



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

다발골수종 환자에서 레날리도마이드와
덱사메타손의 병용요법의 유효성
: **Kaplan-Meier** 곡선을 이용한
메타분석



연세대학교 보건대학원

보건통계 전공

이 정 아

다발골수종 환자에서 레날리도마이드와
텍사메타손의 병용요법의 유효성
: **Kaplan-Meier** 곡선을 이용한
메타분석

지도 남 정 모 교수

이 논문을 보건학 석사 학위 논문으로 제출함

2015년 12월 일

연세대학교 보건대학원

보건통계 전공

이 정 아

이정아의 보건학 석사 학위논문을 인준함

심사위원 남 정 모 (인)

심사위원 박 소 희 (인)

심사위원 김 윤 남 (인)



연세대학교 보건대학원

2015년 12월 일

감사의 말씀

논문을 쓰는 과정은 저에게 있어 아주 보잘 것 없는 생각을 키워나가고 책임있게 준비하는 연습과 같았습니다. 지난 2년 반 동안, 연세대학교 보건대학원에서 배운 모든 것들을 적용할 수 있게 많은 가르침을 주신 여러 교수님들께 감사드립니다.

언제나 제게 학문에 대한 호기심을 일깨워주시고, 바쁘신 중에도 메타 분석의 새로운 연구 방법론 및 통계 분석에 대해 꼼꼼히 지적하고 가르쳐 주신 남정모 교수님과 메타분석에 대해 기본적인 개념과 함께 이해 할 수 있도록 도움 주신 박소희 교수님께 깊은 감사의 뜻을 전합니다. 아울러 이번 논문 진행을 위해 도움 주신 김윤남 교수님께도 감사드립니다.

이 논문이 나오기까지 여러모로 많은 도움을 주신 보건통계 장보원 선생님, 정유미 선생님과 동료들에게도 감사드립니다.

지금의 제가 있기까지 끊임없이 저를 믿어주시고, 사랑해주시며, 용기를 주신 부모님께 지금의 이 결실을 모두 드리고 싶습니다. 마지막으로 공부하는 아내를 위해 양보하고 고생한 남편에게 고마움을 표합니다.

2015년 12월

이정아 올림

차 례

국 문 요 약	9
I. 서 론	1
1. 연구배경 및 필요성	1
2. 연구 목적	8
II. 연구방법	9
1. 문헌검색	9
2. 선정기준 / 제외기준	9
3. 연구의 일반적 특성	12
4. 연구 자료 추출	12
5. 분석 방법	18
5.1. Meta-analysis	18
5.2. 다변량 랜덤 효과 모형 (Multivariate random-effects model)	19
5.3. 다변량 메타 분석(Multivariate meta-anlaysis)의 효과크기	21
III. 연구결과	23
1. 전체 생존율(Overall survival)의 분석	23
1.1. 전체 생존율 분석 모형	23
1.2. 전체 평균 생존율 곡선	24
1.3. 연구별 전체 생존율(Overall survival) 곡선 비교 · 분석	25
2. 무진행 생존 비율(Progression free survival)의 분석	30
2.1. 무진행 생존 비율 모형	30
2.2. 평균 무진행 생존 비율(PFS) 곡선	31

2.3. 연구별 무진행 생존 비율(PFS) 비교 · 분석	32
3. 추적 관찰 시점에 따른 전체 생존율(Overall survival) 분석	36
IV. 고 찰	40
VI. 결 론	42
ABSTRACT	43
참 고 문 헌	45



표 차 례

Table 1. Characteristics of included studies in the meta-analysis	14
Table 2. Data from Kaplan-Meier curves : Overall survival rate	16
Table 3. Data from Kaplan-Meier curves : Progression-Free survival rate ..	17
Table 4. Results of overall survival model	24
Table 5. Results of progression-free survival model	31
Table 6. Number of estimated survivors at four time points from trials on the treatment of lenalidomide plus dexamethasone(E) versus placebo plus dexamethasone(C)	37
Table 7. Meta-analysis for estimated overall survival at 4 times comparing lenalidomide plus dexamethasone versus placebo plus dexamethasone	38

그림 차례

Figure 1. Study selection for meta-analysis	11
Figure 2. Estimated overall mean survival curves	25
Figure 3. The estimated overall survival curves(dotted lines) per studies compared to estimated mean overall survival curves(solid lines)	29
Figure 4. Estimated mean progression-free survival curves	32
Figure 5. The estimated progression-free survival curves(dotted lines) per studies compared to estimated mean progression-free survival curves(solid lines)	35
Figure 6. Forest plots for overall survival at 6, 12, 18, 24 months	39

국 문 요 약

다발골수종 환자에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법의 유효성 : Kaplan-Meier 곡선을 이용한 메타분석

연구배경

다발골수종은 흔한 혈액암 중에 하나이며 다발골수종의 환자 수는 꾸준히 증가하고 있는 추세이다. 레날리도마이드는 다발골수종의 새로운 항암화학요법 치료제이며 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법으로 승인 받았다. 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법에 관련된 선행연구들은 특정 집단이나 선별된 환자를 대상으로 한 임상시험연구로 이루어졌고, 일부 메타분석에서는 일부 선별된 연구만을 대상으로 연구되었다. 따라서 본 연구에서는 특정 시점 및 추적 관찰 기간을 고려하여 Kaplan-Meier 곡선 자료를 통합하는 메타분석을 통하여 다발골수종 환자에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법과 위약과 텍사메타손 병용요법을 비교한 유효성 결과를 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

본 연구는 메타분석을 위해 전체 생존율(Overall Survival, OS) 및 무진행 생존율(Progression Free Survival, PFS)의 Kaplan-Meier 곡선을 제시하는 연구를 선정하였으며 이 중에서 연구대상 기준에 적합한 것으로 판정된 총 11편의 연구에서 총 12개의 자료를 추출하였다.

본 연구에서는 각각의 연구에서 제시된 Kaplan-Meier 곡선에서 확인된 자료

를 추출하여 특정 시점 및 추적 관찰 기간을 고려하였다. 이러한 자료를 통해 Arends 등(2008)이 제시한 다변량 랜덤 효과 모형(Multivariate random-effect model)을 이용하여 메타분석을 수행하였다. 다변량 메타분석(Multivariate effect size)을 통한 효과 크기(effect size)를 비교·분석하기 위해 특정 추적 관찰시점, 6, 12, 18, 24개월에 따라 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법과 위약과 텍사메타손 병용요법의 전체 생존율(Overall survival) 차이를 확인하였다

연구결과

본 연구에서는 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법 및 위약과 텍사메타손 병용요법에서 각 특정시점 및 추적 관찰 기간이 다른 여러 논문을 통합하여 전체 생존율(Overall survival, OS) 및 무진행 생존 비율(Progression free survival, PFS)에 대한 메타 분석을 수행하였다.

위약과 텍사메타손 병용요법은 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법에 비해 평균 전체 생존율의 교차비(Odds ratio)는 0.58 이며 이는 통계적으로 유의하다(OR: 0.5802, 95% 신뢰구간: 0.52~0.65). 평균 무진행 생존 비율의 교차비(Odds ratio)는 0.48 이며 이는 통계적으로 유의하다(OR: 0.48, 95% 신뢰구간: 0.40~0.56). 각 추적 관찰 시점에 따른 효과 크기(effect size)는 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법은 위약과 텍사메타손 병용요법에 비해 유의한 차이가 있었다.

결론

본 연구에는 Kaplan-Meier 곡선을 이용하여 다발골수종 환자에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법의 유효성 즉, 전체 생존율(Overall survival) 및 무진행 생존 비율(Progression free survival)에 대해 메타 분석하였다. 이 연구

결과를 통해 다발골수종 환자에 있어 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법은 위약과 텍사메타손 병용요법에 비해 전체 생존율(OS) 및 무진행 생존 비율(PFS)에서 유의한 개선을 보이는 것을 확인하였다.



핵심어 : 다발골수종, 레날리도마이드, 메타분석

I. 서론

1. 연구배경 및 필요성

다발골수종은 흔한 혈액암 중에 하나이며 2004년 유럽에서 다발골수종으로 약 19,000여명이 사망하였다(Dimopoluos, Spencer, Attal and Prince et al., 2007). 미국 암 학회(American Cancer Society)는 2015년 미국 내의 새로운 다발골수종 환자 진단수가 26,850건에 달할 것으로 추정하였으며 그 중 11,240건은 사망한 것으로 추정하였다(Siegel, Ward, Brawley and Jemal, 2011). 해당 환자의 평균 연령은 남성의 경우 62세(70세 이상 고령자 75%). 여성의 경우 61세(70세 이상 고령자 79%)였다. 다발골수종의 치료법은 지난 10년간 급격하게 개선되었다. 질병감시, 역학 및 결과(Surveillance Epidemiology and End Results)의 데이터베이스에 보고된 5년 생존율은 더 새롭고 효과적인 치료법의 선택이 가능해지면서 1975년 25%에서 2003년 34%로 증가하였다(Brenner, Gondos and Pulte, 2008). 2014년 중앙암등록본부에서 발표한 '국가암등록사업 연례 보고서(2012년 암등록통계)'에 의하면 2012년에 우리나라에서는 224,177건의 암이 발생 하였으며, 그중 다발골수종의 전체 발생자 수는 1,272명으로 전체 암 발생의 0.57% 이었다. 다발골수종 환자에서 60세 이상의 환자 비율은 전체 다발골수종 환자에서 66.8%, 남성에서 64.3%, 여성에서 69.6% 였다(중앙암등록본부, 2014). 1999년부터 2012년까지 다발골수종의 연간 증가율은 3.7%로써 유의하게 증가하고 있다. 다발골수종 환자에서 1993년부터 2012년까지의 상대생존율¹⁾을 살펴보면 전체 환자에서 1년 상대생존율은 66.6%, 2년 상대생

1) 상대생존율: 관심질환을 가진 환자의 관찰생존율을 동일한 성별, 연령군을 가지는 일반인구의 기대 생존율로 나누어 구한 값으로 암 이외의 원인으로 사망했을 경우의 효과를 보정해준 생존율을 의미한다(중앙암등록본부, 2014)

존율은 52.7%, 3년 상대생존율은 43.0, 4년 상대생존율은 35.8%, 5년 상대생존율은 30.4%로 추적 관찰 기간이 길어질수록 점차 감소하고 있다. 다발골수종 환자에서의 발생 기간별 5년 상대생존율 추이 확인 결과, 1993년부터 1995년에는 5년 생존율이 22.1%, 1996년부터 2000년에는 29.3%, 2006년부터 2010년에는 34.7%, 2008년부터 2012년에는 36.4% 이며 최근 5년 생존율이 점차 증가하는 것을 확인하였다(중앙암등록본부, 2014).

건강보험심사평가원 자료에 의하면 ‘다발 골수종 및 악성 형질 세포 신생물(질병분류기호: C90)’ 환자의 급여 청구건수 및 요양급여비용은 지난 3년 동안 해마다 증가하였다. ‘다발골수종 및 악성 형질 세포 신생물’ 환자의 외래 청구건수는 2012년에 비해 2013년에는 12%, 2014년에는 15% 각각 증가 하였으며 입원 청구건수는 2012년에 비해 2013년에는 17%, 2014년에는 27% 각각 증가 하였다. 뿐만 아니라 외래 요양급여비용은 2012년에 비해 2013년에는 17%, 2014년에는 51% 증가 하였으며 입원 요양급여비용은 2012년에 비해 2013년에는 15%, 2014년에는 23% 각각 증가하였다(건강보험심사평가원 진료비 통계지표, 2012-2014).

위의 자료에서 알 수 있듯이 다발골수종의 발생자수 및 요양급여 비용은 지속적으로 증가하고 있으며 상대생존율은 전체 암 상대생존율에 비해 현저히 낮다. 하지만 이러한 낮은 상대생존율로 인해 많은 연구자들은 다발골수종 환자의 생존율을 연장하는 것에 많은 관심이 있다. 최근에는 다발골수종의 새로운 치료 약물 개발로 인해 생존율은 점차적으로 개선되고 있으며 이로 인해 다발골수종의 장기 질병관리를 할 수 있게 되었다.

형질세포골수종(Plasma cell myeloma) 즉, 다발골수종은 개정된 WHO 분류에서는 성숙B세포종양의 하나로서, 혈액질환이지만 뼈의 병변이 주 증상으로 나타나는 매우 특이한 임상상과 M-단백으로 종양의 양을 정확하게 측정할 수 있는 등의 특징으로 잘 알려져 있다. 다발골수종의 증상은 크게 골수종세포의

증식, M-단백에 의한 증상, 신부전, 면역부전 증상 등에 의한 것이다. 골병변은 가장 흔한 증상으로 환자의 60%에서 첫 증상으로 나타난다. 골절 및 골다공증이 동시에 나타나는 것이 대부분이고 20%에서는 골다공증으로만 나타난다. 주로 척추, 늑골, 골반 등 하중을 받는 중심축의 통증이나 압박골절을 보인다. 경계가 분명하고 짙어낸 듯한 병변을 보이며 병적 골절도 흔하다. 두개골 측면촬영에서 가장 특징적으로 나타난다. 빈혈은 80%이상의 대부분의 환자에서 발견되며 원인은 골수중세포의 골수침윤, 신부전 등 다양하다. 또한 25% 이상의 환자에서 신기능의 이상이 나타나며 환자의 예후에 영향을 미친다. 또한, 정상 면역글로불린이 20% 이하로 감소하고 항체반응도 비정상이며 과립구도 기능은 정상이나 수의 감소를 보여 폐렴, 요로감염 등이 자주 발생하고 이 질환의 초기에 가장 중요한 사망원인이 된다. 뿐만 아니라 파라단백에 의해 혈액점도가 증가하여 나타나는 증상으로서 주로 분자량이 큰 IgM 형태에서 자주 발생하며 IgG 에서는 M-단백의 양이 많을 때 발생한다(대한혈액학회, 2011).

최근에는 국제골수종그룹(International Myeloma Working Group, IMWG)에서의 정의, 진단 기준, 예후인자, 치료반응 기준 등을 표준화하고 있다. 국제골수종그룹(IMWG)에서 제시한 진단 기준은 아래와 같다(International Myeloma Working Group diagnostic criteria, 2015).

첫째, 증상이 있는 다발골수종(Symptomatic multiple myeloma) 진단을 위해서는 혈청 혹은 소변에서 M-단백 확인 그리고/혹은 골수 내 클론성 형질세포가 10% 이상이거나 혹은 생검을 통한 형질세포종 확인, 한 가지 이상의 다발골수종 관련 장기 손상이 확인되어야 한다. 다발골수종 관련 장기 손상의 증거란 하나 이상의 'CRAB2'의 특징을 나타내며 이는 고칼슘혈증, 신부전, 빈

2) 다발골수종 관련 장기 손상의 증거는 고칼슘혈증(혈청 칼슘>10.5mg/l), 신부전(혈청 크레아티닌>2mg per 100ml), 빈혈(혈색소<10g per 100ml 혹은 2g<정상), 용해성 골병변 혹은 골다

혈, 용해성 골병변 혹은 골다공증으로 정의되는 증상 중 한 가지 이상이 동반되는 경우이다.

둘째, 확인되지 않은 주요한 단세포감마글로불린병증(Monoclonal gammopathy of undetermined significant, MGUS) 진단을 위해서는 혈청 M-단백 확인, 골수 내 클론성 형질세포가 10% 미만을 확인 그리고 클론성 형질세포 장애로 기인한 말초기관 손상의 증거가 없어야 한다³⁾.

셋째, 무증상골수종(Smoldering or indolent myeloma) 진단을 위해서는 혈청 M-단백에서 3g/dL 혹은 그 이상 확인, 골수 내 그리고/혹은 조직 생검에서 클론성 형질세포 10% 이상 확인 그리고 클론성 형질세포 장애로 기인한 말초기관 손상의 증거가 없어야 한다.

넷째, 고립성형질세포종(Solitary plasmacytoma of bone) 진단을 위해서는 하나의 부위에서 생검으로 확인되는 뼈의 형질세포종 확인, X-ray, 자기공명 영상 그리고/혹은 FDG PET의 결과에서 원발성 이외의 부위에서는 음성으로 확인, 원발성 부위에서 낮은 혈청 M-단백 그리고/혹은 소변 M-단백 확인 그리고 골수내 클론성 형질세포가 포함되지 않아야 하며 다발골수종 관련 장기 손상이 없어야 한다.

다발골수종의 병기 분류는 Durie와 Salmon이 제시한 분류법을 사용하기도 하며 최근에는 국제병기체계(International Staging System, ISS)가 표준으로 사용되고 있다. ISS 체계는 쉽게 얻을 수 있는 검사실 측정에 기반하며, 치료 경험이 없는 다발골수종 환자의 경우, Durie-Salmon 병기 체계 보다 더욱 쉽게 적용 가능하다(NCCN Guideline_version 2.2016). Durie-Salmon 병기 체계에

공증 이다.

- 3) 클론성 형질세포 장애로 기인한 말초기관 손상의 증거가 없는 경우란, 혈청 갈슘, 혈색소, 혈청 크레아티닌의 정상, X-ray 혹은 기타 영상에서 용해성 골병변 증거가 없는 경우, 그리고 아밀로이드증이나 경쇄침착증(light chain deposition disease)의 임상적 혹은 실험실 검사에서 확인되지 않는 것을 의미한다.

의하면 헤모글로빈 수치가 10g/dL 초과, 혈청 칼슘 수치 정상 또는 12mg/dL 이하, 골 엑스레이, 정상 골구조 또는 고립성 골형질세포종인 경우, 낮은 M-단백 생산율(면역글로불린 G 수치가 5g/dL 미만, 면역글로불린 A 수치가 3g/dL 미만, 벤슨 존슨 단백질이 4g/24h 미만)인 경우에는 Durie-Salmon 1기로 분류되며 헤모글로빈 수치가 8.5g/dL 미만, 혈청 칼슘 수치가 12mg/dL 초과, 진행성 골 용해 병변, 높은 M-단백 생산율(면역글로불린 G 수치가 7g/dL 초과, 면역글로불린 A 수치가 5g/dL 초과, 벤슨 존슨 단백질이 12g/24h 초과) 중 하나 이상에 해당하는 경우에는 3기로 구분한다. 또한 1기와 3기에 해당하지 않는 경우는 Durie-Salmon 2기로 분류된다(Durie, Salmon, 1975). ISS 기준에 의하면 β_2 -마이크로글로불린이 3.5mg/L 미만 이면서 혈청 알부민이 3.5g/dL 이상이면 ISS 1기, β_2 -마이크로글로불린이 5.5mg/L 이상이면 ISS 3기 그리고 ISS 1 기와 3기에 해당하지 않는 경우는 ISS 2 기로 분류된다(Greipp, San Miguel, Durie and Crowley et al., 2005).

다발골수종의 치료목표는 증상 완화와 생존 연장에 있으며 합병증에 대한 치료와 항암치료가 병행되어야 한다. 다발골수종 치료와 관련하여 결과 혹은 개선도에 따라 다발골수종 치료 반응 평가를 수행한다. NCCN Guideline에 따르면 완전 관해(Completed response, CR), 엄중 완전 관해(Stringent complete response, sCR), 면역 표현형 완전 관해(Immunophenotypic CR), 분자적 완전 관해(Molecular CR), 아주 좋은 부분 관해(Very good partial response, VGPR), 부분 관해(partial response, PR), 재발성 혹은 불응성 골수종에서의 최소 반응 (Minimal response for relapsed refractory myeloma only, MR), 안정 병변(Stable disease, SD), 진행성 질환(Progressive disease, PD) 그리고 임상적 재발(Clinical relapse), CR상태에서의 재발(Relapse from CR)로 분류될 수 있다(NCCN Guideline_version 2.2016).

다발골수종의 항암화학요법은 증상이 있거나 검사 소견 혹은 방사선 소견에

서 합병증이 곧 나타날 것으로 판단될 때 치료를 시작하는 것이 원칙이다(대한혈액학회, 2011). 일반적으로 다발골수종은 최초 치료 또는 재발된 질병의 치료를 막론하고 사용되는 다양한 세포독성약물에 민감한 반응을 보인다. 이러한 반응은 일시적이며 현재의 접근 방식으로는 다발골수종의 완치는 불가능하다고 여겨진다. 그러나 지난 몇 년간 탈리도마이드, 레날리도마이드 및 보르테오미프와 같은 새로운 약물의 도입에 힘입어 다발골수종의 치료법은 급격하게 진화하였다(NCCN Guideline_version 2.2016). 이러한 새로운 치료제는 높은 반응율을 보이며 생존율을 개선하는 것으로 확인되었다. 하지만 탈리도마이드의 심각한 독성 및 제한된 유효성으로 인해 다발골수종 치료제는 레날리도마이드로 점차 대체되고 있다(Qiao, Guo, Ren H.H. and Ren H.Y., 2015).

레날리도마이드의 화학명은[3-4 (amino-1-oxo 1,3-dihydro-2H-isindol-2-yl) piperidine-2,6-dione]이다(Hazarica, Rock, Williams and Dagher et al., 2008). 레날리도마이드는 면역조절(immunomodulatory), 혈관형성억제(antiangiogenic), 항종양(anti-neoplastic) 활성을 나타낸다. In vitro 실험에서, 레날리도마이드는 다발골수종 환자 유래 세포의 성장을 저해하는 것으로 관찰되었다. 또한 레날리도마이드는 다발골수종을 포함하는 in vivo 전임상 조혈세포 종양모델에서 종양의 성장을 지연시키는 것으로 나타났다. 레날리도마이드는 말초 혈액 단핵세포로부터 TNF- α 등 염증유발성 사이토카인의 분비를 억제하며, in vitro에서 COX2(cyclooxygenase-2)의 발현 또한 억제한다(Kotla, Goel, Nishal and Heuck et al., 2009). 레날리도마이드는 2005년에 세포유전학적 이상 여부와 상관없이 5q 결손 세포유전학적 이상이 있는 저위험 또는 중간위험-1 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndrome, MDS)으로 인한 수혈 의존성 빈혈 환자의 치료를 위해 미국 FDA(Food and Drug Administration)으로부터 최초 시판 허가 승인을 받았다. 이후, 다발골수종 환자의 치료를 위해 텍사메타손과 병용하는 용법으로 여러 국가에서 시판 허가

승인을 받았다(Hazarica, Rock, Williams and Dagher et al., 2008). 현재 레날리도마이드는 다발골수종 환자에 있어 이전에 한 가지 이상의 치료를 받은 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법 혹은 새롭게 진단된 이식이 불가능한 환자의 치료에 덱사메타손과 병용요법, 또는 멜팔란 및 프레드니솔론과 병용요법으로 국내에서 허가 받았다(식품의약품안전처, 2015). 레날리도마이드를 포함한 병용요법은 다발골수종 환자에 있어 반응율, 무진행 생존 비율 및 전체 생존율 등의 유효한 치료 효과가 있었다. 뿐만 아니라 레날리도마이드 유지요법에서는 ASCT 이후의 젊은 환자와 이전의 유도 화학요법(conventional induction chemotherapy)을 받은 노인 환자에서도 유효한 치료 효과가 있었다.

최근 발표된 Qiao 등(2015)의 연구는 유효성 평가를 위해 2편의 Dimopoulos 등(2007)과 Weber 등(2007) 연구를 메타분석 하였다. 그 결과, 레날리도마이드를 포함한 치료요법은 위약과 비교하여 추적 관찰 기간 3년 동안의 무진행 생존 비율(PFS)가 유의하게 연장되었으며 (pooled RR: 1.48; 95% CI: 1.24-1.75; $p < 0.00001$), 전체 생존율(OS) 역시 유의하게 연장되었음을 확인하였다(pooled RR: 1.12; 95% CI: 1.01-1.24; $p < 0.00001$) (Qiao, Guo, Ren H.H. and Ren H.Y., 2015). 하지만 Qiao 등(2015)이 발표한 메타분석은 대상 연구가 현저히 적어 레날리도마이드와 덱사메타손 병용요법의 전체 연구 결과를 통합적으로 보여주는 것은 어려울 수 있다.

따라서 본 연구에서는 특정 시점 및 추적 관찰 기간을 고려하며 Kaplan-Meier 곡선을 이용한 메타분석을 통하여 다발골수종 환자에서 레날리도마이드와 덱사메타손 병용요법과 위약과 덱사메타손 병용요법을 비교한 유효성 즉, 전체생존율(Overall survival, OS)과 무진행 생존비율(Progression free survival, PFS)을 살펴보고자 한다.

2. 연구 목적

본 연구는 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법에 대하여 PubMed에 발표된 논문들을 메타분석 방법에 따라 체계적으로 분석함으로써, 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법의 유효성에 대한 결과를 통합하여 종합적으로 평가하고자 한다.

구체적인 목적은 다음과 같다.

첫째, Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하여 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법과 위약과 텍사메타손 병용요법의 전체 생존율(overall survival, OS)을 종합적으로 비교·평가 한다.

둘째, Kaplan-Meier 곡선을 이용하여 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법과 위약과 텍사메타손 병용요법의 무진행 생존 비율(progression free survival, PFS)을 종합적으로 비교·평가 한다.

셋째, 특정 추적 관찰 시점(6, 12, 18, 24개월)에 따라 각 연구에서의 효과 크기(Effect size)를 비교·평가 한다.

II. 연구방법

1. 문헌검색

메타분석을 위한 자료검색은 인터넷 Medline(PubMed)으로 하였으며, 검색어는 “lenalidomide”, “dexamethasone”, “multiple myeloma”, “randomized” 이었으며 2001년 1월 1일부터 2015년 10월 1일까지의 발표된 문헌으로 검색을 수행하였다.

2. 선정기준 / 제외기준

첫 번째 검색 수집과정에서 얻어진 논문은 총 106편이었고, 표본선정 과정의 일관성을 유지하기 위해 다음과 같은 선정 및 제외기준에 따라 논문들을 평가 및 분류하였다.

1) 실험실적인 혹은 동물연구를 제외한, 인구집단을 대상으로 한 임상시험연구를 선정하였다.

2) 메타분석을 위해 사용될 충분한 자료가 제시된 논문을 선정하였다. 전체 생존율(Overall Survival, OS) 및 무진행 생존 비율(Progression free survival, PFS)의 Kaplan-Meier 곡선을 제시하는 연구를 선정하였다.

3) 질적 연구(메타분석, review 연구, 사례연구)는 제외하였다.

4) 언어는 영어로 발표된 논문을 선정하였다.

5) 동일연구에서 여러 논문을 제시한 경우는 연구대상자와 결과가 가장 포괄적으로 제시된 연구 하나만을 분석에 이용하였다.

이러한 선정/제외 기준을 통하여 첫 번째 검색에서 얻어진 106편의 논문 중 제목과 초록 검토를 통해 본 메타분석과 부합하지 않은 자료를 1차 분류 시 72편, 2차 분류 시 11편을 제외하였다. 이후 원문 검색이 되지 않는 논문을 제외하여 총 83편의 논문을 추렸고, 이중 메타분석 유효성 확인에 필요한 자료 (Kaplan-Meier 곡선)가 없는 논문 2편을 제외하여 총 11편의 논문을 취합할 수 있었다(Figure 1).



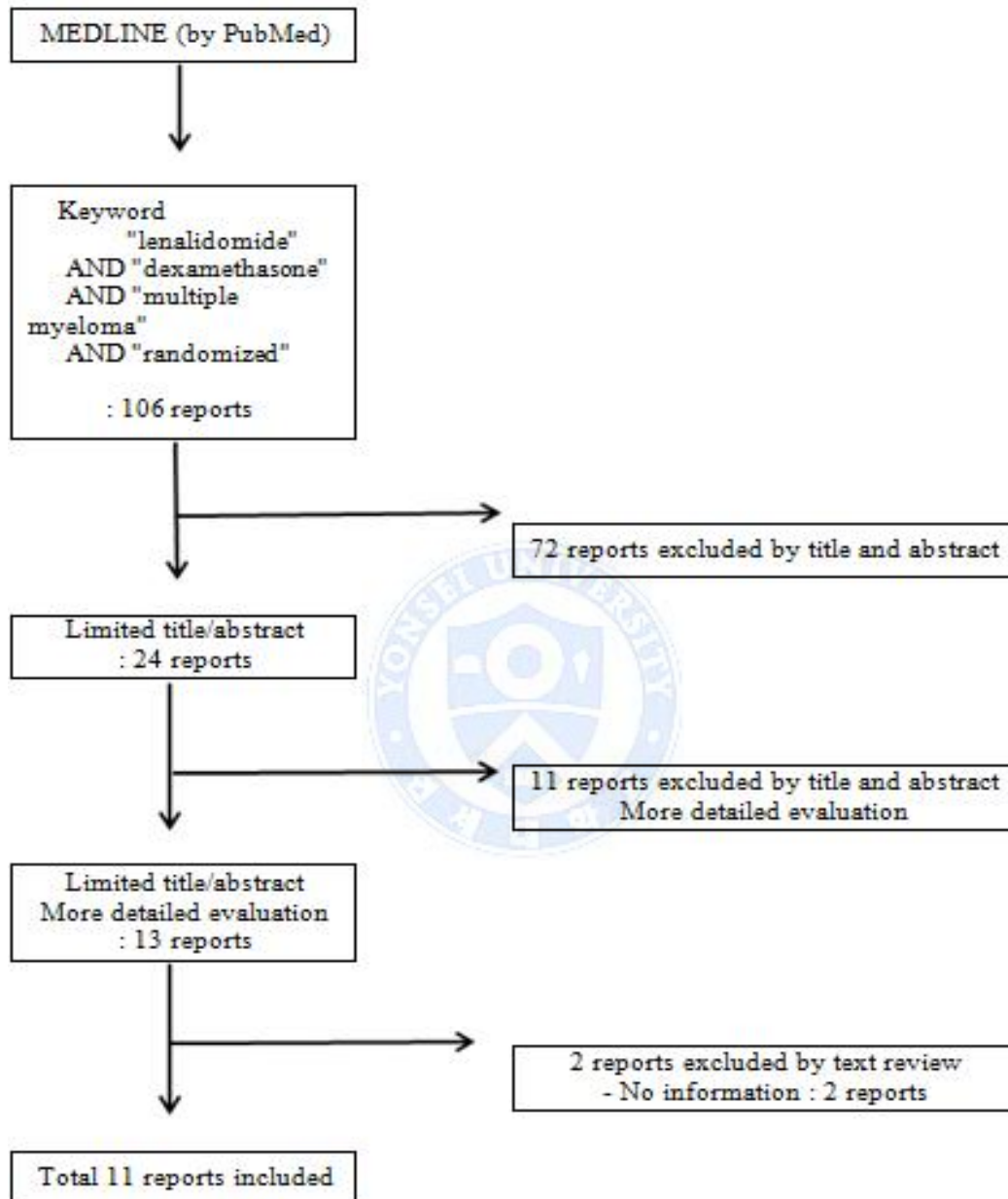


Figure 1. Study selection for meta-analysis

3. 연구의 일반적 특성

연구 대상 논문 11편 중 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법은 9편의 연구에서 확인되었으며 이중, Rajkumar 등(2010)이 발표한 1편의 연구에서 레날리도마이드와 고용량 텍사메타손과 병용요법, 레날리도마이드와 저용량 텍사메타손 병용요법을 각각 개별적인 그룹으로 분류하여 9편의 연구에서 총 10개의 그룹으로 분류할 수 있었다. 위약과 텍사메타손 혹은 텍사메타손 요법은 5편의 연구에서 5개의 그룹으로 분류하였다. 또한, 진단별로 분류하였을 때, 재발 혹은 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구는 5편이었으며 이중 3편의 연구는 이전에 한 가지 이상의 다발골수종 치료를 받은 환자를 대상으로 하였으며 그 외 1편의 연구에서는 한 가지 혹은 3가지 미만의 다발골수종 치료를 받은 환자를 대상으로, 나머지 1편의 연구는 두 가지 이상의 다발골수종 치료를 받은 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 새롭게 진단받은 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구는 6편 이었다. 연구결과로 분류하였을 때, 11편은 전체 생존율(OS)을, 8편은 무진행 생존 비율(PFS)을 제시하였다(Table 1).

4. 연구 자료 추출

본 연구에서 선정된 11편의 논문은 총 12개의 그룹(Trial)로 분류하였다. 메타분석을 위해서는 각각의 대상 논문에서 관심있는 자료를 추출해야 한다. 선정된 각 연구에서는 전체 생존율(Overall Survival, OS) 및 무진행 생존 비율(Progression free survival, PFS)은 Kaplan-Meier 곡선만을 제시할 뿐, 메타분석에 필요한 특정 구간 시점에서의 분율을 확인할 수 없었다.

Kaplan-Meier 곡선에서 특정 구간시점에서의 분율을 확인하는 몇 가지 방법

을 확인하였다. 여러 방법 중, 수직으로 올려 해당 곡선과 만나는 지점의 가로 축 비율을 알아내는 방법으로써 제시된 Kaplan-Meier 곡선의 크기가 작은 경우, 확대복사를 하고 모눈종이를 이용하는 방법이 있다. 생존 분율을 확인 시에는 관찰 '시작시점'의 생존율을 정확히 읽어야 한다(배종면, 2015).

그 외의 방법으로는 본 연구에서 사용된 방법으로써 Kaplan-Meier 곡선을 이용하여 전산 프로그램을 이용하는 방법으로 본 연구에서는 전산 프로그램을 이용하여 자료를 추출하였다.

각 연구에서 Kaplan-Meier 곡선이 제시된 자료만을 선별하였으며 Kaplan-Meier 곡선 그래프를 'Digitzelt'이라는 전산 프로그램을 이용하였다. Kaplan-meier 곡선에서 특정 시점(X축)에서의 전체 생존율(OS) 및 무진행 생존율(PFS)의 분율(Y축)을 확인하여 자료를 추출하였다. 본 연구에서는 각 연구에서 확인된 Kaplan-Meier 곡선에서 임의적으로 특정 시점을 선정하였으며 각각의 연구에서 서로 다른 추적 관찰 기간을 반영 하였다. 전체 생존율(OS)은 6개월 단위로 36개월의 추적 관찰 기간, 무진행 생존 비율(PFS)은 6개월 단위로 48개월의 추적 관찰 기간 동안의 자료를 추출하였다(Table 2, 3).

Kaplan-Meier 곡선에서 추출된 자료에서 Trial 1, 2, 4, 9, 12 는 재발 및 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구이며 Trial 3, 5, 6, 7, 8, 10, 11은 새롭게 진단된 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구이다. 이중, Trial 5 와 Trial 6은 Rajkumar 등(2010)이 수행한 하나의 연구에서 레날리도마이드와 저용량 텍사메타손과 병용요법(Trial 5), 레날리도마이드와 고용량 텍사메타손 병용요법(Trial 6)으로 분류하여 Kaplan-Meier 곡선에서 추출한 자료를 이용하였다.

Table 1. Characteristics of included studies in the meta-analysis

Trial no.	Study name (publication year)	Journal	Patient details	Intervention	No. of subject	Men (%)	Median Age (range, year)	Outcome
1	Dimopolus et al. (2007)	N Engl J Med.	Relapsed or refractory	Experiment: Rd ⁴⁾	176	59.1	63 (33-84)	OS .
				Control: PLC-Dex ⁵⁾	175	58.9	64 (40-82)	
2	Weber et al. (2007)	N Engl J Med.	Relapsed	Experiment: Rd	177	59.9	64 (36-86)	OS .
				Control: PLC-Dex	176	59.1	62 (37-85)	
3	Zonder et al. (2010)	Blood	Newly diagnosed	Experiment: Rd	97	.	.	OS PFS
				Control: PLC-Dex	95	.	.	
4	Stewart et al. (2015)	N Engl J Med.	Relapsed	Experiment: Carfil-Rd ⁶⁾	396	.	64 (38-87)	OS PFS
				Control: Rd	396	.	65 (31-91)	
5	Rajkumar et al. (2010)	Lancet Oncol.	Newly diagnosed	Control: Rd (low dex)	222	55	65 (35-85)	OS .
6	Rajkumar et al. (2010)	Lancet Oncol.	Newly diagnosed	Experiment: Rd (high dex)	223	59	66 (36-87)	OS .

4) RD: 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법

5) PLC-Dex: 위약과 텍사메타손 병용요법

6) Carfil-Rd: Carfilzomib, 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법

Table 1. Characteristics of included studies in the meta-analysis (continued)

Trial no.	Study name (publication year)	Journal	Patient details	Intervention	No. of subject	Men (%)	Median Age (range, year)	Outcome
7	Benboubkeret al. (2014)	N Engl J Med.	Newly diagnosed	Experiment:continuous Rd Control1:Rd(18cycles) Control2:MPT(12cycles) ⁷⁾	535 541 547	55 50 52	73(44-91) 73(40-89) 73(51-92)	OS PFS
8	Gay et al. (2010)	Am J Hematol.	Newly diagnosed	Experiment:BiRd ⁸⁾ Control:Rd	72 72	56.9 56.9	62.6(35.5-81.5) 62.5(36.0-83.0)	OS PFS
9	Kobayasi et al. (2015)	Int J Hemato.	Relapsed or refractory	Experiment: Rd	140	51	66.5 (39-88)	OS PFS
10	Gay et al. (2010)	Blood	Newly diagnosed	Experiment:Rd Control:Td ⁹⁾	228 183	62.3 59.6	62.9(29.0-92.9) 60.2(22.2-79.5)	OS PFS
11	Rajkumaret al. (2008)	J Clin Oncol.	Newly diagnosed	Experiment:Td Control:PLC-Dex	234 232	50.2 51.1	64.0(39-86) 64.4(31-84)	OS PFS
12	SanMiguel et al. (2013)	Lancet Oncol.	Relapsed or refractory	Experiment:Pom-lowdex ¹⁰⁾ Control:highDex	302 153	60 57	64(35-84) 65(35-87)	OS PFS

7) MPT: 멜팔란, 프레드니솔론과 텍사메타손 병용요법

8) BiRd: Clarithromycin(Biaxin), 레날리도마이드와 저용량 텍사메타손 병용요법

9) Td: 탈리도마이드와 텍사메타손

10) Pom-Dex: 포말리도마이드와 텍사메타손 병용요법

Table 2. Data from Kaplan-Meier curves : Overall survival rate

Time Trial	Lenalidomide plus dexamethasone						Placebo plus dexamethasone					
	6	12	18	24	30	36	6	12	18	24	30	36
1	86.4	77.2	72.9	66.5	62.2	62.2	81.2	72.4	56.6	40.3	.	.
2	92.9	87.7	77.5	67.1	49.5	.	85.9	78.2	53.5	34.8	20.6	.
3	94.9	93.8	90.0	86.5	84.6	78.8	91.3	88.2	82.9	77.6	77.5	73.7
4	95.7	88.5	81.6	73.4	67.0	57.9	92.4	82.9	74.6	65.0	59.2	54.1
5	97.0	96.0	91.6	91.6	91.5
6	92.2	85.4	77.6	63.4
7	93.2	88.3	84.2	79.0	73.9	68.6
8	100.0	98.0	93.7	84.3	84.4	73.2
9	97.0	92.6	90.5	87.6	84.5	81.5
10	97.0	92.6	90.5	87.6	84.5	81.5
11	85.7	78.9	71.1	64.2	36.6	.
12	59.3	39.6	37.7	.	.	.

Table 3. Data from Kaplan-Meier curves : Progression-Free survival rate

Time Trial	Lenalidomide plus dexamethasone								Placebo plus dexamethasone							
	6	12	18	24	30	36	42	48	6	12	18	24	30	36	42	48
1
2
3	88.1	78.5	69.1	62.1	57.3	52.2	47.7	44.8	63.9	52.1	46.2	40.6	37.8	32.5	28.6	29.6
4	81.8	62.4	47.9	40.0	35.6	30.5	30.5	30.5
5
6
7	81.1	69.2	58.4	49.6	43.7	40.9	37.3	32.6
8	95.0	80.7	67.9	55.1	39.3	39.3	41.3
9	78.6	67.8	49.5	41.4	33.5	33.7
10	85.4	74.9	64.0	51.5	43.2	37.0	34.6	31.1
11	53.0	26.8	19.5	14.4
12	14.0	1.50

5. 분석 방법

5.1. Meta-analysis

여러 연구의 결과를 통합하기 위한 양적 접근으로서의 메타분석이란 용어가 소개된 이래로, 메타분석은 임상연구에서 중요하게 사용되었다(Arends, Hunink and Stijnen, 2008). 생존 자료의 메타분석에서 가장 쉬운 접근 방법은 표준편차와 함께 하나의 변수에서 각 연구를 통합하는 것이다(Dear, 1994). 메타분석에서 2가지 주요 통계학적 접근은 고정 효과 모형(Fixed-effect model)과 랜덤 효과 모형(Random effect model)이 있다. DerSimonian & Laird(1986)에 의해 제안된 단변량 랜덤 효과(univariate random-effect) 메타분석이 주로 사용되고 있으며 연구 간의 편차가 무시 될 수 있는 가능성과 예측 정확도가 과대 측정되는 단점에도 불구하고 고정 효과 모형(fixed-effect model) 역시 사용되고 있다. 그러나 최근에는 메타에 대한 새로운 경향을 인식하였다(Arends, Hunink and Stijnen, 2008).

임상시험연구에서는 하나의 시점에서 하나의 결과 변수만을 기본으로 하여 결정하지 않으며 연구자는 여러 시점에서 측정된 여러 결과 변수를 통합하는데 관심을 보이고 있다. 여러 다양한 시점에서 측정된 자료의 주요 항목은 생존 분율과 시간으로 제시되는 생존 곡선의 자료이다. 각 연구에서 보고된 생존 분율은 시간이 흐름에 따라 상관관계가 나타나며 이는 여러 변수의 영향을 받고 있음을 의미한다. 이러한 자료의 메타분석은 단순한 단변량 자료의 메타분석보다는 좀 더 복잡하게 적용되어야 한다(Arends, Hunink and Stijnen, 2008).

생존분석에 관한 연구는 1년 혹은 2년 단위의 일정한 시간 간격을 가지고

일련의 생존율을 보여주고 있으나 여러 연구에서는 각각 다른 추적 관찰 시간을 가질 수 있다. 그러므로 생존 분석 자료는 매우 불균형한 경향을 나타내며 메타분석 표준 방법에 따라 분석하는 것을 어렵게 한다. 각각의 특정 시점을 개별적으로 분석하고 하나의 데이터 세트(data set)에서 메타분석 수행하는 것은 비효율적이고 부적절한 결론을 야기 할 수 있다. 또한, 이러한 분석은 메타 분석에 대한 설득력을 잃을 수 있다. 생존 자료는 2~3년, 4~5년, 6~8년 단위의 시간범주로 배정하면 각각의 시간 범주는 개별적으로 분석 할 수 있다. 그러나 자료의 손실(missing)이 발생하는 경우에는 장기간의 추적 관찰 기간의 이 점을 무색하게 하며 결과에 대한 편견(bias)가 발생하여 여러 시점에서의 비교는 완전히 다른 연구 결과를 낳게 된다(Arends, Hunink and Stijnen, 2008). 따라서 특정 시점 및 추적 관찰 기간을 고려하여 전체 생존 곡선 자료를 통합하는 메타분석을 수행해야 한다.

Arends 등(2008)이 제시한 다변량 랜덤 효과 모형(Multivariate random-effect model)은 여러 연구에서 다양한 시점 및 추적 관찰기간이 보고된 생존 분율을 통합 분석하는 방법이다. 이러한 방법은 각각의 연구에서 특정 시점 및 추적 관찰 기간의 잠재적인 불균형 자료를 사용할 수 있다.

5.2. 다변량 랜덤 효과 모형 (Multivariate random-effects model)

Arends 등(2008)이 제시한 Multivariate random-effects 모형은 아래와 같다.

$$\ln(-\ln(\widehat{S}_{ijk})) = \beta_0 + \beta_{1treat_{ijk}} + \beta_2 \ln(year_{ijk}) + b_0 + b_{1treat_{ijk}} + b_2 \ln(year_{ijk}) + \epsilon_{ijk}$$

위의 모형에서 연구(Trial)는 'i', 치료군(treatment)는 'j', 특정 시점(time

point)은 'k'를 의미한다. 'i'번째 연구의 'j'번째 치료군에서 특정 시점 t_{ijk} 의 예측되는 생존 분율은 \hat{S}_{ijk} 로 나타낸다. 랜덤 효과(random effect)는 인터셉트(intercept), $\ln(\text{time})$ 의 기울기, 치료효과(treatment effect)를 감안한다. 공분산 행렬과 함께 랜덤 효과(random effect) 즉, ' b_0, b_1, b_2 '는 제로-평균(zero mean), 다변량 정규분포를 가정한다. 생존 분율의 $\ln(-\ln)$ 변형과 공변량의 시간(year) 대신에 $\ln(\text{year})$ 로의 변형은 와이블 분포(Weibull distribution) 가정과 일치한다. 치료효과(β_1)는 위험 비율로써 표현되는 장점이 있다. 생존 곡선은 시간 '0'에서 '1'부터 시작한다. 물론, 와이블 가정(Weibull assumption)은 사실이 아닐 수 있으며 다른 특정 공변량이 제시될 수 있다. $\ln(-\ln)$ 의 변형된 수식 보다는 생존 분율의 또 다른 변형을 고려해야 할지도 모른다(Arends, Hunink and Stijnen, 2008).

본 연구에서는 레날리도마이드와 덱사메타손 병용요법의 치료에 따른 일반적인 생존분석 결과를 통합하기 위해 수행하였다. 잠재적인 혼란변수를 보정하면서 생존 곡선 자료의 통합을 위한 메타분석으로써 다변량 랜덤 효과 모형(Multivariate random effect model)을 사용하였다. 위의 Arends 등(2008)에서 제시된 것과 같이 생존율은 $\ln(-\ln)$, 공변량을 포함한 생존 시간은 $\ln(\text{time})$ 을 응용하였다. 연구의 구체적인 랜덤효과로써 인터셉트(intercept)와 시간의 기울기(slope of time)를 이용하였으며 이는 시간의 흐름에 따른 상관관계를 설명하기 위해 포함하였다. 비구조화된 연구 간의 공분산 행렬이 사용되었으며 파라미터(parameter)는 SAS 9.4(SAS Institute INC., Cary. NC. USA) 통계프로그램을 이용하여 "Proc Mixed"를 통해 반복 측정 하여 36개월의 추적관찰 기간 동안의 전체 생존율(Overall survival, OS)과 48개월 추적관찰 기간 동안의 무진행 생존 비율(Progression free survival, PFS)을 예측하였다.

5.3. 다변량 메타 분석(Multivariate meta-anlaysis)의 효과크기

메타 분석에서 평균 효과크기(mean effect size)는 각 연구의 효과 크기에 가중치를 부여하여 전체 연구의 효과크기, 즉 평균 효과크기를 산출하는 것이다. 이러한 평균 효과크기의 유의성을 판단하여 평균 효과 크기의 의미를 설명하게 된다. 각 연구의 효과 크기가 비교적 비슷하다면, 즉 연구 간의 일관성을 나타낸다면 평균 효과 크기는 전체 연구의 효과 크기를 대표한다고 할 수 있다.

효과 크기(effect size)는 개입의 효과 크기 또는 변수 간 관계의 크기를 표현하는 값을 의미한다. 일반적으로는 효과 크기의 유형으로는 표준화된 평균 차이(Cohen's d, HEdges' g), 두 집단의 비율(Risk ratio, Odds ratio, Risk difference), 두 변수 간의 상관관계(correlation coefficient)를 이용한다.

각 연구의 효과 크기는 신뢰구간(confidence interval, CI)이 함께 제시되며 이 신뢰구간은 각 연구에서 예측된 효과 크기의 통계적 유의성(statistical significance)을 나타낸다. 즉, 신뢰구간이 Zero(0)값을 포함하지 않을 때 통계적으로 유의하다고 한다. 이 신뢰구간은 효과 크기의 정밀성(precision)을 나타내기도 하며 신뢰구간의 상한선(Upper limit), 하한선(Lower limit)로 제시되는 신뢰구간이 짧을수록 추정된 효과 크기가 정밀하다고 할 수 있다.

각 효과 크기를 표현하는 방법으로써 Forest plot을 기본적으로 제시하곤 한다. Forest plot에서 제시되는 개별 연구의 효과 크기는 정사각형(square)의 크기로 표현되며 정사각형의 크기는 가중치 그리고 정사각형의 위치는 효과크기의 방향(+ 혹은 -)을 나타낸다. 그리고 정사각형의 가운데 위치는 크기(magnitude of the effect)를 표현한다. 한편, 다이아몬드(diamond)는 전체 효과 크기, 즉 평균 효과 크기(Mean effect size or Summary effect size)를 나타낸다.

본 연구에서는 특정 추적 관찰 시점에 따라 레블리미드와 텍사메타손 병용 요법과 위약과 텍사메타손 병용요법의 전체 생존율(Overall survival) 차이에 대한 다변량 메타 분석(Multivariate meta-analysis), 즉 효과 크기(effect size)를 비교·분석하였다. 본 연구에서는 다변량 메타 분석(Multivariate meta-analysis)을 위해 STATA/MP 14(StataCorp., College Station, TX) 통계 프로그램을 이용하였으며 Trikalinos 등(2012)의 연구에서 제시된 Stata code를 응용하였다.

일부 연구에서는 메타분석에 필요한 교차비(Odds Ratio, OR)과 표준 오차(Standard error, SE)가 제시되어 있지 않아 위에서 논의한 전체 생존률의 다변량 랜덤 효과의 예측 모형을 이용하여 교차비(OR)과 표준오차(SE)의 통계값을 산출 하였다. 본 메타분석을 위해 사용된 Log Odds ratio 및 분산(variance)을 위한 공식은 아래와 같다. 실험군(Experiment)은 'E', 대조군(Control)은 'C'와 같이 제시하였다(Trikalinos and Olkin, 2012).

Log Odds ratio :

$$d_1 = \log\left(\frac{P_1^E}{1-P_1^E}\right) - \log\left(\frac{P_1^C}{1-P_1^C}\right)$$

$$d_2 = \log\left(\frac{P_2^E}{1-P_2^E}\right) - \log\left(\frac{P_2^C}{1-P_2^C}\right)$$

Variance:

$$\hat{var}(d_1) = \frac{1}{n_E P_1^E (1-P_1^E)} + \frac{1}{n_C P_1^C (1-P_1^C)}$$

$$\hat{var}(d_2) = \frac{1}{n_E P_2^E (1-P_2^E)} + \frac{1}{n_C P_2^C (1-P_2^C)}$$

Ⅲ. 연구결과

1. 전체 생존율(Overall survival)의 분석

1.1. 전체 생존율 분석 모형

본 연구에서는 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법 및 위약과 텍사메타손 병용요법에서 각 특정시점 및 추적 관찰 기간이 다른 여러 논문을 통합하여 36개월 동안의 전체 생존율(Overall survival, OS)에 대한 메타 분석을 수행하였다.

본 연구에서는 Arends 등(2008)이 제시한 다변량 랜덤 효과 모형(Multivariate random effect model)에서 제로-평균(zero-mean)으로 수립하였을 때의 평균 전체 생존율 예측 모형과 결과는 아래와 같다(Table 4).

$$\ln(-\ln(\hat{S}_{ijk})) = -4.30 + (-0.54)treat_{ijk} + (1.11)\ln(month_{ijk})$$

분석에 사용된 변수에서 'Treat'는 실험군(experiment, 1; 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법)과 대조군(control, 0; 위약과 텍사메타손 병용요법)군으로 분류하였으며 랜덤 효과는 인터셉트(intercept)와 시간($\ln(month)$)만을 고려하였다. 'i'는 Trial, 'j'는 실험군 혹은 대조군, 'k'는 관찰된 특정 시점을 의미한다. 예를 들어 \hat{S}_{116} 은 Trial 1의 실험군에서 6개월 시점에서의 전체 생존율(Overall survival)의 예측 값을 나타낸다. 대조군은 실험군에 비해 평균 전체 생존율의 교차비(Odds ratio)는 0.58 이며 이는 통계적으로 유의하다(OR: 0.58, 95% 신뢰구간: 0.52-0.65).

Table 4. Results of overall survival model

Regression coefficient	Estimate	Standard error	Odds Ratio	95% CI	
				Lower	Upper
Intercept	-4.30	0.48	0.01	0.004	0.04
treat (Control: 0, Experiment: 1)	-0.54	0.05	0.58	0.52	0.65
ln(month)	1.11	0.13	3.04	2.29	4.02
<i>Covariance parameters</i>					
Variance intercept	2.67	.	.	1.30	8.30
Covariance intercept *ln(month)	-0.65	.	.	-1.25	-0.04
Variance ln(month)	0.18	.	.	0.08	0.60

1.2. 전체 평균 생존율 곡선

전체 평균 생존율 곡선은 추적 관찰 시간에 따른 생존 분율로 나타내었다. 전체 평균 생존율 곡선에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법(실험군, 검정 실선)은 위약과 텍사메타손 병용요법(대조군, 회색 실선)에 비해 전체 추적 관찰 기간 동안 높은 생존 분율을 나타내었다(Figure 2).

6개월 추적 관찰 시점에서는 실험군에서 94.41%, 대조군에서 90.57% 생존 분율을 나타내었으며 36개월 추적 관찰 시점에서는 실험군에서 65.65%, 대조군에서 48.42% 생존 분율을 나타내었다.

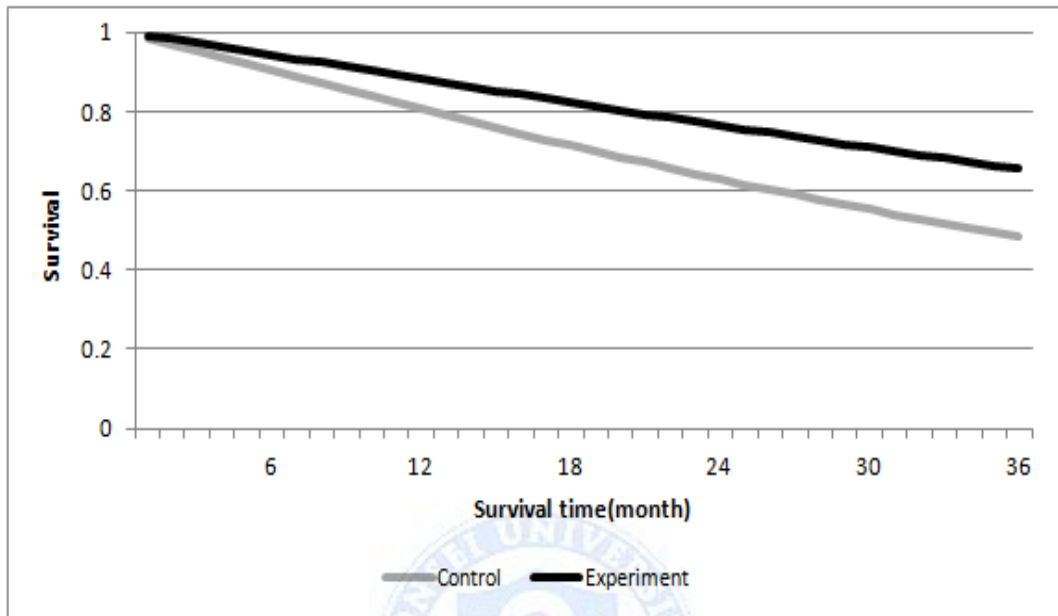


Figure 2. Estimated overall mean survival curves

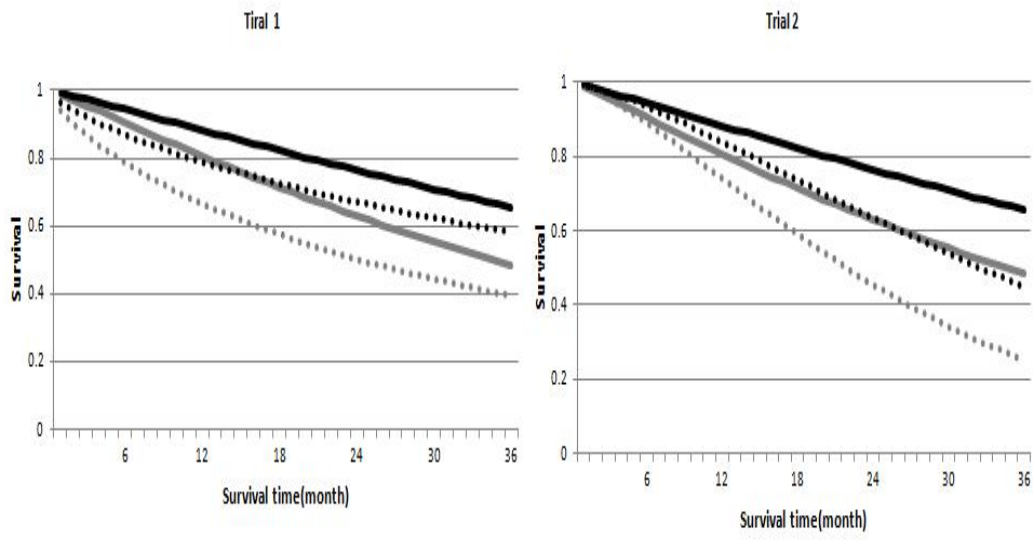
1.3. 연구별 전체 생존율(Overall survival) 곡선 비교 · 분석

각 연구별 전체 생존율 예측 곡선(점선)과 평균 전체 생존율 예측 곡선(실선)을 비교 하여 연구별 차이를 확인하였다(Figure 3).

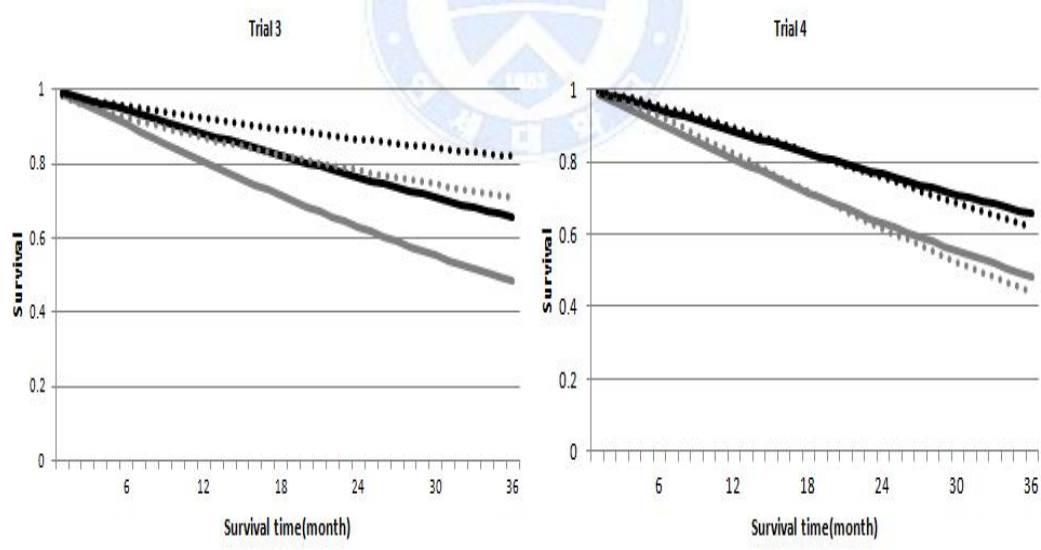
재발 및 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구(Trial 1, 2, 4, 9, 12)의 실험군과 대조군은 전체 평균 생존율보다 모두 낮게 나타났다. 새롭게 진단된 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구(Trial 3, 5, 7, 8, 10)의 실험군과 대조군은 전체 평균 생존율 보다 높게 나타났으나 새롭게 진단된 다발골수종 환자를 대상으로 한 Trial 6, 11은 다른 연구와 달리 평균 전체 생존율 보다 낮게 나

타났다. Trial 5(레날리도마이드와 저용량 텍사메타손 병용요법)와 Trial 6(레날리도마이드와 고용량 텍사메타손 병용요법)은 Rajkumar 등(2010)의 연구에서 추출된 자료로써 레날리도마이드와 고용량 텍사메타손 병용요법 독성으로 인한 사망률이 저용량 텍사메타손 병용요법에 비해 높게 나타났다. 이는 고용량 텍사메타손 병용요법을 투여 받은 환자는 연구 조기 중단 혹은 저용량 텍사메타손 병용요법으로의 교차(cross over)된 것과 관련이 있는 것으로 보여 진다.

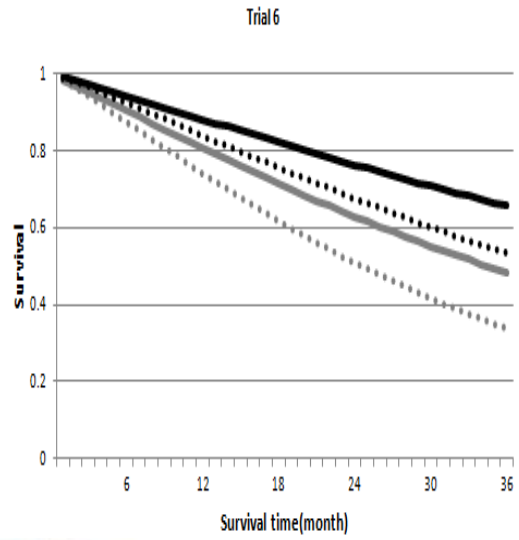
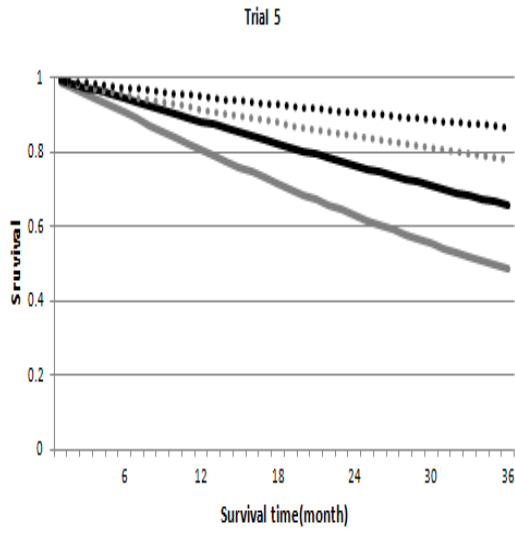




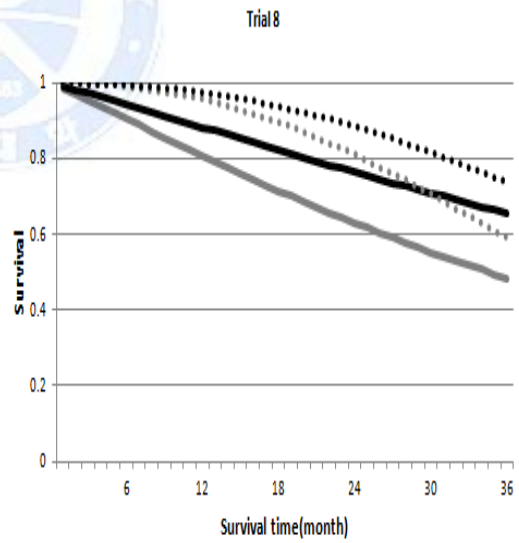
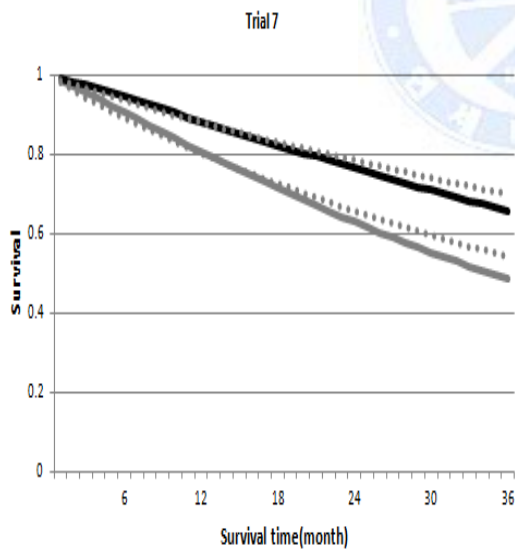
— Control — Experiment Trial 1_Control Trial 1_experiment — Control — Experiment Trial 2_Control Trial 2_experiment



— Control — Experiment Trial 3_Control Trial 3_experiment — Control — Experiment Trial 4_Control Trial 4_experiment



— Control — Experiment Trial 5_Control Trial 5_experiment — Control — Experiment Trial 6_Control Trial 6_experiment



— Control — Experiment Trial 7_Control Trial 7_experiment — Control — Experiment Trial 8_Control Trial 8_experiment

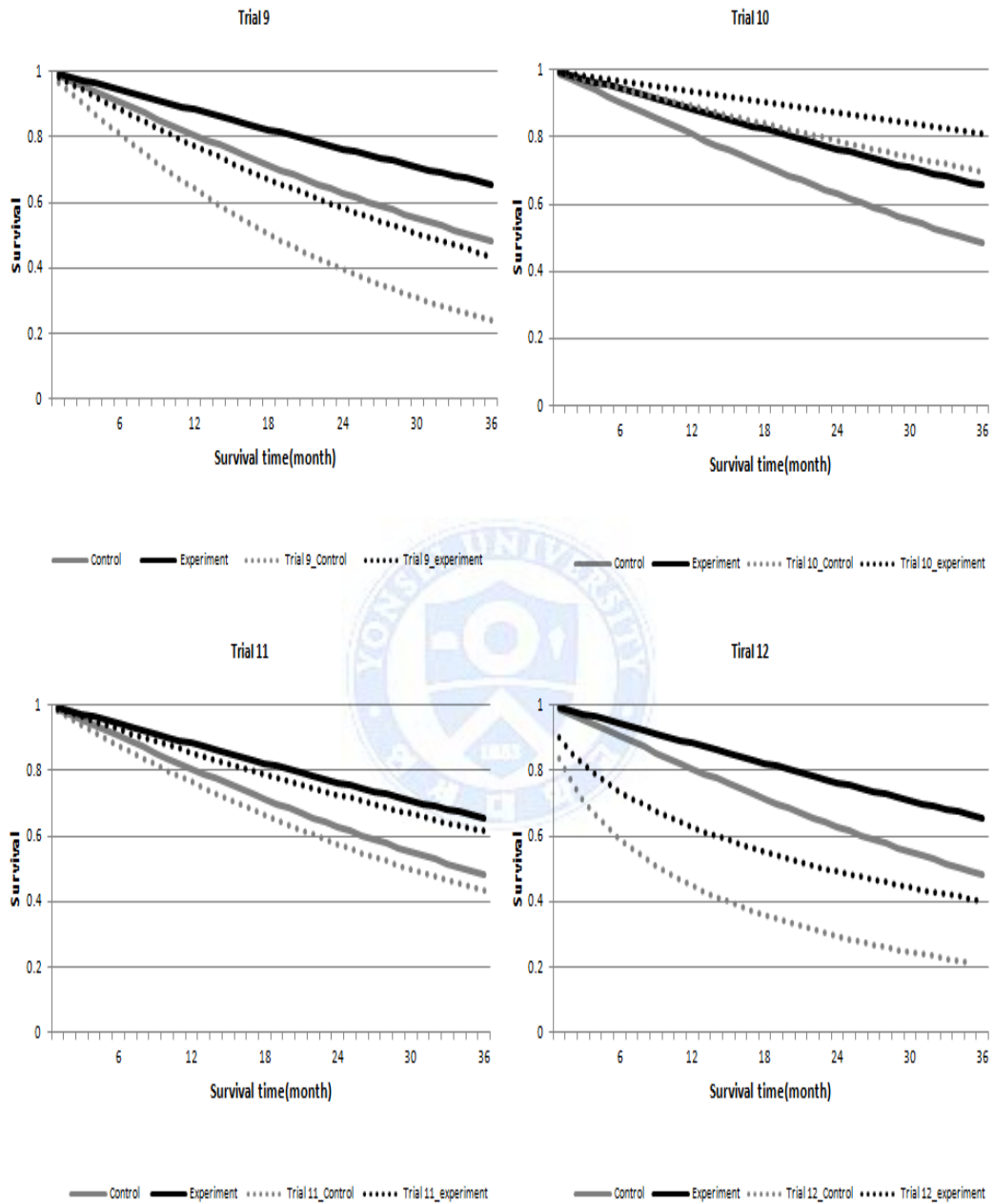


Figure 3. The estimated overall survival curves(dotted lines) per studies compared to estimated mean overall survival curves(solid lines)

2. 무진행 생존 비율(Progression free survival)의 분석

2.1. 무진행 생존 비율 모형

본 연구에서는 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법 및 위약과 텍사메타손 병용요법에서 각 특정시점 및 추적 관찰 기간이 다른 여러 논문을 통합하여 무진행 생존 비율(PFS)에 대한 메타 분석을 수행하였다.

다변량 랜덤 효과 모형(multivariate random-effect model)을 이용한 평균 무진행 생존 비율 예측 모형과 결과는 아래와 같다(Table 5).

$$\ln(-\ln(\hat{S}_{ijk})) = -2.48 + (-0.74)treat_{ijk} + (0.89)\ln(month_{ijk})$$

무진행 생존 비율 예측 모형 분석을 위해 랜덤 효과(random effect)는 인터셉트(intercept), 추적관찰 시점($\ln(month)$)만을 고려하였다. 분석에 사용된 변수에서 'Treat'는 실험군(experiment)과 대조군(control)군으로 분류하였으며 대조군은 실험군에 평균 무진행 생존 비율의 교차비(Odds ratio)는 0.48 이며 이는 통계적으로 유의하다(OR: 0.48, 95% 신뢰구간: 0.40~0.56).

Table 5. Results of progression-free survival model

Regression coefficient	Estimate	Standard error	Odds Ratio	95% CI	
				Lower	Upper
Intercept	-2.48	0.45	0.09	0.04	0.23
treat (Control: 0, Experiment: 1)	-0.74	0.09	0.48	0.40	0.56
ln(month)	0.89	0.11	2.43	1.97	3.00
<i>Covariance parameters</i>					
Variance intercept	1.49	.	.	0.60	7.89
Covariance intercept *ln(month)	-0.34	.	.	-0.79	0.12
Variance ln(month)	0.08	.	.	0.03	0.72

2.2. 평균 무진행 생존 비율(PFS) 곡선

평균 무진행 생존 비율 곡선을 추적 관찰 시간에 따른 분율로 나타내었다. 평균 무진행 생존 비율 곡선에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법(실험군, 검정 실선)은 위약과 텍사메타손 병용요법(대조군, 회색 실선)에 비해 전체 추적 관찰 기간 동안 높은 분율을 나타내었다(Figure 4).

6개월 추적 관찰 시점에서는 실험군에서 79.95%, 대조군에서 62.50% 분율을

나타내었으며 48개월 추적 관찰 시점에서는 실험군에서 24.14%, 대조군에서 5.05% 분율을 나타내었다.

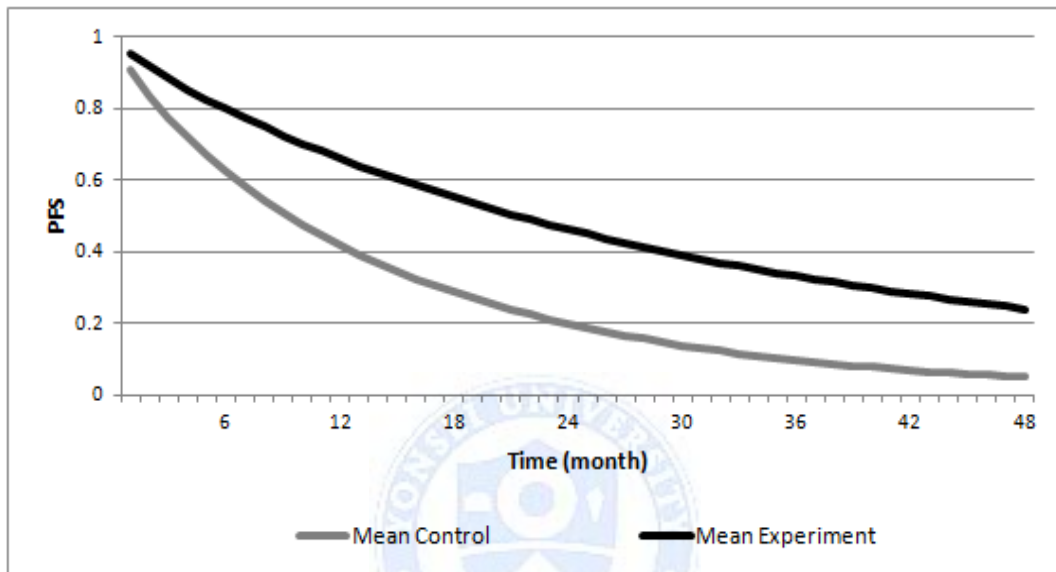


Figure 4. Estimated mean progression-free survival curves

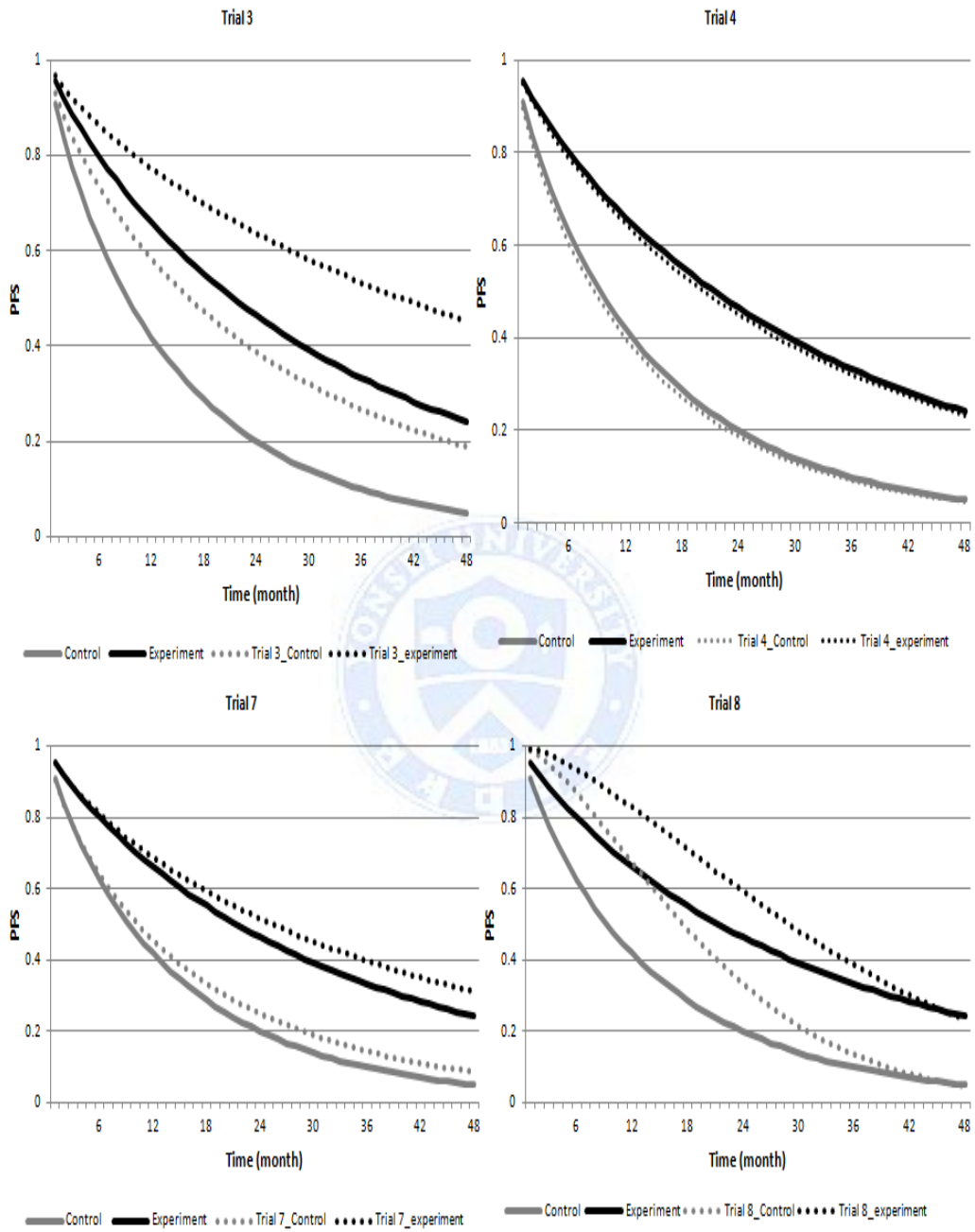
2.3. 연구별 무진행 생존 비율(PFS) 비교 · 분석

연구별 무진행 생존 비율(PFS) 예측 곡선(점선)과 평균 무진행 생존 비율 (Mean PFS) 곡선(실선)을 비교 하여 연구별 차이를 확인하였다(Figure 5).

재발 및 불응성 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구(Trial 4, 9, 12)의 실험군과 대조군은 평균 무진행 생존 비율보다 모두 낮게 나타났다. 새롭게 진단된 다발골수종 환자를 대상으로 한 연구(Trial 3, 7, 8, 10)의 실험군과 대조군은 평균 무진행 생존 비율 보다 높게 나타났으나 새롭게 진단된 다발골수종

환자를 대상으로 한 Trial 11은 다른 연구와 달리 평균 무진행 생존 비율 보다 낮게 나타났다.





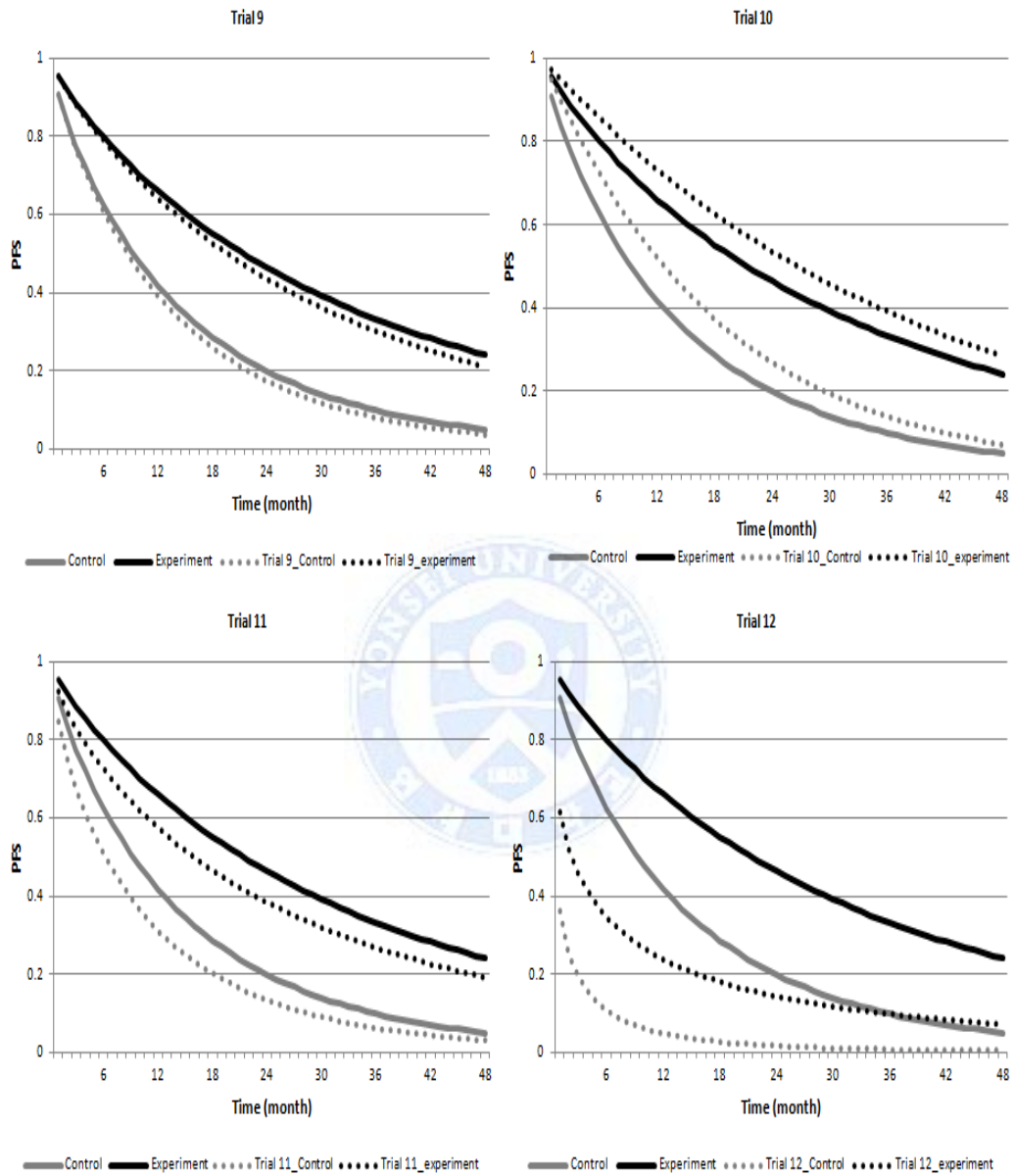


Figure 5. The estimated progression-free survival curves(dotted lines) per studies compared to estimated mean progression-free survival curves(solid lines)

3. 추적 관찰 시점에 따른 전체 생존율(Overall survival) 분석

각 개별적인 추적 관찰 시점(6, 12, 18, 24개월)에 따른 전체 생존율(OS)을 비교·분석하였다.

각 연구에서 제시된 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용한 전체 생존율 모형을 통해 특정 추적 관찰 시점(6, 12, 18, 24 개월)에서의 생존자 수를 예측하였다 (Table 6).

전체 생존율 모형의 Sample size는 각 연구에서 등록된 시험 대상자 수를 이용하였다. Sample size가 확인되지 않는 경우에는 임상시험에서는 실험군과 대조군을 1:1 무작위 배정한다는 가정 하에 Sample size를 실험군과 대조군을 1:1로 동일하게 대상자 수를 임의로 지정하였다. Trial 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10의 대조군(위약과 텍사메타손 병용요법)은 기존 연구에서 제시된 실험군(레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법)의 시험 대상자와 동일하게 임의로 지정하였으며 Trial 11, 12의 실험군은 기존 연구에서 제시된 대조군의 시험 대상자와 동일하게 임의로 지정하였다.

Table 6. Number of estimated survivors at four time points from trials on the treatment of lenalidomide plus dexamethasone(E) versus placebo plus dexamethasone(C)

Study	Sample size, E(C)	Number of survivors, E(C)			
		6 months	12 months	18 months	24 months
1	176 (175)	152 (139)	138 (117)	127 (101)	118 (89)
2	177 (176)	165 (158)	148 (131)	130 (104)	112 (81)
3	97 (95)	91 (90)	88 (84)	85 (80)	82 (76)
4	396 (396)	378 (366)	353 (325)	326 (284)	299 (244)
5	222 (222)	216 (212)	211 (203)	206 (195)	201 (187)
6	223 (223)	206 (2+6)	188 (165)	169 (138)	151 (114)
7	535 (535)	501 (477)	471 (430)	444 (388)	419 (352)
8	72 (72)	72 (71)	70 (69)	68 (65)	64 (58)
9	140 (140)	124 (113)	108 (90)	94 (71)	82 (55)
10	228 (228)	221 (216)	213 (203)	206 (191)	199 (180)
11	(232) (232)	215 (204)	199 (177)	183 (154)	169 (134)
12	(153) (153)	113 (91)	96 (69)	84 (55)	75 (45)

총 12개의 Trial의 레블리미드와 텍사메타손 병용요법과 위약과 텍사메타손 병용요법 간의 추정된 평균 효과 크기(mean effect size)를 각 개별적인 추적 관찰 시점, 즉 6개월, 12개월 18개월, 24개월에 따라 전체 생존율(OS)를 비교하였다. 6개월 추적 관찰 시점에서의 평균 효과 크기는 1.77(95% 신뢰구간: 1.47-2.15)로 레블리미드와 텍사메타손 병용요법이 위약과 텍사메타손 병용요법보다 예측된 전체 생존율(OS) 교차비가 1.77 이며 이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$). 12개월 추적 관찰 시점에서의 평균 효과 크기는 1.86(95% 신뢰구간: 1.60-2.15), 18개월 추적 관찰 시점에서의 평균 효과 크기는 1.89(95% 신

퇴구간(1.66-2.16), 24개월 추적 관찰 시점에서의 평균 효과 크기는 1.97(95% 신뢰구간: 1.74-2.22)로 레블리미드와 덱사메타손 병용요법이 위약과 덱사메타손 병용요법보다 예측된 전체 생존율(OS) 교차비가 상대적으로 높게 나타났으며 이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.001$)(Table 7, Figure 6).

Table 7. Meta-analysis for estimated overall survival at 4 times comparing lenalidomide plus dexamethasone versus placebo plus dexamethasone

Subgroup	No. of Trials	Odds Ratio	95% CI		p-value	Heterogeneity	
						Q-value	p-value
6 month	12	1.77	1.46	2.15	<0.001	0.29	1.00
12 month	12	1.86	1.60	2.15	<0.001	0.35	1.00
18 month	12	1.89	1.66	2.16	<0.001	1.90	0.99
24 month	12	1.97	1.74	2.22	<0.001	1.13	1.00

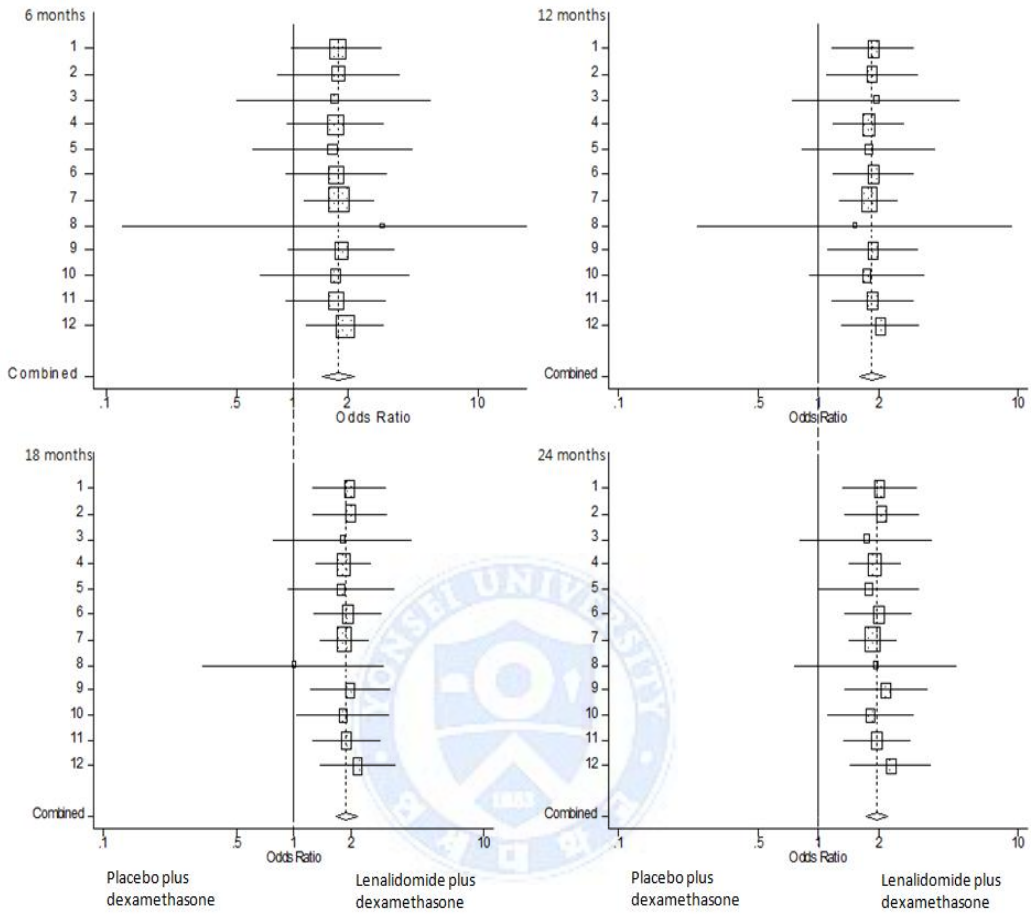


Figure 6. Forest plots for overall survival at 6, 12, 18, 24 months

IV. 고 찰

다발골수종 환자의 치료에 있어 탈리도마이드, 레날리도마이드 및 보르테조미프와 같은 새로운 약물의 도입에 힘입어 다발골수종의 치료법은 급격하게 진화하였다(NCCNGuideline_version 2.2013). 이러한 새로운 치료제는 높은 반응율을 보이며 생존율을 개선하는 것으로 확인되었다.

선행연구 결과에서는 재발성 및 불응성 다발골수종 환자에서 레날리도마이드를 포함하는 치료법은 3년간의 무진행 생존 비율(PFS) 및 전체 생존율(OS)의 유의한 개선율을 보였다(Qiao, Guo, Ren and Ren, 2015).

본 연구에서는 여러 시점에서 측정된 여러 결과 변수를 통합한 메타 분석을 수행하기 위하여 다변량 랜덤 효과 모형(Multivariate random-effect model)을 응용하여 분석하였다. 그 결과, 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법은 위약과 텍사메타손 병용요법에 비해 평균 전체 생존율(OS)의 교차비(Odds ratio)는 0.5802배 높았으며, 평균 무진행 생존 비율(PFS)의 교차비(Odds ratio)는 0.4760배 높았다. 이는 선행연구에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법에서의 치료 개선을 보인 것(Qiao, Guo, Ren and Ren, 2015)과 유사한 결과이다.

본 연구의 한계점으로 첫째, 각 연구에서는 전체 생존율 및 무진행 생존 비율의 정확한 자료를 제시하지 않았다. 이에 각 연구에서 제시된 Kaplan-Meier를 통해 각 비율을 추출하였다. 정확한 비율을 확인하기 위해 노력하였으나 실제 자료와의 오차를 배제할 수 없다.

둘째, 임상시험에서 흔히 발생하는 중도절단 자료(Censoring data)를 고려하지 않았다는 제한점을 가진다. 중도절단 자료(Censoring data)는 임상시험 도중 시험 대상자의 미방문(Lost to Follo-up) 혹은 사망으로 인한 추적관찰 실

때로써 이는 생존율 예측과 연구의 가중치 결과에도 영향을 미친다. 하지만 본 연구에서는 중도절단 자료(Censoring data)를 고려하지 않고 다변량 랜덤 효과 모형(Multiple random-effect mode)을 통해 전체 생존율(OS) 및 무진행 생존 비율(PFS)을 예측하였다.

셋째, Sub-group 분석 시, 예측 모형의 실험군(레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법) 혹은 대조군(위약과 텍사메타손 병용요법)의 sample size가 확인되지 않는 경우에는 임상시험에서와 같이 1:1 무작위 배정을 한다는 가정 하에 1:1로 동일하게 대상자 수를 임의로 지정하였다. Sample size는 메타분석의 가중치에 영향을 미친다. 가중치는 일반적으로 분산의 역수(the inverse of the variance)로 계산되며, sample size가 클수록 높은 가중치가 부여된다. 따라서 sub-group 분석 시, 각 Trial의 가중치를 정확하게 파악하지 못한다는 제한점을 가진다.

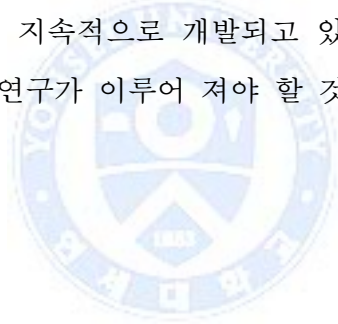
넷째, 본 연구에 포함된 모든 연구는 임상시험의 결과로써 자료의 비편향(bias)이 존재할 수 있다.

이러한 제한점에도 불구하고 본 연구는 다양한 추적관찰 시점에 따라 확인된 결과를 통합한 다변량 랜덤 효과 모형(Multivariate random-effect model)을 이용한 메타 분석이라는 것에 의의가 있다. 지금까지의 대부분 연구가 하나의 연구 결과변수를 중심으로 메타분석이 이루어져 실제 임상시험에서 수행된 결과를 통합하는데 어려움이 있었다. 하지만 본 연구는 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법의 유효성 평가를 위해 특정 시점의 추적 관찰 기간을 고려하여 전체 생존 곡선 자료를 통합한 메타 분석을 수행하였다.

VI. 결 론

본 연구에는 Kaplan-Meier 곡선을 통해 다발골수종 환자에서 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법의 유효성 즉, 전체 생존율(Overall survival) 및 무진행 생존 비율(Progression free survival)에 대해 메타 분석하였다. 이 연구 결과를 통해 다발골수종 환자에 있어 레날리도마이드와 텍사메타손 병용요법은 위약과 텍사메타손 병용요법에 비해 전체 생존율(OS) 및 무진행 생존 비율(PFS)에서 유의한 개선을 보이는 것을 확인하였다.

최근에는 다발골수종 환자의 치료에 있어 레날리도마이드에 다발골수종 약물을 추가하는 병용요법이 지속적으로 개발되고 있어 레날리도마이드를 포함한 치료법에 대한 꾸준한 연구가 이루어져야 할 것이다.



ABSTRACT

Efficacy of Lenalidomide plus dexamethasone in the treatment of Multiple myeloma : Meta-analysis with Kaplan-Meier curves

JungAh Lee

Department of Biostatistics

Graduate School of Public Health

Yonsei University

Background

Lenalidomide is a treatment for patients with multiple myeloma(MM). The aim of this study was to evaluate efficacy of lenalidomide plus dexamethasone versus placebo plus dexamethasone for multiple myeloma using a meta-analysis with kaplan-meier curves.

Methods

Electronic databases including PubMed was searched and 11 clinical trials were identified which were represented with kaplan-meier curves of overall survival(OS) and progression free survival(PFS). This study used the a multivariate random-effects models for joint analysis of survival proportions reported at multiple time points and in different studies with survival curve data. This analysis was implemented standard general linear MIXED

model software. Also, this study represent the multivariate meta-analysis of effect sizes reported at multiple time points at 6, 12, 18, 24 months. This analysis was implemented in STATA/MP 14.

Results

For patients with multiple myeloma, estimated overall mean survival and estimated mean progression free survival were significantly higher in lenalidomide plus dexamethasone group than placebo plus dexamethasone group. In the effect-size analysis, overall survival was significantly in lenalidomide plus dexamethasone group than placebo plus dexamethasone group.

Conclusions

This study was analyzed with multivariate random-effect model for meta-anlysis. The efficacy of lenalidomide plus dexamethasone was represented the significantly improvement in overall survival and progression free survival for patients with multiple myeloma.

참 고 문 헌

Arends L, Hunink M, Stijnen T. Meta-analysis of summary survival curve data. *Statist. Med.* 2008; 27:4381-4396.

Benboubker L, Dimopoulos M, Dispenzieri A, Catalano J, Belch A, Cavo M, Pinto A, Weisel K, Ludwig H, Bahlis N, Banos A, Tiab M, Delforge M, Cavenagh J, Gherlone C, Lee J, Chen C, Oriol A, Rubia J, Qiu L, White D, Binder D, Anderson K, Fermand J.P, Moreau P, Attal M, Knight R, Chen G, Oostendorp J, Jacques C, Ervin-Haynes A, Avet-Loiseau H, Hulin C, Facon T. FIRST Trial Team. Lenalidomide and dexamethasone in transplant-eligible patients with myeloma. *N Engl J Med.* 2014 Sep 4;371(10):906-17.

Berkey C.S. Multiple-outcome meta-analysis of clinical trials. *Statistics in Medicine.* 1996;15: 537-557.

Brenner H, Gondos A, Pulte D. Recent major improvement in long-term survival of younger patients with multiple myeloma. *Blood.* 2008; 111(5):2521-6.

Dear K. Iterative generalized least squares for meta-analysis of survival data at multiple times. *Biometrics* 1994 Dec; 50(4):989-1002.

DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials.* 1986;7(3):177-88.

Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, Miguel JS, Helmann A, Facon T, Foa R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight R. Multiple Myeloma (M2) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007 Nov 22;357(21):2123-32.

Durie BG, Salmon SE. A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. *Cancer*. 1975 Sep; 36(3):842-54.

Gay F, Hayman S, Lacy M, Buadi F, Gertz M, Kumar S, Dispenzieri A, Mikhael J, Bergsagel P.L, Dingli D, Reeder C, Lust J, Russell S, Roy V, Zeldenrust S, Witzig T, Fonseca R, Kyle R, Greipp P, Stewart A.K, Rajkumar S.V. Lenalidomide plus dexamethasone versus thalidomide plus dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma: a comparative analysis of 411 patients. *Blood*. 2010 Feb 18; 115(7):1343-50.

Gay F, Rajkumar S.V, Coleman M, Kumar S, Mark T, Dispenzieri A, Pearce P, Gertz M, Leonard J, Lacy M, Cheng-Kiang S, Roy V, Jayabalan D, Lust J, Witzig T, Fonseca R, Kyle R, Greipp P, Stewart A.K, Niesvizky R. Clarithromycin(Biaxin)-lenalidomide-low-dose dexamethasone(BiRd) versus lenalidomide-low-dose dexamethasone(Rd) for newly diagnosed myeloma. *Am J Hematol*. 2010 Sep;85(9):664-9.

Greipp P, San-Miguel J, Durie B, Crowley J, Barlogie B, Blade J, Boccadoro M, Child JA, Avet-Loiseau H, Kyle R, Lahuerta J, Ludwig H, Morgan G,

Powles R, Shimizu K, Shustik C, Sonneveld P, Tosi P, Turesson I, Westin J. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1; 23(25):6281.

Hazarika M, Rock E, Williams G, Dagher R, Sridgara R, Booth B, Farrell A, Justice R, Pazdur R. Lenalidomide in combination with dexamethasone for the treatment of multiple myeloma after one prior therapy. *Oncologist*. 2008;13(10):1120-7.

Kobayasi T, Kuroda J, Fuchida S, Kaneko H, Yagi H, Shibayama H, Tanaka H, Kosugi S, Uoshima N, Kobayasi M, Adachi Y, Ohta K, Ishii K, Uchiyama H, Matsuda M, Nakatani E, Tsudo M, Shimazaki C, Takaori-Kondo A, Nomura S, Matumura I, Taniwaki M, Kanakura Y, KMF investigators. Impact of early use of lenalidomide and low-dose dexamethasone on clinical outcomes in patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Int J Hematol*. 2015; 101:37-45.

Kotla V, Goel S, Nischal S, Heuck C, Vivek K, Das B, Verma A. Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies. *J Hematol Oncol*. 2009;12;2-36.

Qiao S, Guo X, Ren J, Ren H. Efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of multiple myeloma : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Chinese Medical Journal*. 2015; 128(9); 1215-1222.

Rajkumar S.V, Greipp P, Jacobus S, Callandar N.S, Fonseca R, Vesole D.H,

Williams M.E, Abonour R, Siegel D.S, Katz M. The Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan; 11(1):29-37.

Rajkumar S.V, Rosinol L, Hussein M, Catalano J, Jedrzejczak W, Lucy L, Olesnyckyj M, Yu Z, Knight R, Zeldis J, Blade J. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 2008 May 1;26(13):2171-2177.

San-Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone along for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Oct; 14(11):1055-66.

Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(4):212-36.

Stewart A.K,Rajkumar S.V, Dimopoulos M, Masszi T, Spicka I, Oriol A, Hajek R, Rosinol L, Siegel D, Mihaylov G, Goranova-Marinova V, Rajnics P, Suvorov A, Niesvizky R, Jakubowiak A, San-Miguel J.F, Ludwig H,

Wang M, Maisnar V, Minarik J, Bensinger W, Mateos M.V, Ben-Yehuda D, Kukreti V, Zojwalla N, Tonda M, Yang X, Xing B, Moreau P, Palumbo A. The ASPIRE Investigators. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med. 2015 Jan 8; 372(2):142-52.

Weber D.M, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer E.A, Siegel D, Borrello I, Rajkumar V, Chanan-Kahn A.A, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnychyj M, Zeldis J.B, Knight R.D. The Multiple Myeloma(009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2133-42.

Zonder J.A, Crowley J, Hussein M.A, Bolejack V, Moore Sr D.F, Whittenbeger B.F, Abidi M.H, Durie B.G.M, Barlogie B. Lenalidomide and high-dose dexamethasone compared with dexamethasone as initial therapy for multiple myeloma: a randomized Southwest Oncology Group trial(S0232). Blood. 2010 Dec 23; 116(26):5838-41.

Trikalinos T, Olkin I. Meta-analysis of effect sizes reported at multiple time points: A multivariate approach. Clin Trial. 2012;9:610-620.

International Myeloma Working Group, diagnostic criteria, 2015. Available from:

<http://imwg.myeloma.org/international-myeloma-working-group-updated-criteria-for-the-diagnosis-of-multiple-myeloma/>

National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guidelines®) for Multiple Myeloma, Version 2.2016:

NCCN Guideline for Patients® available at www.nccn.org/patients

American Cancer Society, 2011. Available from: <http://www.cancer.org/>

배종면. 메타분석을 위한 생존곡선 활용법. 보건정보통계학회, 2015;40(2):56-64

대한혈액학회, 혈액학, 2판, 범문에듀케이션, 2011.

중앙암등록본부: 국가암등록사업 연례 보고서(2012년 암 등록 통계),
보건복지부, 2014. Available from:

<http://www.ncc.re.kr/cancerStatsView.ncc?bbsnum=316&searchKey=total&searchValue=&pageNum=1>

건강보험심사평가원: 진료비 통계지표(2012년 ~2014년). Available from:

<http://www.hira.or.kr/dummy.do?pgmid=HIRAA020045030000>

식품의약품안전처: 의약품안전 정보. Available from:

<http://www.mfds.go.kr/index.do?mid=1029&cd=167>