

최근 개발된 B-세포 림프종의 치료 약제

한양대학교 의과대학 내과학교실 혈액종양내과

박 병 배

Recently Developed Therapeutic Agents for B-cell Non-Hodgkin Lymphoma

Byeong-Bae Park

*Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine,
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea*

While most B-cell lymphomas are cured by chemotherapy, in recent years research interest has focused on the development of monoclonal antibodies and small molecules targeting membrane proteins, components of signaling pathways or tumor micro-environment, which are factors essential for the development and progression of lymphomas. Some of these new drugs have shown substantial clinical activity in phase I and small phase II studies in patients with relapsed and refractory disease, with response rates of up to 50-60% in some cases. These results give hope for patients who have standard treatment failure; however, their incorporation into commonly used regimens also represents a significant challenge for the future. (Korean J Med 2015;88:247-251)

Keywords: Treatment; B-cell lymphoma; Lymphoma

서 론

림프종은 성숙된 백혈구 중의 하나인 림프구에서 생긴 악성종양이며 우리나라에서는 연간 약 4,000명 정도 발생한다. 림프종은 호치킨과 비호치킨 림프종으로 구분되며 전체 림프종의 96%가 비호치킨 림프종이다[1]. 비호치킨 림프종은 다시 림프종의 기원 세포에 따라 B-세포 림프종과 T-세포 림프종으로 나누며 이 중 B-세포 림프종이 약 80%를 차지하고 있어 림프종이 발생한 경우 B-세포 비호치킨 림프종인 경우가 가장 흔하다. B-세포 비호치킨 림프종은 그 종류가 매우 다양한데 미만성 거대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL)이 가장 흔하며 우리나라에서는 B-세포 림프종의 약 50%를 차지하고 있다(Table 1). 림프종은 그 종류에 따라 예후와 치료 전략이 각기 다르기 때문에 병리학적인 정확한 진단이 필수 요소이다. 최근 분자유전학적 연구의 발전으로 림프종 발병에 큰 역할을 하는 분자유전학적 이상이나 단백질들이 계속해서 발견되고 있고, 다양한 면역조직염색과 분자유전학적 검사 및 바이러스 검사 등과 같은 발달된 진단 방법을 통해 이전보다 비교적 정확한 병리학적인 진단을 할 수 있게 되었다. 림프종에서 발견된 분자유전학적 이상이나 이상단백질은 림프종의 병인을 이해하고 진단의 도구로 사용될 뿐만 아니라 이를 표적으로 치료 약제의 개

phoma, DLBCL)이 가장 흔하며 우리나라에서는 B-세포 림프종의 약 50%를 차지하고 있다(Table 1). 림프종은 그 종류에 따라 예후와 치료 전략이 각기 다르기 때문에 병리학적인 정확한 진단이 필수 요소이다. 최근 분자유전학적 연구의 발전으로 림프종 발병에 큰 역할을 하는 분자유전학적 이상이나 단백질들이 계속해서 발견되고 있고, 다양한 면역조직염색과 분자유전학적 검사 및 바이러스 검사 등과 같은 발달된 진단 방법을 통해 이전보다 비교적 정확한 병리학적인 진단을 할 수 있게 되었다. 림프종에서 발견된 분자유전학적 이상이나 이상단백질은 림프종의 병인을 이해하고 진단의 도구로 사용될 뿐만 아니라 이를 표적으로 치료 약제의 개

Correspondence to Byeong-Bae Park, M.D., Ph.D.

Division of Hematology-Oncology, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-791, Korea

Tel: +82-2-2290-8335, Fax: +82-2-2298-9183, E-mail: bbpark@hanyang.ac.kr

Copyright © 2015 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.

Table 1. Major B-cell non-Hodgkin lymphomas (WHO classification 2008)

Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Splenic marginal zone lymphoma
Lymphoplasmacytic lymphoma
Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone B-cell lymphoma (MZL)
Follicular lymphoma
Mantle cell lymphoma
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)
Primary mediastinal large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
Burkitt lymphoma

WHO, World Health Organization.

발에도 이용되고 있으며 그에 따라 치료 성적의 향상을 기대할 수 있게 되었다.

최근 개발되었거나 개발되고 있는 림프종 치료 약제들은 대부분 발병 과정에서 만들어지는 세포 표면이나 세포 내에 존재하는 특정 단백질을 표적으로 공격하여 세포사멸을 이끌어 내는 약제들이다. 이를 크게 분류하자면 림프종 세포 표면에 존재하는 특정 단백질을 공격하는 단클론 항체(monoclonal antibody, mAb) 계통, 투여된 약제가 림프종 세포 내로 흡수되어 신호전달 체계(signal transduction pathway) 과정이 있는 특정 분자 물질을 공격하는 신호전달 억제제, 그리고 림프종 세포 주변에서 림프종 세포와 상호작용하고 있는 미세 환경(microenvironment)의 변화를 일으켜 세포사멸을 유도하는 약제들로 구분할 수 있으며 그 외에 일부는 기존 항암제와 비슷한 기전으로 세포 분열에 관여하여 세포독성을 나타내는 약제들로 분류할 수 있다(Fig. 1).

림프종은 그 종류별로 치료 전략, 반응 정도, 그리고 예후가 각기 다른 특징을 가지고 있어 일반적인 림프종의 치료 방법이나 예후를 한마디로 설명하는 것은 매우 어려운 일이다. 따라서 림프종 전체에 대한 새로운 치료 약제를 나열하는 것은 그 범위가 광범위하며 임상적인 유용성이 적다고 판단되어 림프종 중에서도 빈도가 흔한 B-세포 림프종에 최근 사용되거나 개발되는 약제에 대해서만 간단히 언급하도록 하겠다.

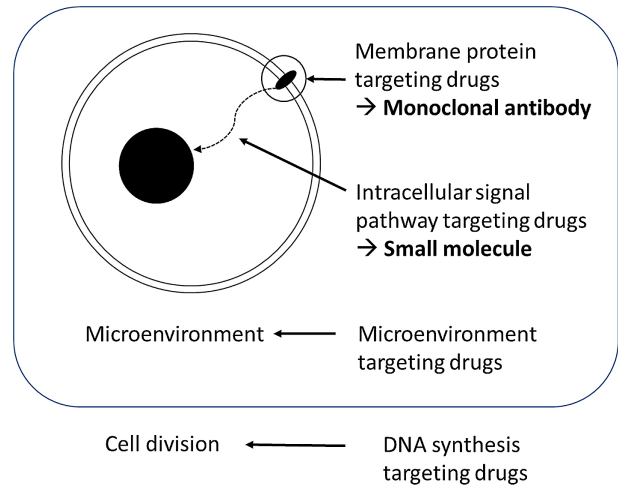


Figure 1. Molecular targets of new agents for lymphoma treatment.

본 론

단클론 항체

림프종 세포 표면의 특정 단백질을 공격하여 세포사멸을 유도하는 단클론 항체 중에는 이미 2000년도 초반부터 임상적으로 사용되어 이제는 익숙해진 rituximab이라는 약제가 대표적이다. 성숙된 B-세포 림프구에는 분화 과정에 상관없이 CD20이라는 특정 단백질이 세포 표면에 항상 존재하며 이는 B-세포를 다른 세포와 구분하는 훌륭한 표적이 된다. 악성화가 된 B-세포 림프종 세포에서도 CD20은 95% 정도 발현되며 rituximab이라는 약제는 CD20에 결합할 수 있도록 만들어진 단클론 항체이다. Rituximab이 CD20에 결합하게 되면 여러 방법을 통해 림프종의 세포사멸이 유도되어 치료 효과를 얻을 수 있다. Rituximab이 기존의 cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, 그리고 prednisone (CHOP) 병합 요법에 추가되면서 DLBCL 환자의 장기 생존율 및 완치율은 20%가 향상되었고[2] 현재는 R-CHOP 병합 요법이 DLBCL의 1차 표준치료로 자리 잡게 되었다. B-세포 림프종 치료 역사가 rituximab 이전의 시대와 이후의 시대로 나뉠 만큼 rituximab의 출현은 획기적인 사건이 되었다.

최근에 CD20에 대한 또 다른 단클론 항체들이 여러 가지 개발되었는데 그중 rituximab을 기술적으로 개량하여 직접적인 세포사멸력과 항제의존 세포독성력을 강화시킨 obinutuzumab이라는 약제가 기대되는 약제로 꼽히고 있다. 이전에

치료 받지 않았던 만성림프구성백혈병(chronic lymphocytic leukemia, CLL) 환자를 대상으로 obinutuzumab과 rituximab을 비교한 3상 임상연구에서 반응률이나 무병생존율의 측면에서 obinutuzumab의 우월함이 입증되었기 때문에[3] 향후 B-세포 림프종 치료에서 rituximab을 대체할 만한 약제로 가능성이 있다.

CD20 이외에도 CD19, CD22, CD40, CD80 등을 표적으로 하는 단클론 항체들이 개발되어 임상시험 중에 있고 B-세포 표면의 단백질은 아니지만 CD30에 대한 단클론 항체도 B-세포 림프종 치료에 개발되어 사용되고 있다. CD30은 호치킨 림프종과 일부 T-세포 림프종에서 주로 발현되는 표면 단백질이지만 일부 CD30이 발현되는 B-세포 림프종에서는 치료의 표적이 될 수 있다. Brentuximab vedotin은 brentuximab이라는 CD30에 대한 단클론 항체에 vedotin이라는 세포독성 항암제가 결합된 약제로 단클론 항체의 세포사멸 기전과 항암제의 세포독성 기전이 합쳐져서 단클론 항체의 단독적인 효과보다 강력한 세포독성을 나타낸다. 실제 CD30을 발현하는 DLBCL 환자에서 brentuximab vedotin의 효과는 기대할 만하다는 임상연구들이 보고되고 있어[4,5] 향후 이 약제 또한 B-세포 림프종 치료 발전에 기여할 것으로 보인다.

세포 내 신호전달 억제제

정상적인 B-세포 림프구의 성장 및 생존은 세포 표면에 존재하는 B-세포 수용체(B-cell receptor, BCR)를 통한 지속적인 신호전달이 있어야 한다. BCR이 세포 외부로부터 자극이 되면 그 이후 세포 내에서 spleen tyrosine kinase (SYK), Bruton's tyrosine kinase (BTK), phosphoinositide 3-kinase (PI3K) 등의 여러 단백질 효소를 통한 신호전달 체계가 활성화되고 이 정보는 핵 내로 전달되어 B-세포 림프구의 세포 성장 및 생존에 관여하게 된다(Fig. 2) [6]. B-세포 림프종에서 BCR의 돌연변이가 발생하는 경우가 있는데 이렇게 돌연변이가 생기게 되면 외부 자극이 없더라도 BCR은 지속적인 활성화가 이루어지며 그 이후의 세포 내 신호전달 또한 지속적인 활성화로 림프종의 성장에 중요한 역할을 하게 되는 것이다[7]. 따라서 BCR을 통한 세포 내 신호전달 체계에 관여하는 여러 가지 단백질들의 기능을 억제할 수 있으면 림프종의 성장을 억제할 수 있기 때문에 이런 단백질들이 치료의 표적으로 될 수 있다는 것이다.

BCR을 통한 세포 내 신호전달의 필수적인 단백질인 BTK

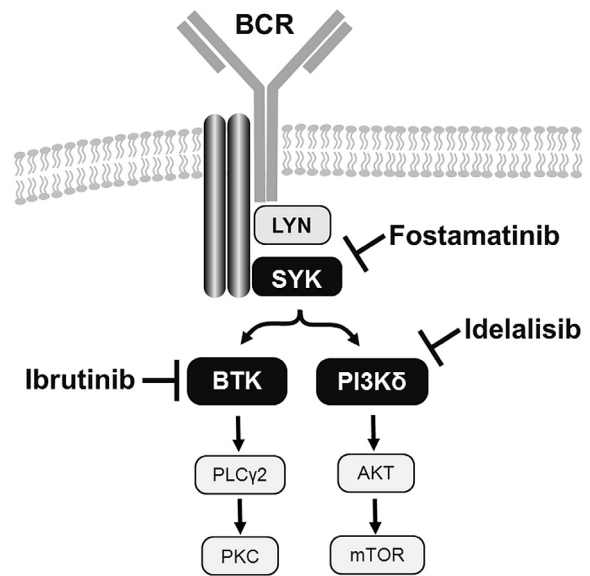


Figure 2. Intracellular signal pathway of B-cell receptor and signal pathway inhibitors. BCR, B-cell receptor; LYN, lyn kinase; SYK, spleen tyrosine kinase; BTK, Bruton's tyrosine kinase; PI3Kδ, phosphoinositide 3-kinase δ; PLCγ2, phospholipase C-gamma 2; AKT, protein kinase B; PKC, protein kinase C; mTOR, mammalian target of rapamycin.

에 대한 억제제로 ibrutinib은 최근 개발된 B-세포 림프종의 대표적인 경구용 표적 치료제이다. 예후가 매우 안 좋은 것으로 알려진 재발성 또는 불응성 외투세포림프종(mantle cell lymphoma) 환자를 대상으로 ibrutinib 단독 요법을 시행한 임상연구에서 보면 68%의 환자에서 반응이 있었고 21%의 환자에서는 완전관해가 나타났으며 전체의 70%의 환자는 장기적인 무병생존을 보여 주었다[8]. 부작용이 심한 일반적인 세포독성 복합항암화학 요법을 시행해야만 하는 이러한 환자들에게 부작용이 적으면서 효과적이고 복용이 용이한 약제의 출현은 림프종 치료의 일반적인 개념 변화를 일으키게 된 것이다. Ibrutinib은 CLL에서도 그 효과가 입증되었고[9] 현재는 여포성림프종(follicular lymphoma, FL)과 DLBCL 환자를 대상으로 1차 치료제로서 ibrutinib 단독 요법 및 세포독성 항암제와의 병용 요법에 대한 임상연구가 진행되고 있으며 그 결과가 매우 기대되고 있다.

Idelalisib은 BCR 신호전달 체계에 있는 PI3K-δ를 억제하는 또 하나의 고무적인 경구용 표적 치료제이다. Idelalisib은 최근에 진행이 느린 재발성 또는 불응성 B-세포 림프종에서 임상연구가 진행되었는데 부작용이 적으면서 57%의 환자에

서 종양 감소의 반응을 보여 주어 FL 환자에서 단독 요법으로 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받게 되었다[10,11]. 재발성 또는 불응성 CLL 환자에서도 idelalisib의 우월성이 입증되어[12] 확실히 B-세포 림프종에 효과적인 약제로 확인되었고 현재는 다른 약제와의 병용 요법으로 주로 진행이 느린 림프종에 대하여 임상연구가 진행되고 있다.

그 외에 SYK를 억제하는 경구용 제제인 fostamatinib을 비롯하여 다른 질환에서도 사용되는 nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ b) 경로 억제제인 bortezomib, mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제인 everolimus 등을 포함한 병용 요법들이 많이 연구되고 있으며 향후 대부분의 림프종 치료 약제 개발은 신호전달 체계의 단백질 표적들이 이용될 것으로 전망된다.

미세 환경

B-세포 림프종이 발생했을 때 림프종 주변의 현미경적인 미세 환경은 그 종류에 따라 매우 다양한 면역세포와 간질 세포(stromal cell), 혈관생성세포, 세포 외 조직 등이 복잡하게 서로 엉켜 있으며 상호 간의 작용으로 림프종이 성장하

는데 도움을 주게 된다. 따라서 림프종을 둘러싼 미세 환경을 조절하는 것도 림프종 치료의 한 표적이 될 수 있다. 일반적으로 골수종에서 사용되는 lenalidomide라는 경구용 약제는 종양세포를 둘러싼 미세 환경에 존재하는 여러 면역세포들의 사이토카인 균형을 깨뜨리고 혈관 생성을 억제하여 세포사멸을 유도하는 효과가 있다. 림프종 환자에서도 역시 lenalidomide의 투여는 반응이 있었고[13,14] 이러한 사실은 림프종에서도 미세 환경이 림프종 성장에 중요한 역할을 하고 좋은 치료 효과를 얻을 수 있는 표적이라는 근거가 될 수 있다. 현재는 lenalidomide를 포함한 병합 요법에 대한 연구들이 진행되고 있다.

최근에 현저하게 부상하는 미세 환경 관련 림프종 치료 약제는 programmed cell death protein 1 (PD-1)과 programmed death-ligand 1 (PD-L1)과 관련된 것들이다. 종양에 특이적으로 작용하는 활성화된 T-세포 표면에 존재하는 PD-1과 항원 제공세포(antigen presenting cell)나 림프종 세포 표면에 존재하는 PD-L1이 결합하게 되면 활성화된 T-세포는 림프종 세포에 대한 공격을 못하게 되어 림프종 세포가 성장 및 생존을 할 수 있는 환경을 만들어 준다. 그러므로 PD-1이나 PD-L1에 대한 단클론 항체를 만들어 투여하게 되면 PD-1과 PD-L1

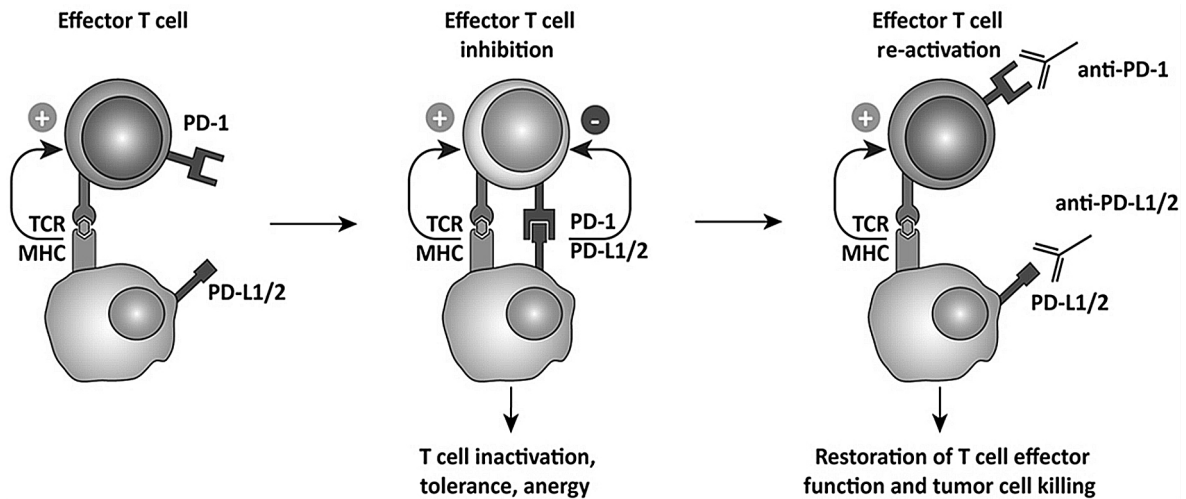


Figure 3. Programmed cell death-1 (PD-1) pathway blockade promotes tumor-specific T cell activation and elimination of tumor cells [15]. The PD-1 pathway operates on two different levels, regulating both T cell activation by dendritic cells (DCs) and the effector function of antigen-specific T cells. PD-1 pathway blockade by monoclonal antibodies directed against PD-1 (or its ligands) promotes T cell activation by shifting the balance of signals delivered by DCs from suppressive to activating. In the tumor microenvironment, tumor-specific T cells recognize tumor cells but are subsequently inactivated by the expression of PD-L1 or PD-L2 on the tumor cell, inducing tolerance and anergy. When rescued by PD-1 pathway blockade, T cells recognize peripheral antigens and, in the absence of PD-1 engagement, they assume full effector function for tumor cell elimination. TCR, T cell receptor; MHC, major histocompatibility complex; PD-L1/2, programmed death-ligand 1/2.

의 결합을 억제하게 되고 활성화된 T-세포는 자유롭게 림프종 세포를 공격할 수 있어 치료 효과를 얻을 수 있다는 것이다(Fig. 3) [15].

Pidilizumab은 림프종 치료제로 개발된 PD-1에 결합하여 억제하는 단클론 항체이다. Pidilizumab은 FL과 DLBCL 환자를 대상으로 하는 임상연구에서 좋은 결과를 보여 주고 있어[16,17] 이를 시작으로 현재 PD-1과 연관된 미세 환경에 대한 표적 치료제들의 연구 개발이 활발히 진행되고 있다.

결 론

최근의 B-세포 림프종의 치료는 bendamustine과 같은 새로 등장한 세포독성 항암제를 이용한 전략을 유지하면서 새로 개발되어 출시되고 또한 연구되고 있는 표적 치료제들을 기존 치료에 병합하는 식으로 전개되고 있다. 최근 개발된 표적 치료제는 기존 것을 개량하거나 새로운 세포 표면 단백질에 대한 단클론 항체, 세포 내 신호전달 체계 억제제, 미세 환경을 조절하는 약제들이 주를 이루고 있으며 림프종 치료제로서 다양한 경우용 치료제의 출현은 괄목할 만한 부분이다.

향후 림프종 치료는 이전의 세포독성 치료제에서보다 부작용이 적고 효과적인 경우용 표적 치료제로의 전환이 기대되고 있으며 현재에도 일부 림프종에서는 현실화되고 있다.

중심 단어: 치료; B세포 림프종; 림프종

REFERENCES

1. Yoon SO, Suh C, Lee DH, et al. Distribution of lymphoid neoplasms in the Republic of Korea: analysis of 5318 cases according to the World Health Organization classification. *Am J Hematol* 2010;85:760-764.
2. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116:2040-2045.
3. Goede V, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370:1101-1110.
4. Hill BT, Tubbs Do RR, Smith MR. Complete remission of CD30 positive diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) in a patient with post-transplant lymphoproliferative disorder

- (PTLD) and end-stage renal disease treated with single agent brentuximab vedotin. *Leuk Lymphoma* 2014.
5. Jacobsen ED, Sharman JP, Oki Y, et al. Brentuximab vedotin demonstrates objective responses in a phase 2 study of relapsed/refractory DLBCL with variable CD30 expression. *Blood* 2015.
6. Gauld SB, Dal Porto JM, Cambier JC. B cell antigen receptor signaling: roles in cell development and disease. *Science* 2002;296:1641-1642.
7. Roschewski M, Dunleavy K, Wilson WH. Diffuse large B cell lymphoma: molecular targeted therapy. *Int J Hematol* 2012;96:552-561.
8. Wang ML, Rule S, Martin P, et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013;369:507-516.
9. O'Brien S, Furman RR, Coutre SE, et al. Ibrutinib as initial therapy for elderly patients with chronic lymphocytic leukaemia or small lymphocytic lymphoma: an open-label, multicentre, phase 1b/2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:48-58.
10. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3K δ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
11. Miller BW, Przepiorka D, de Claro RA, et al. FDA approval: idelalisib monotherapy for the treatment of patients with follicular lymphoma and small lymphocytic lymphoma. *Clin Cancer Res* 2015.
12. Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014;370:997-1007.
13. Witzig TE, Vose JM, Zinzani PL, et al. An international phase II trial of single-agent lenalidomide for relapsed or refractory aggressive B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2011;22:1622-1627.
14. Witzig TE, Wiernik PH, Moore T, et al. Lenalidomide oral monotherapy produces durable responses in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:5404-5409.
15. Vasaturo A, Di Blasio S, Peeters DG, et al. Clinical implications of co-inhibitory molecule expression in the tumor microenvironment for DC vaccination: a game of stop and go. *Front Immunol* 2013;4:417.
16. Armand P, Nagler A, Weller EA, et al. Disabling immune tolerance by programmed death-1 blockade with pidilizumab after autologous hematopoietic stem-cell transplantation for diffuse large B-cell lymphoma: results of an international phase II trial. *J Clin Oncol* 2013;31:4199-4206.
17. Westin JR, Chu F, Zhang M, et al. Safety and activity of PD1 blockade by pidilizumab in combination with rituximab in patients with relapsed follicular lymphoma: a single group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:69-77.