



What's new?

광범위큰B세포림프종에 대한 키메릭항원수용체T세포 (Chimeric Antigen Receptor T-cells) 치료

울산대학교 의과대학 서울아산병원 종양내과

채희정 · 윤덕현

Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for Diffuse Large B-Cell Lymphoma

Heejung Chae and Dok Hyun Yoon

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

CD19 chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, a genetically engineered cell therapy, showed unprecedented efficacy in the treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. Two agents, axicabtagene ciloleucel and tisagenlecleucel, were approved by the Food and Drug Administration in 2017. However, CAR-T therapy is a treatment with complex logistics and high costs, as well as inherent adverse events, including cytokine-release syndrome and neurotoxicity. In addition, predictive biomarkers for efficacy and toxicity are lacking. Industry-academy cooperation is urgently required to develop CAR-T therapy that is effective, safe, and affordable for patients in Korea. (Korean J Med 2019;94:152-158)

Keywords: B-cell non-Hodgkin lymphoma; Lymphoma, Large B-cell, Diffuse; Chimeric antigen receptor T-cell; CAR-T and immunotherapy

서 론

림프종은 혈액암 중 발생빈도가 가장 높은 질환으로 2018년 기준 국내에서 약 5천 명의 신환이 발생한 것으로 추정된다 [1]. 이 중 광범위큰B세포림프종은 전체 비호지킨 림프종의 약 40%를 차지하는 가장 흔한 아형이다[2]. 1차 표준 치료인 Rituximab 병용 항암화학요법(R-CHOP)을 통하여 80-90%의

환자가 부분 관해 이상의 반응을 획득하지만, 나머지 10-15%의 환자는 1차 치료에 불응성이며 20-35% 정도는 관해 후 재발을 경험한다[3]. 재발 또는 불응성 환자의 절반 정도가 구제항암화학요법에 반응하며, 이 중 젊고 전신 상태가 양호한 환자는 고용량 항암화학요법 및 자가조혈모세포이식을 통하여 완치를 기대할 수 있다. 그러나 이들 중 약 30-40% 정도만 장기 생존하게 된다[4]. 자가조혈모세포이식을 시행할 수

Received: 2019. 2. 12

Revised: 2019. 2. 25

Accepted: 2019. 2. 25

Correspondence to Dok Hyun Yoon, M.D., Ph.D.

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-5940, Fax: +82-2-3010-6961, E-mail: dhyoon@amc.seoul.kr

Copyright © 2019 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.

없거나 자가조혈모세포이식술 시행 후 재발 또는 진행한 경우 예후는 매우 불량한데, 최근 시행된 다기관 후향 연구 (SCHOLAR-1)에 따르면 구제항암화학요법에 대한 반응률은 26%, 중간 생존 기간은 6.3개월이었다[5]. 반응을 보인 환자 중 일부에서 동종조혈모세포이식 치료를 고려할 수 있으나 공여자 여부, 전신 상태, 이식편대숙주반응 관련 이환율 및 치료 관련 사망률 등을 종합적으로 고려하여야 한다.

키메릭항원수용체T세포(chimeric antigen receptor T-cells, CAR-T)는 유전공학을 이용한 일종의 차용세포 면역 치료 (adoptive cellular immunotherapy)법이다. 키메릭항원수용체는 1) 항원을 인지하는 single chain variable fragment (scFv), 2) 연결 부위(hinge), 3) 막영역(transmembrane domain), 4) 이차신호전달 부위(costimulatory domain), 5) T세포 수용체의 CD3 zeta 사슬로 구성된다. 일반적으로 레트로바이러스 또는 렌티바이러스를 이용하여 환자 T세포에 형질을 도입한

뒤(Fig. 1) 배양하여 환자에게 투여한다. CAR-T의 scFv 부위와 표적 항원이 결합하게 되면 세포내 CD3 zeta 사슬(1차 신호) 및 2차 신호전달 부위가 활성화되어 T세포 자극, 활성화, 증식을 유도함으로써 표적 세포를 사멸시킨다. CAR-T 치료는 기존 T세포 수용체와 달리 키메릭수용체의 면역글로불린의 항원인지 부위를 통하여 표적 항원을 인지하므로 human leukocyte antigen (HLA) 제한을 받지 않게 된다.

본 론

CAR- T 개발 역사

B세포에서 발견되는 CD19를 표적으로 하는 두 가지 CAR-T 치료제(axicabtagene ciloleucel 및 tisagenlecleucel)가 2017년 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)에서 허가받았다. CAR-T 치료는 1989년 이스라엘 Eshahar

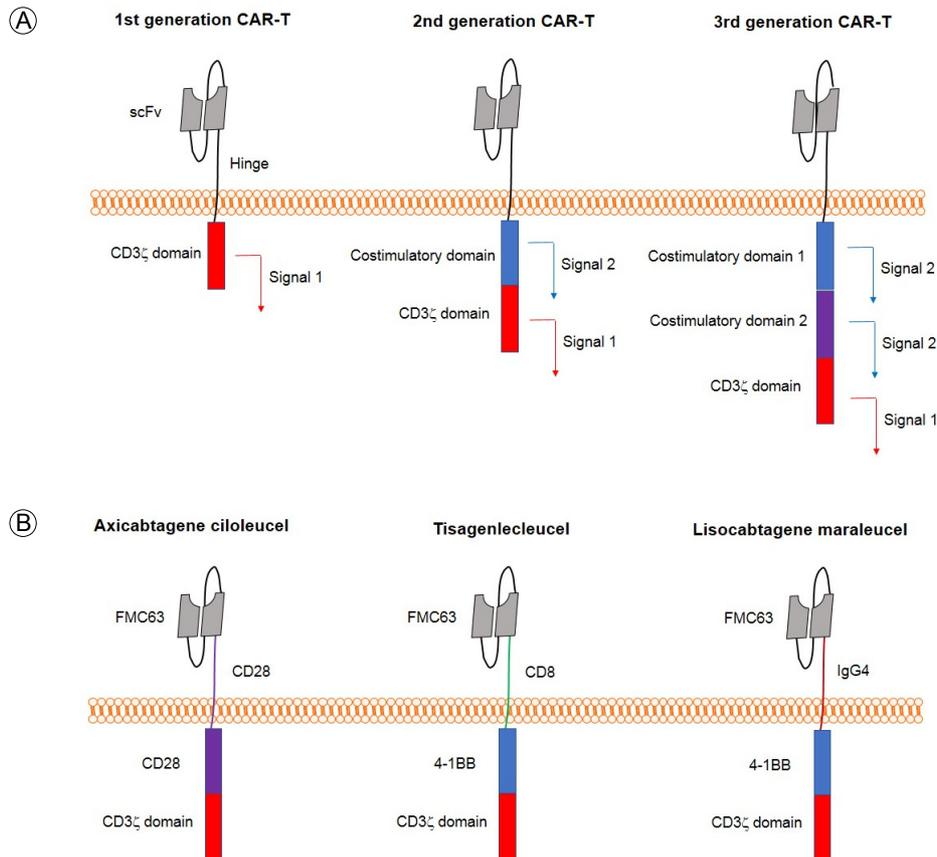


Figure 1. (A) Basic structure of three generations of chimeric antigen receptor T-cells. (B) Structure of axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel, and lisocabtagene maraleucel. CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell; scFv, single-chain variable fragment.

박사가 최초로 고안하여 제안하였으며 당시 T-body로 명명하였다[6]. 다만 당시에는 현재와 같이 단일사슬구조가 아닌 면역글로불린 중쇄(V_H) 및 경쇄(V_L)의 항원결합 부위를 각각 T세포 수용체의 alpha 사슬(C_α) 및 beta 사슬(C_β)의 불변 부위(constant domain)와 결합한 형태로 고안하였으며 따라서 네 가지 벡터(2 × 2)를 제작하여 V_HC_α 및 V_LC_β 또는 V_HC_β 및 V_LC_α 조합으로 두 개의 벡터를 동시에 형질전환하여 발현시켰다. 이후 V_H와 V_L을 링커로 연결하여 현재와 같은 단일사

슬 키메라수용체가 개발되어 구조가 단순화되고 효율을 증대할 수 있게 되었다[7]. 또한 T세포를 자극하는데 있어 T세포 수용체를 통한 1차 자극뿐만이 아니라 2차 신호(co-stimulation) 역시 중요함이 밝혀졌다. CD28 또는 4-1BB와 같은 2차 신호 부위를 CAR-T에 도입하려는 시도가 성공하면서 현재 사용되는 CAR-T의 형태를 갖추게 되었다[8-10]. 2차 신호 부위가 포함되지 않은 CAR-T를 1세대, 하나의 2차 신호 부위가 포함된 CAR-T를 2세대, 두 가지 2차 신호 부위를 포함하

Table 1. Summary of the data from pivotal trials of CD19 CAR-T

Study	ZUMA-1	JULIET	TRANSCEND-NHL-001
Sponsor	Kite pharma	Novartis	Juno therapeutics
CAR-T	Axicabtagene ciloleucel	Tisagenlecleucel	Lisocabtagene maraleucel
Structure	FMC63/CD28/CD3zeta	FMC63/4-1BB/CD3zeta	FMC63/4-1BB /CD3zeta
Vector	Retrovirus	Lentivirus	Lentivirus
CD4:CD8	Not specified	Not specified	1:1
No. of enrolled patients	119	165	134
No. of treated patients	108	111	114
No. of assessable patients	101	93	73 ^a
Time to infusion, median	Not reported	54 days (30-92 days)	Not reported
Bridging chemotherapy	0%	92%	Not reported
Lymphodepletion	Flu 30 mg/m ² + Cy 500 mg/m ² for 3 days	Flu 25 mg/m ² + Cy 250 mg/m ² for 3 days or Bendamustine 90 mg/m ² for 2 days	Flu 30 mg/m ² + Cy 300 mg/m ² for 3 days
Dose of cells	2.0 × 10 ⁶ cells/kg	Median 3.0 × 10 ⁸ cells	5.0 × 10 ⁷ cells (DL1) or 1.0 × 10 ⁸ cells (DL2)
Disease subtypes	DLBCL, PMBL, tFL	DLBCL, tFL	DLBCL, tFL, FLG3B
OR rates	83%	52%	80%
CR rates	58%	40%	59% ^a
PFS, median	5.9 months	Around 3 months (ITT) ^b	Not reported
Duration of response	11.1 months	Not reached	Not reached
OS, median	Not reached	8.3 months (ITT) 12.0 months (PP)	12 months
CRS ≥ grade 3	13%	22%	3% ^a
Neurotoxicity ≥ grade 3	28%	12%	15% ^a
Tocilizumab use	43%	15%	7%
Steroid use	27%	Not reported	10%

CAR-T, chimeric antigen receptor T-cell; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; PMBL, primary mediastinal B-cell lymphoma; tFL, transformed follicular lymphoma; FLG3B, follicular lymphoma grade 3B; OR, overall response; CR, complete response; PFS, progression-free survival; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; PP, per protocol; CRS, cytokine-release syndrome.

^aCore cohort: diffuse large B-cell lymphoma (n=53) and transformed follicular lymphoma (n=27).

^bEstimated from Kaplan-Meier curve.

는 CAR-T를 3세대로 분류하고 있다(Fig. 1). CAIX, folate receptor 또는 Her2/neu를 표적으로 하는 CAR-T 치료제에 대한 임상연구가 신장암, 난소암, 대장암 등을 대상으로 먼저 시행되었으나 효과가 미미하거나 on-target 자가 독성이 문제가 되었다[11]. 반면 CD19는 B세포에 특이적으로 표현되며 다양한 B세포 악성 질환에 발현되어 CAR-T 치료제가 적극적으로 개발되었다. 2010년도에 미국 National Cancer Institute (NCI)의 Dr. Kochenderfer 그룹에서 axicabtagene ciloleucel의 모체가 되는 CD28을 2차 신호전달 부위로 하는 CD19 CAR-T를 소포림프종 환자에게 투여하여 관해를 성공적으로 유도한 사례를 최초로 보고하였다[12]. 이후 2011년 펜실베이니아대학 그룹에서 tisagenlecleucel의 모체가 되는 4-1BB를 2차 신호전달 부위로 갖는 CD19 CAR-T를 개발하여 치료 불응성 만성 림프구성 백혈병 환자를 성공적으로 치료한 사례를 보고하였다[13]. 이후 CD19 양성인 급성 림프구백혈병, 만성 림프구백혈병, 또는 B세포 비호지킨 림프종을 대상 질환으로 한 다수의 연구자 주도 임상연구가 성공적으로 시행되었다[14-16].

키메라항원수용체 생산 및 전달

우선 환자의 말초혈액단핵구(peripheral blood mononuclear cells, PBMC)를 백혈구성분채집술을 시행하여 분리한다. PBMC는 냉장 또는 냉동되어 의약품제조관리기준(Good Manufacturing Practice [GMP])을 만족하는 CAR-T 생산시설로 이송된다. PBMC로부터 T세포를 분리하고, 형질도입 효율을 증대시키기 위하여 먼저 T세포를 활성화한 뒤 키메라항원수용체(CAR) 벡터를 형질도입한다. 이를 위하여 일반적으로 레트로바이러스 또는 렌티바이러스 벡터가 사용되지만 전위유전단위(transposon)를 이용하는 방법도 개발 중이다. 레트로바이러스 또는 렌티바이러스를 이용할 경우 형질 전환된 T세포 내 유전체에 CAR 유전자가 삽입되어 CAR 단백질을 발현하게 된다. 이후 CAR-T를 배양하고 정도관리 과정을 거쳐 냉동하여 치료기관으로 배송된다. 생산 기간은 약 10-21일 정도가 소요된다. 대개의 경우 환자는 CAR-T 기능 및 사이토카인 분비를 억제하는 조절 T세포(regulatory T-cells) 등을 제거하기 위한 목적으로 fludarabine 및 cyclophosphamide 근간의 항암전처치(lymphodepleting chemotherapy)를 먼저 시행한다. CAR-T 투여는 종류에 따라 입원 또는 외래에서 이루어진다.

키메라항원수용체 효능

현재 tisagenlecleucel (CTL019)은 최소 두 가지 이상의 이

전 치료에 실패한 소아 급성 림프구백혈병 및 재발성 또는 불응성 광범위큰B세포림프종에 대하여, axicabtagene ciloleucel (KTE-C19)은 재발성 또는 불응성 광범위큰B세포림프종에 대하여 FDA에서 허가되었다. Lisocabtagene margetumab은 현재 승인을 위한 연구가 진행 중이다. 각 치료제에 대한 허가 임상연구는 단일군 연구로 진행되었으며 그 결과를 아래에 요약하고자 한다. 다만 각 연구별 치료군 특성에 차이가 있어 연구 결과를 비교 분석하는 데에는 주의가 필요하다(Table 1, Fig. 1B).

Axicabtagene ciloleucel (KTE-CD19)

B세포림프종 치료제로서 최초로 미국 FDA 승인을 받은 CAR-T 치료제인 axicabtagene ciloleucel은 미국 NCI에서 개발한 CAR-T를 근간으로 개발되었고 CD28을 2차 신호 부위로 사용한다. Pivotal trial인 ZUMA-1은 미국과 이스라엘의 22개 연구기관이 참여한 단일군, 다기관 2상 임상연구이다[17,18]. 재발성 광범위큰B세포림프종, 일차종격동B세포림프종, 전환된 소포림프종 환자를 대상으로 총 119명이 등록되었고 이 중 108명이 axicabtagene ciloleucel을 투여받았다. 반응 평가가 이루어진 101명에서 전체 반응률 83%, 완전 반응률 58%를 보였다. 중앙 추적 관찰 기간 27.1개월 중, 중앙 반응 유지 기간 11.1개월, 중앙 무진행 생존 기간은 5.9개월이었으며 중앙 생존 기간은 도달되지 않았다.

Tisagenlecleucel (CTL019)

Tisagenlecleucel은 펜실베이니아대학에서 개발된 CAR-T를 모체로 개발되었고, axicabtagene ciloleucel과 달리 4-1BB를 이차신호 부위로 사용한다. Pivotal trial인 JULIET 연구는 미국, 호주, 캐나다, 유럽, 일본 등 10개국 27개 기관이 참여한 국제임상연구로 의미가 있다[19,20]. 총 165명이 등록되었으며 이 중 111명에게 tisagenlecleucel이 투여되었고 이 중 93명에서 반응 평가가 이루어졌다. 등록 시점부터 첫 투약일까지의 중앙 기간은 54일이었다. ZUMA-1과 달리 일차종격동B세포림프종은 등록에서 제외되었다. 전체 반응률은 52%, 완전 반응률은 40%였다. 중앙 반응 유지 기간은 도달되지 않았으나 12개월 반응 유지율이 65%였으며 완전 반응을 얻은 환자는 전체의 79%였다. 이 중 3개월간 반응이 유지되는 경우 1년 무진행 생존율이 83%였다. Tisagenlecleucel을 투여받은 환자의 중앙 생존 기간은 12개월이었으며 연구에 등록된 전체 165명을 대상으로 분석하면 8.3개월이었다.

Lisocabtagene maraleucl (JCAR017)

*Lisocabtagene maraleucl*은 Fred-Hitchinson 암센터에서 개발한 CAR-T를 모체로 개발되었고, 4-1BB를 2차 신호 부위로 사용한다. 다른 CAR-T와 달리 CD4 T세포와 CD8 T세포의 비율을 1:1로 맞춘 점이 특징이다. TRANSCEND-NHL-001 연구에 전체 134명의 환자가 등록되었고, 이 중 광범위큰B세포림프종, 고등급B세포림프종, 전환된 소포림프종만을 포함하는 핵심코호트 73명을 대상으로 분석하였을 때 전체 반응률 80%, 완전 반응률 59%였다. 6개월 추적 관찰 기간 중 41%의 환자가 무진행 생존하였다[21].

세 가지 CAR-T 모두 소집단분석시 예후가 불량한 것으로 알려진 double hit lymphoma 및 double expressor lymphoma 등에서도 좋은 치료 효과를 보였다. 이를 종합하면 효과적인 치료 옵션이 없는 불량한 예후의 환자군에서 CD19 CAR-T는 약 50-80% 정도의 반응률을 보이며 일부 환자에서 완치를 기대할 수 있을 것으로 보인다.

키메릭항원수용체 치료 관련 독성

그러나 CAR-T 치료는 유전자조작을 통하여 T세포 활성을 유도하는 치료로 고유한 독성을 동반할 수 있다. 이 중 사이토카인분비증후군(cytokine release syndrome, CRS)과 신경독성이 임상적으로 매우 중요하다. CRS는 CAR-T의 활성화 및 증식과 함께 염증성 사이토카인의 분비가 증가하면서 발열, 피로감, 쇼크 및 모세혈관 유출증후군(capillary leak syndrome), 호흡곤란, 말초기관손상 등이 초래되는 것으로 적절하게 조치되지 않을 경우 치명적일 수 있는 중대한 부작용이다. ZUMA-1 연구에서는 전체 환자 중 93%에서 CRS를 경험하였는데, 13%는 3도 이상으로 보고되었고, 2명의 환자는 각각 CRS 관련 적혈구포식성 림프조직구성세포증(hemophagocytic lymphohistiocytosis) 및 심정지로 사망하였다[17,18]. 그러나 대부분의 경우 IL-6 수용체 억제제인 tocilizumab과 스테로이드를 이용하여 적절한 치료가 이루어졌다. Axicabtagene ciloleucl의 경우 투여 약 2일 후에 CRS가 발생하여 8일 정도 지속되었다. 반면 tisagenlecleucl 및 lisocabtagene maraleucl의 경우 약 3일, 5일째에 발생하였다. Tisagenlecleucl의 경우 22-23%에서 3도 이상의 CRS가 발생하였는데, 부작용 평가에 있어 펜실베이니아대학 자체 기준을 사용하였기 때문에 단순 비교에는 한계가 있다. 그러나 tocilizumab의 사용은 15%로 ZUMA-1의 43% 사용에 비하여 적었다. Lisocabtagene maraleucl의 경우 3도 이상의 CRS 발생이 3% 정도밖에 되지 않

았고 tocilizumab 사용에도 7%에 그쳐 상대적으로 CRS의 발생률이 낮은 것으로 보인다. 등록 환자군에 차이가 있는 연구 간의 비교는 해석에 주의를 요하나, CD28 2차 신호 부위를 포함한 CAR-T의 경우 초기 증식이 더욱 활발하여 CRS의 발생률이 더 높은 것으로 보인다.

신경독성의 경우 병태생리가 아직 정확히 알려져 있지 않다. 다만 혈액뇌장벽을 통과한 T세포, 단핵구 등에 의하여 분비된 염증성 사이토카인이 관여하는 것으로 추정되고 있다. 환자는 혼돈, 떨림 등 가벼운 증상부터 실어증, 간질 발작, 의식소실 및 혼수 등 다양한 증상을 보일 수 있고 CRS와 달리 tocilizumab의 효과는 제한적이며 스테로이드가 주된 치료 요법이다. CRS는 비교적 치료 초기에 발생하는 반면, 신경독성은 CAR-T 치료 후 상당 기간이 지난 후에도 발생이 가능한 것으로 알려져 있다. ZUMA-1 연구에서는 3도 이상의 신경독성이 28%에서 발생하였고 약 5일 후에 발생하여 17일간 지속되었다. JULIET 연구에서는 3도 이상의 신경독성이 12%, TRANSCEND-NHL-001 연구 대상자 중 광범위큰B세포림프종 및 전환된 소포림프종만을 대상으로 한 핵심 코호트에서 15%에서 발생하였다.

이외에도 정상 B세포에도 CD19 발현이 있어 CAR-T에 의하여 제거되므로 B세포 무형성 기간이 발생한다. 따라서 임상적으로 필요시 면역글로불린의 보충이 필요할 수 있다. 아울러 저호중구증 및 혈소판감소증도 수개월까지 지속될 수 있어 치료 후 면밀한 추적 관찰이 필요하다.

한계 및 전망

ZUMA-1 연구의 경우 111명의 등록 환자 중 9%인 10명의 환자가 CAR-T 치료를 받지 못하였다. 이 중 1%는 CAR-T 생산 실패, 6%는 유해사례(adverse events) 때문이었다. JULIET 연구의 경우 등록된 환자 중 31%의 환자가 CAR-T 치료를 받지 못하였고 7%는 생산 실패, 24%는 투여 전 사망 16명을 포함한 환자 상태와 연관된 문제였다. TRANSCEND-NHL-001 연구의 경우에도 15%가 투여받지 못하였는데 1%의 생산 실패, 10%의 유해사례 등의 사유였다. Axicabtagene ciloleucl은 ZUMA-1 연구에서 백혈구성분채집술에서 생산까지 약 17일이 소요되었으며 tisagenlecleucl은 JULIET 연구에서 생산 기간이 명시되지는 않았으나 연구 등록일로부터 주입까지 약 54일(30-92일)이 소요되었다. 이런 측면을 고려하여 JULIET 연구 및 TRANSCEND-NHL-001 연구에서는 CAR-T 투여 전 가교 치료를 허용하였고 JULIET 연구의 경우 92%

에서 다양한 가교 치료가 시행되었다[19]. Axicabtagene ciloleucel의 임상연구 외 실사용예를 분석한 후향 연구에서도 7%의 환자가 백혈구성분채집술후 투여 전 질병 진행 또는 감염증 등으로 사망하였다[22]. 즉, 생산 및 전처치 기간 중 적지 않은 환자가 사망하여 CAR-T 치료에 적절한 환자군 선정 및 생산 기간 중 환자 상태 유지가 중요한 과제가 될 것으로 보인다.

또한 앞서 언급한 바와 같이 CRS 및 신경독성에 대한 적절한 대처가 매우 중요하다. 상당수의 환자에서 승압제 및 인공호흡기의 사용이 필요하므로 혈액종양 의사뿐 아니라 중환자실과의 협력, 신경독성의 평가 및 조치를 위하여 신경과 전문의와의 긴밀한 협력이 필요하다. 즉, CAR-T 치료를 시행하는 경우 기민하고 적절한 대처를 위하여 다학제팀의 구성이 필요할 것으로 보인다.

치료에 대한 접근성을 제고하기 위한 치료의 경제성 평가도 필요하다. 현재 미국의 사례를 보면 각 치료제 자체의 고비용에 더불어 약물 투여 및 부작용 발생시 후속 조치에 필요한 의료비를 포함하면 천문학적 비용이 소요되어 의료기관과 의료보험사 모두에게 이슈가 되고 있다.

앞의 연구들에서 약 30-40% 정도의 환자가 장기적 치료 효과를 보이는 것은 매우 고무적인 성과이기는 하나, 여전히 60-70%의 환자들은 반응이 없거나 재발을 경험하게 된다. 이에 대한 원인으로 CD19 항원 손실, PD-L1/PD-1 축 등 면역미세 환경 요인, CAR-T의 림프종 침투(trafficking) 부재 등이 거론되고 있다[23]. 이를 극복하기 위하여 PD-1 억제제 또는 ibrutinib 등과 병용하는 시도 및 CD19 이외의 표적 즉, CD20, CD22, CD79B에 대한 CAR-T 개발 등이 이루어지고 있다[24-26].

결 론

CD19를 표적으로 하는 CAR-T 치료는 2010년 최초 사례보고 이후 다수의 단일기관 2상 임상연구를 거쳐 다기관 허가 임상연구를 시행하여 2017년 2개의 치료가 FDA 허가를 받았다. 미국에서는 임상연구의 단계를 벗어나 표준 치료의 영역으로 자리잡기 시작하였다. 최근 실사용예를 정리한 다기관 후향 연구의 결과를 보면 허가 임상연구와 유사한 치료 결과를 보이고 있다. 자가조혈모세포이식 후 재발 또는 진행한 환자와 자가조혈모세포이식의 대상이 되지 않는 환자의 3차 이상의 치료 상황, 즉 기존 요법으로는 치료가 매우 어려운 환자군에서 현재로서는 유일하게 완치를 기대해 볼 수 있는

치료법이다. 현재 위에 언급된 3개 치료제에 대하여 CAR-T와 표준 2차 치료 및 자가조혈모세포이식의 효과를 비교하는 3상 연구가 계획 또는 진행 중에 있다(NCT03391466, NCT03483103, NCT03570892). CAR-T는 매우 획기적인 치료법이지만 치료 효과의 개선 및 효과, 부작용을 예측할 수 있는 바이오마커의 발굴이 필요하다. 국내 역시 CAR-T 치료의 도입이 매우 시급하며 복잡한 치료 절차와 비용 및 접근성 제고를 위한 국내의 산학협력이 매우 절실하다.

중심 단어: 비호지킨 B세포 림프종; 광범위큰B세포림프종; 키메릭항원수용체T세포; 면역치료

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2018. *Cancer Res Treat* 2018;50:317-323.
2. Kim JM, Ko YH, Lee SS, et al. WHO classification of malignant lymphomas in Korea: report of the third nationwide study. *Korean J Pathol* 2011;45:254-260.
3. Sehn LH, Gascoyne RD. Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. *Blood* 2015;125:22-32.
4. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010;28:4184-4190.
5. Crump M, Neelapu SS, Farooq U, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood* 2017;130:1800-1808.
6. Gross G, Waks T, Eshhar Z. Expression of immunoglobulin-T-cell receptor chimeric molecules as functional receptors with antibody-type specificity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86:10024-10028.
7. Eshhar Z, Waks T, Gross G, Schindler DG. Specific activation and targeting of cytotoxic lymphocytes through chimeric single chains consisting of antibody-binding domains and the gamma or zeta subunits of the immunoglobulin and T-cell receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993;90:720-724.
8. Finney HM, Lawson AD, Bebbington CR, Weir AN. Chimeric receptors providing both primary and costimulatory signaling in T cells from a single gene product. *J Immunol* 1998;161:2791-2797.
9. Brentjens RJ, Latouche JB, Santos E, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat Med* 2003;9:279-286.

10. Maher J, Brentjens RJ, Gunset G, Riviere I, Sadelain M. Human T-lymphocyte cytotoxicity and proliferation directed by a single chimeric TCRzeta /CD28 receptor. *Nat Biotechnol* 2002;20:70-75.
11. Eshhar Z, Waks T, Gross G. The emergence of T-bodies/CAR T cells. *Cancer J* 2014;20:123-126.
12. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood* 2010;116:4099-4102.
13. Porter DL, Levine BL, Kalos M, Bagg A, June CH. Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2011;365:725-733.
14. Davila ML, Riviere I, Wang X, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med* 2014;6:224ra225.
15. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4+:CD8+ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest* 2016;126:2123-2138.
16. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8+ and CD4+ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med* 2016;8:355ra116.
17. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al. Axicabtagene ciloleucel CAR T-cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:2531-2544.
18. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.
19. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.
20. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med* 2017;377:2545-2554.
21. Abramson JS, Gordon LI, Palomba ML, et al. Updated safety and long term clinical outcomes in TRANSCEND NHL 001, pivotal trial of lisocabtagene maraleucel (JCAR017) in R/R aggressive NHL. *J Clin Oncol* 2018;36:7505.
22. Nastoupil LJ, Jain MD, Spiegel JY, et al. Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: real world experience. *Blood* 2018;132:91.
23. Jacobson CA, Hunter B, Armand P, et al. Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. *Blood* 2018;132:92.
24. Yoon DH, Osborn MJ, Tolar J, Kim CJ. Incorporation of immune checkpoint blockade into chimeric antigen receptor T cells (CAR-Ts): combination or built-in CAR-T. *Int J Mol Sci* 2018;19:E340.
25. Fry TJ, Shah NN, Orentas RJ, et al. CD22-targeted CAR T cells induce remission in B-ALL that is naive or resistant to CD19-targeted CAR immunotherapy. *Nat Med* 2018;24:20-28.
26. Chu F, Weng J, Kuang SQ, et al. Targeting CAR T resistance due to CD19 loss with CD79b-specific CAR T cells in B-cell malignancies. *Blood* 2018;132:1662.