b-cell lymphoma. J Clin Oncol* 20:3545-3557, 2002
- 38) Witzig TE, White CA, Wiseman GA, Gordon LI, Emmanouilides C, Raubitschek A, Janakiraman N, Gutheil J, Schilder RJ, Spies S, Silverman DH, Parker E, Grillo-Lopez AJ. *Phase i/ii trial of idex-y2b8 radioimmunotherapy for treatment of relapsed or refractory cd20 (+) b-cell non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol* 17:3793-3803, 1999
- 39) Kaminski MS, Estes J, Zasadny KR, Francis IR, Ross CW, Tuck M, Regan D, Fisher S, Gutierrez J, Kroll S, Stagg R, Tidmarsh G, Wahl RL. *Radioimmunotherapy with iodine (131)i tositumomab for relapsed or refractory b-cell non-hodgkin lymphoma: Updated results and long-term follow-up of the university of michigan experience. Blood* 96:1259-1266, 2000
- 40) Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, Regan D, Kison P, Fisher S, Kroll S, Wahl RL. *131i-tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. N Engl J Med* 352:441-449, 2005
- 41) Meierhofer C, Dunzendorfer S, Wiedermann CJ. *Theoretical basis for the activity of thalidomide. BioDrugs* 15:681-703, 2001
- 42) Wiernik PH, Lossos IS, Tuscano JM, Justice G, Vose JM, Cole CE, Lam W, McBride K, Wride K, Pietronigro D, Takeshita K, Ervin-Haynes A, Zeldis JB, Habermann TM. *Lenalidomide monotherapy in relapsed or refractory aggressive non-hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol* 26:4952-4957, 2008
- 43) Habermann TM, Lossos IS, Justice G, Vose JM, Wiernik PH, McBride K, Wride K, Ervin-Haynes A, Takeshita K, Pietronigro D, Zeldis JB, Tuscano JM. *Lenalidomide oral monotherapy produces a high response rate in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. Br J Haematol* 145:344-349, 2009
- 44) 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
- 45) Leleu X, Micol JB, Guieze R, Berthon C, Kuhnovsky F, Terriou L, Moreau AS, Yakoub-Agha I, Bauters F, Facon T. *[thalidomide: Mechanisms of action and new insights in hematology]. Rev Med Interne* 26:119-127, 2005
- 46) Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. *Vad-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. Am J Hematol* 33:86-89, 1990
- 47) Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin DH, Rajkumar SV, Srkalovic G, Alsina M, Anderson KC. *Extended follow-up of a phase ii trial in relapsed, refractory multiple myeloma: Final time-to-event results from the summit trial. Cancer* 106:1316-1319, 2006
- 48) Menoret E, Gomez-Bougie P, Geffroy-Luseau A, Daniels S, Moreau P, Le Gouill S, Harousseau JL, Bataille R, Amiot M, Pellat-Deceunynck C. *Mcl-1 cleavage is involved in trail-r1- and trail-r2-mediated apoptosis induced by hgs-etr1 and hgs-etr2 human mabs in myeloma cells. Blood* 108:1346-1352, 2006
- 49) Coluccia AM, Cirulli T, Neri P, Mangieri D, Colanardi MC, Gnoni A, Di Renzo N, Dammacco F, Tassone P, Ribatti D, Gambacorti-Passerini C, Vacca A. *Validation of pdgfrbeta and c-src tyrosine kinases as tumor/vessel targets in patients with multiple myeloma: Preclinical efficacy of the novel, orally available inhibitor dasatinib. Blood* 112:1346-1356, 2008
- 50) Manges RF SH, Jagannath s. *Preliminary results of cnto 328, an anti-interleukin (il)-6 monoclonal antibody (mab), in combination with bortezomib in the treatment of relapsed or refractory multi-*

- ple myeloma. Blood 110:1183, 2007*
- 51) Jain N, Kantarjian H, Fava C. *Imatinib dose can be safely reduced after complete cytogenetic response (CCyR) in patients with CML in early chronic phase treated with high-dose imatinib. Blood 110:1043a, 2007*
- 52) Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, Powell BL, Giles FJ, Wetzler M, Akard L, Burke JM, Kerr R, Saleh M, Salvado A, McDougall K, Albitar M, Radich J. *High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: High rates of rapid cytogenetic and molecular responses. J Clin Oncol 27: 4754-4759, 2009*
- 53) Castagnetti F, Palandri F, Amabile M, Testoni N, Luatti S, Soverini S, Iacobucci I, Breccia M, Rege Cambrin G, Stagno F, Specchia G, Galieni P, Iuliano F, Pane F, Saglio G, Alimena G, Martinelli G, Baccarani M, Rosti G. *Results of high-dose imatinib mesylate in intermediate sokal risk chronic myeloid leukemia patients in early chronic phase: A phase 2 trial of the gimema cml working party. Blood 113:3428-3434, 2009*
- 54) Hughes TP, Branford S, White DL, Reynolds J, Koelmeyer R, Seymour JF, Taylor K, Arthur C, Schwarzer A, Morton J, Cooney J, Leahy MF, Rowlings P, Catalano J, Hertzberg M, Filshie R, Mills AK, Fay K, Durrant S, Januszewicz H, Joske D, Underhill C, Dunkley S, Lynch K, Grigg A. *Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase cml patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. Blood 112:3965-3973, 2008*
- 55) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, Deininger MW, Silver RT, Goldman JM, Stone RM, Cervantes F, Hochhaus A, Powell BL, Gabrilove JL, Rousselot P, Reiffers J, Cornelissen JJ, Hughes T, Agis H, Fischer T, Verhoef G, Shepherd J, Saglio G, Gratwohl A, Nielsen JL, Radich JP, Simonsson B, Taylor K, Baccarani M, So C, Letvak L, Larson RA. *Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355:2408-2417, 2006*
- 56) Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, Hughes T, Bleickardt E, Dejardin D, Cortes J, Shah NP. *Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: Two-year follow-up of a randomized phase 2 study (start-r). Cancer 115:4136-4147, 2009*