



소포림프종의 진단 및 치료의 최신 동향

전남대학교 의과대학 화순전남대학교병원 혈액내과

송가영 · 양덕환

Recent Updates on Diagnosis and Treatment of Follicular Lymphoma

Ga-Young Song and Deok-Hwan Yang

Department of Hematology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, Hwasun, Korea

Follicular lymphoma (FL) is the third most common subtype of non-Hodgkin lymphoma in Korea. Patients with FL generally present with asymptomatic lymphadenopathy, which may wax and wane for years and have indolent disease course. Most patients with FL have advanced-stage disease at diagnosis and less than 20% of patients with FL have stage I/II disease. Radiation therapy is generally accepted with the treatment of choice for limited-stage FL and results in 60-80% of 10-year overall survival rates. Patients with advanced-stage FL do not require an immediate treatment unless they have symptomatic disease, compromised end organ function, B symptoms, or cytopenia. The initial treatment of advanced-stage FL recommends rituximab-containing immunochemotherapy followed by 2 years of maintenance with rituximab, or bendamustine plus rituximab is a preferred choice because of superior progression-free survival with less toxicity than other rituximab-containing immunochemotherapy. For patients with relapsed or refractory FL, there are many options ranging from anti-CD20 monoclonal antibody alone to a combination with lenalidomide and chemotherapy or autologous stem cell transplantation. In addition, the novel approaches for relapsed or refractory FL have been applied with phosphoinositide 3-kinase inhibitor, Bruton's tyrosine kinase inhibitor, enhancer of zeste homolog 2 inhibitor, anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy and bispecific antibodies. (Korean J Med 2023;98:231-240)

Keywords: Lymphoma, follicular; Immunotherapy; Prognosis

Received: 2023. 9. 12

Revised: 2023. 9. 22

Accepted: 2023. 9. 26

Correspondence to Deok-Hwan Yang, M.D., Ph.D.

Department of Hematology, Chonnam National University Hwasun Hospital, Chonnam National University Medical School, 322 Seoyang-ro, Hwasun-eup, Hwasun 58128, Korea

Tel: +82-61-376-7636, Fax: +82-61-379-7628, E-mail: drydh1685@hotmail.com

Copyright © 2023 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.

서 론

질환의 개요 및 임상 양상

세계적으로 소포림프종(follicular lymphoma)은 비호지킨 림프종 중 약 20%를 차지하며 두 번째로 흔한 아형에 해당하지만[1,2] 아시아에서는 비교적 희귀한 편에 속한다. 하지만 최근 그 발생률이 증가하고 있으며, 한국에서는 2008년부터 2017년까지 4.28%에서 9.35%까지 증가하였다[3,4]. 절대적인 진단 특징은 아니지만, 85-90%의 환자에서 t(14:18)염색체 전위가 나타나며, B세포림프종 2 (B cell lymphoma 2, BCL2) 유전자가 면역글로블린 중쇄 프로모터 주변에 위치하게 된다[5,6]. 하지만 t(14:18) 전위는 정상인 또는 광범위큰B세포림프종 환자의 B세포에서도 발견될 수 있기 때문에, 소포림프종의 발생에는 여러 유전자 변이가 관여하는 것으로 보인다. 소포림프종 환자는 보통 증상이 없고, 림프절종대는 수년간 호전과 악화를 반복할 수 있다. 약 70% 이상의 환자에서 진단 시 골수 침범이 나타나는 반면, 타 장기 침범은 드물다. 또한 B-증상 또는 혈청 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 상승을 나타내는 환자는 20% 미만으로 드물다. 2017년 World Health Organization (WHO) 질병 분류에서는 임상병리학적, 유전적 특성에 따라 전형적인 소포림프종 이외의 드문 아형을 구분하였다[2]. 소아유형 소포림프종 (pediatric-type follicular lymphoma)은 특징적으로 BCL2 재배열이 없으며, 대부분 국소 병기이고, 증식 지수가 높은 중앙성 B세포로 이루어져 있다. 이름과는 다르게 소아유형 소포림프종은 성인에서도 발병할 수 있으며, 가장 빈번하게 발견되는 유전자 변이는 *TNFRSF14*, *MAP2K1*, *IRF8* 유전자 변이다[7]. 십이지장유형 소포림프종(duodenal-type follicular lymphoma)은 주로 십이지장 제2부위를 침범하며 매우 좋은 예후를 보이고 질환이 급격하게 진행되는 경우는 드물다[8]. 마지막으로 원발성 피부여포중심림프종(primary cutaneous follicle central lymphoma)은 원발성 피부B세포림프종의 약 50%를 차지하며, 주로 중년의 성인에게 나타난다. 10-40%에서 BCL2 재배열이 나타나는 것으로 보고되며, 예후는 매우 좋은 편으로 5년 생존율이 95% 이상으로 알려져 있다[9].

소포림프종의 중앙세포는 중심세포(centrocyte)와 중심모세포(centroblast)로 이루어져 있다. 중심모세포의 수가 증가함에 따라 소포림프종의 악성도도 증가한다. 소포림프종은 중심모세포 수를 고려한 WHO의 등급 분류에 따라 1-3등급

으로 나뉜다. 제3b등급 소포림프종은 임상적 및 생물학적으로 광범위큰B세포림프종과 유사하며 치료도 광범위큰B세포림프종에 준하여 시행한다. 소포림프종 환자의 10-70%에서는 광범위큰B세포림프종으로의 형질 전환이 발생한다. 따라서 림프절종대가 빠르게 진행하거나 골수 이외의 장기 침범이 발생하는 경우, B-증상, 고칼슘혈증, 높은 혈청 LDH 수치, 초기 치료에 불응하는 경우 소포림프종의 형질 전환을 의심해야 한다[10,11].

본 론

소포림프종의 병기 설정 및 예후 평가

소포림프종의 치료는 병기에 따라 크게 달라지므로 진단 시 병기 평가가 중요하다. 진단 시 필요한 검사로는 골수 흡인 및 생검(적어도 20 mm 이상), 목, 흉부 및 복부 컴퓨터단층촬영(computed tomography, CT) 검사 및 ¹⁸F-fluorodeoxyglucose 양전자방출단층촬영(positron emission tomography/CT, PET/CT)이 있다[12]. 특히 제한 병기 환자의 경우 관련 부위 방사선 치료(involved site radiotherapy, ISRT) 전에 다른 부위의 림프종 침범 여부를 확인하기 위해 PET/CT 검사가 필수적이다. Ann Arbor 분류 체계에 따라 병기 평가가 이루어지며, 크기가 6 cm를 초과하는 종괴가 있을 경우 거대종양으로 분류한다[13].

소포림프종의 대표적인 예후 평가 지표로는 소포림프종 국제 예후 지수(follicular lymphoma international prognostic index, FLIPI)가 있으며[14], 그 외 예후 지표로는 개정된 FLIPI 2와 PRIMA FLIPI 등이 있다(Table 1) [13,15]. 치료 시기를 결정하는 데 널리 사용되는 소포림프종의 또다른 예후 지표로는 종양의 크기를 비롯한 임상 소견을 포함하는 GELF 기준이 있다(Table 2) [16]. 최근 면역항암 치료를 초기 치료로 받은 환자들을 대상으로 한 분석에서 치료 종료 후 24개월 이내 진행(progression of disease within 24 months, POD24)이 나쁜 예후와 관련이 있다고 보고하였다[17]. 또한 일반적으로 악성림프종 환자의 치료 반응 평가에 사용되는 PET/CT 검사 결과 역시 소포림프종 환자의 예후 예측에 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다[18,19]. 최근 연구에서는 골수에서 BCL2-immunoglobulin heavy chain (IGH) 전위를 모니터링하여 결정하는 미세 잔존 질환 여부와 장기 생존율 간의 상관관계를 보고하였다[20]. 최근 FLIPI 점수와 일곱 가지 유전자

Table 1. FLIPI and PRIMA-PI risk factors

Parameter	Definition of risk factor		
	FLIPI 1 ^a	FLIPI 2 ^a	PRIMA-PI ^b
Nodal site	> 4 lymph node regions	Long diameter of largest lymph node > 6 cm	-
Age, year	> 60	> 60	-
Serum markers	Elevated LDH	Elevated Beta-2 microglobulin	Elevated Beta-2 microglobulin
Stage	Advanced stage (Ann Arbor stage 3-4)	Bone marrow involvement	Bone marrow involvement
Hemoglobin, g/dL	< 12	< 12	-

FLIPI, follicular lymphoma international prognostic index; LDH, lactate dehydrogenase.

^aLow risk, 0-1 risk factor. Intermediate risk, 2 risk factors. High risk, 3-5 risk factors.

^bLow risk, beta-2 microglobulin normal and bone marrow not involved. Intermediate risk, beta-2 microglobulin normal and bone marrow involved. High risk, beta 2 microglobulin elevated.

Table 2. High tumor burden criteria in FL (modified from GELF criteria)

Parameter	Criteria
Lymph nodes	Bulk (> 7 cm) or 3 lymph nodes in distinct areas > 3 cm
Spleen	Symptomatic splenic enlargement
(Potential) complication	Organ compression by tumor, pleural or peritoneal effusion
Serum markers	Elevated LDH or elevated beta-2 microglobulin
Blood count	Leukemic phase (> 5 × 10 ⁹ /L) or cytopenia (neutrophils < 1 × 10 ⁹ /L, platelets < 100 × 10 ⁹ /L)
Clinical presentation	B symptoms

GELF, Group d'Etude des Lymphomes Folliculaires; LDH, lactate dehydrogenase.

(*EZH2, ARID1A, MEF2B, EP300, FOXO1, CREBBP* 및 *CARD11*) 변이를 기반으로 한 임상 유전학적 위험 점수인 m7-FLIPI가 제안되었다[21].

제한 병기 소포림프종의 초기 치료

소포림프종 환자는 대부분 진행 병기 상태로 진단되며 20% 미만이 1-2기 상태로 진단된다[22]. 제한 병기 소포림프종에 대한 일반적인 치료 방법은 방사선 치료(radiotherapy)이며, 방사선 치료 후 10년 전체 생존율은 60-80%로 보고되었다. 제한 병기 환자의 중위 생존 기간은 약 19년이며, 제한 병기 환자의 경우 림프종 외 다른 원인으로 인한 사망률이 더 높은 것으로 알려져 있다[23]. 1-2기 소포림프종 환자 중 초기에 방사선 치료를 시행받은 환자 34%를 포함한 대규모 연구에서 초기에 방사선 치료를 받은 환자는 5년(90% vs. 81%), 10년(79% vs. 66%), 15년(68% vs. 57%), 그리고 20년

(63% vs. 51%) 동안 림프종 무질환생존율이 더 높았다[24]. 방사선 치료만 받은 환자와 방사선 치료에 항암화학 요법 또는 리튬시탐을 포함한 면역항암화학 요법을 병합한 환자를 비교한 후향 연구 결과, 방사선 치료에 전신 항암화학 요법을 병합한 치료를 받은 환자군에서 더 좋은 무진행생존율 결과를 보였으나, 전체 생존율은 두 군에서 비슷하였다[25]. 일부 제한 병기 소포림프종 환자는 방사선 치료를 하지 않고 경과를 관찰해 볼 수 있다. 반면에 중앙 부담이 많거나 불리한 임상 예후 지표를 가지는 경우 또는 국소적으로 방사선 치료를 받을 수 없는 경우(폐, 간 등의 장기를 침범한 경우 등)에는 진행 병기 환자와 마찬가지로 전신 면역항암화학 요법을 적용해 볼 수 있다[26].

진행 병기 소포림프종의 초기 치료

진행 병기의 소포림프종 환자는 림프절종대가 통증 등의

증상을 유발하거나 장기 기능의 손상이 동반되는 경우, B-증상이 나타나는 경우, 또는 혈구감소증이 있는 경우가 아니라면 즉각적인 치료가 필요하지는 않다. 진행 병기 소포림프종 환자에서 대기관찰 요법(watchful waiting)과 즉각적인 치료를 시작하는 것을 비교한 무작위 전향적 임상시험에서 클로람부실 치료와 대기관찰 요법을 비교하였을 때 중앙 추적 기간 16년 후에도 두 그룹 간의 전체 생존율과 원인특이생존율에 유의한 차이가 없었다[27]. 치료 적응증에 해당하는 진행 병기 소포림프종의 1차 치료는 리툽시맙을 포함한 면역항암화학 요법으로 항암 치료에 리툽시맙을 추가할 경우 반응율을 개선시키고 무진행생존율 및 전체 생존율의 향상을 가져올 수 있음이 여러 무작위 임상시험에서 입증되었다[28-32].

리툽시맙 외에도 항암화학 요법의 발전은 소포림프종 환자의 치료 성적을 개선시켰고, 대표적인 약제는 벤다무스틴이다. 진행된 상태의 저위험군(indolent) 림프종 환자, 그중 대부분이 소포림프종인 513명의 환자를 대상으로 한 무작위 제3상 임상시험에서 벤다무스틴과 리툽시맙 병합 요법(bendamustine plus rituximab, BR)을 리툽시맙, 싸이클로포스파마이드, 독소루비신, 빈크리스틴, 프레드니손 병합 요법(rituximab plus cyclophosphamide plus doxorubicin plus vincristine plus prednisone, R-CHOP)과 비교한 결과가 발표되었다[33]. BR 요법은 대조군에 비하여 우수한 중위 무진행 생존 기간을 보였으며, 3-4등급의 호중구감소증 및 백혈구감소증과 같은 독성 반응이 더 적었다. 45개월의 중위 추적 기간 후 전체 생존율에서는 두 군간의 차이는 없었다. 현재 진행 병기 소포림프종 환자의 1차 치료로 BR 요법이 권고되고 있다. 그러나 벤다무스틴을 포함한 유도 항암 요법 이후에는 장기적으로 림프구감소증이 관찰되며, 벤다무스틴 치료 시 기회 감염 예방이 매우 중요하다[34]. 면역조절제(immunomodulator)를 리툽시맙과 병합한 치료도 소포림프종 환자의 1차 치료에서 연구된 바 있다. 이전에 치료받지 않은 환자들을 대상으로 한 리툽시맙과 레날리도마이드 병합 요법(rituximab plus lenalidomide, R²)에 관한 제2상 연구에서 95%의 전체 반응률이 보고되었으며, 완전 반응을 획득한 환자의 비율은 72%로 좋은 결과를 보였다[35]. 따라서 R² 요법은 이전에 치료를 받지 않은 진행 병기 소포림프종 환자에게 적절한 대안이 될 수 있다.

리툽시맙 이외의 항CD20 단클론 항체 역시 소포림프종 환자들을 대상으로 널리 연구되었다. 제3상 임상시험에서 새롭게 진단된 소포림프종 환자를 대상으로 오비누투주맙 또는 리툽시맙 중 하나를 사용하는 면역항암화학 요법의 치

료 효과를 비교한 결과 오비누투주맙 투여군의 무진행생존율이 더 높게 나타났다[36]. 이전에 치료받지 않은 진행 병기 소포림프종 환자를 대상으로 오비누투주맙과 레날리도마이드 병합 요법 역시 연구가 되었는데, 오비누투주맙과 레날리도마이드 병합 유도 요법 종료 시 총 반응률은 92%였으며 완전 반응률은 47%, 3년 무진행생존율은 82%, 3년 전체 생존율은 94%로 보고되었다[37].

면역항암화학 요법 후 리툽시맙 유지 치료는 무진행생존율을 향상시켰지만 전체 생존율에는 영향을 미치지 않았다[38-40]. 소포림프종 환자에서 면역항암화학 요법 이후 리툽시맙 유지 치료의 효과를 분석한 연구 중 1,018명의 새로이 진단된 소포림프종 환자에서 리툽시맙 유지 치료의 효과를 분석한 PRIMA 연구에서, 무작위 배정 이후 36개월의 중간 추적 기간이 지난 후, 리툽시맙 유지 치료를 받은 환자들은 위약을 투여받은 환자들보다 무진행생존율이 더 높았으나(75% vs. 58%), 전체 생존율은 비슷하게 나타났다[40]. 부작용 면에서는 리툽시맙 유지 치료 군에서 3-4등급의 부작용 및 감염 발생 비율이 유의하게 높게 나타났다. 면역항암화학 요법 후 방사선 면역 치료 공고 요법은 무진행생존율을 연장시키지만, 2년 간의 리툽시맙 유지 치료와 비교하여 그 이점은 미미한 것으로 보인다[41,42]. 리툽시맙을 포함한 면역항암화학 요법이 도입된 이후, 1차 요법 이후 자가 조혈모세포이식술의 이득은 미미하며 전체 생존율 향상을 보이지 못하였다[43]. 따라서 1차 면역항암화학 요법 치료에 반응을 보인 환자에서의 자가 조혈모세포이식은 현재 권고되고 있지 않다.

재발 또는 불응 소포림프종의 치료

소포림프종의 재발 또는 질환의 진행이 의심되는 상황에서는 광범위큰B세포림프종으로의 형질 전환을 배제하기 위해 치료에 앞서 조직 검사를 시행하여야 한다. 조직 검사 결과 여전히 소포림프종으로 확인된 환자에서 증상이 없으면서 종양 부담이 낮은 경우 초기 치료와 마찬가지로 바로 치료를 시작하지 않고 경과 관찰을 해 볼 수 있다[44]. 재발한 소포림프종 환자가 치료 적응증에 해당할 경우, 항CD20 단클론항체 단독 요법 및 면역항암화학 요법 등 다양한 치료 옵션이 있으며, 구체 치료에 반응한 환자의 경우 일부에서는 조혈모세포이식술을 시행할 수 있다. 림프종 침범 부위의 국소적인 증상이 있는 경우 저용량 국소 방사선 치료 또한 사용해 볼 수 있다. 치료 약제의 선택은 이전 치료의 효과 및

반응 지속 기간 및 재발 시기에 따라 달라지게 되는데, 치료 종료 후 12-24개월 미만으로 빠르게 재발한 환자에서는 교차 저항성이 없는 치료 약제를 선택하는 것이 권고된다.

이전의 항CD20 단클론항체 치료 종료 후 6-12개월이 지나서 재발한 환자의 경우 구제 요법에 리툽시맙 추가를 고려할 수 있다. 리툽시맙 치료 중 질환이 진행되거나 치료 종료 후 재발까지의 기간이 6개월 미만인 경우 오비누투주맙 병합 요법을 고려해 볼 수 있다[45]. 재발한 소포림프종 환자에서 R² 요법은 반응률과 무진행생존율 측면에서 리툽시맙 단독 요법보다 우수하며 전체 생존율을 향상시키는 연구 결과를 보인 바 있다[46]. 레날리도마이드는 리툽시맙 치료 뒤에 재발 또는 리툽시맙 치료에 불응한 소포림프종 환자들을 대상으로 오비누투주맙과 병합 요법도 연구가 되었는데, 치료 후 총 반응률은 79%이며 완전 반응률은 38%로 좋은 결과를 보였다[47].

재발 불응 소포림프종 환자에서 리툽시맙을 포함한 면역항암화학 요법 이후 반응이 있는 경우 2년간 3개월마다 리툽시맙 유지 치료를 시행하는 것은 부작용이 적고, 무진행생존율과 전체 생존율을 현저하게 연장시킨다는 사실이 메타분석 결과 보고되었다[48]. 그렇지만 1차 치료 이후 항CD20 단클론항체 유지 치료를 받은 환자들에게는 재발 후 구제 요법 이후 유지 치료의 효과는 아직 연구가 부족하며, 특히 1차 요법 후 유지 치료 기간 동안 재발한 환자에서는 권고되지 않는다. 과거 시행된 2상 임상시험과 관찰 연구의 결과에 따르면, 고용량 전처치 항암 요법 후 자가 조혈모세포이식술은 무진행생존율을 연장시키고 잠재적으로 전체 생존율을 연장시킬 수 있으며, 특히 리툽시맙 포함 1차 요법 이후 치료 반응이 2, 3년 미만으로 짧게 유지되었던 환자들에게 자가 조혈모세포이식술을 고려해 볼 수 있다[49-51]. 고위험군에 해당하거나 자가 조혈모세포이식술 이후 재발한 환자들 중 젊고 건강한 환자들에게는 선택적으로 동종 조혈모세포이식술을 고려할 수 있다[52].

소포림프종 치료에 대한 새로운 접근법

재발 불응 소포림프종 환자에서 다양한 새로운 치료 방법들이 연구되고 있으며 대표적으로 키나제억제제 및 키메라 항원 수용체 발현 T세포(chimeric antigen receptor T cell, CAR-T세포) 치료 등이 포함된다. 이 중 phosphoinositide 3-kinase (PI3K)와 Bruton's tyrosine kinase (BTK)를 대상으로 하는 키나제억

제제가 가장 다양하게 연구되었다. 재발 또는 불응 소포림프종 환자에서 PI3K 억제제인 이델라이십(idelalisib)은 이러한 키나제억제제 중에서 가장 먼저 연구되었으며, 단일 제제로 치료 시 총 반응률은 66%, 중위 반응 유지 기간은 11개월로 보고되었다[53]. 이델라이십, 코판라이십, 듀벨라이십 및 움브랄라이십 모두 재발 불응 소포림프종 치료제로서 연구되었으나 이 중 코판라이십만 현재 미국 식품의약처 승인을 받았다[54-56]. CHRONOS-3 임상시험에서 소포림프종을 포함한 재발 저위험군 비호지킨림프종 환자에서 코판라이십과 리툽시맙 병합 요법과 위약군을 비교하였고[57], 코판라이십과 리툽시맙 병합 요법은 무진행생존율 측면에서 통계적으로 유의미한 차이를 보였지만 전체 생존율 개선을 보이지 못했다. PI3K 억제제의 소포림프종에서의 효과 및 안전성은 아직은 확립되지 않았으며, 안전성 문제로 인해 일반적으로 다른 치료 방법에 적합하지 않거나 다른 치료 방법이 없는 환자들에게서 코판라이십을 고려해 볼 수 있다[58]. BTK 억제제인 이브루티닙은 다른 저위험군 비호지킨림프종 치료에 효과를 입증하였으나 소포림프종에서는 제한적인 치료 효과를 보였다(총 반응률 21%) [59].

Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2)에 대한 경구 억제제인 테즈메토스맏은 적어도 2회 이상의 이전 전신 치료에 재발하거나 불응한 소포림프종 환자들을 대상으로 한 임상시험이 발표된 바 있다[60]. 중위 반응 유지 기간은 *EZH2* 돌연변이가 있는 군에서 10.9개월이며, *EZH2* 돌연변이가 없는 군에서는 13개월, 중위 무진행 생존 기간은 각각 13.8개월과 11.1개월로 나타났다. 테즈메토스맏은 미국 식품의약처에 의해 재발 또는 불응 소포림프종의 치료로 승인되었으며, 최소 2회 이상의 이전 치료 후 재발 또는 불응한 소포림프종 환자의 치료에 고려할 수 있다. CD79b에 대한 항체-약물 접합체(antibody-drug conjugate, ADC)인 플라투주맙 베도틴(polatuzumab vedotin) 역시 리툽시맙과의 병합 치료 연구에서 고무적인 결과를 보여주었다[61,62].

또한 재발 또는 불응 소포림프종 환자에서 CAR-T세포 치료에 관한 연구가 최근 활발하게 이루어지고 있다. 현재까지 미국 식품의약처에서 재발 또는 불응 소포림프종 치료에 승인된 항CD19 CAR-T세포 제품은 tisagenlecleucel (tisa-cel)과 axicabtagene ciloleucel (axi-cel)이 있다. 2022년도에 발표된 ZUMA-5 연구에서 두 가지 이상의 치료에 재발한 소포림프종 환자 124명에게 axi-cel을 투여한 결과 총 반응률 94%, 완전 반응률 77%의 매우 좋은 결과를 보였다[63]. 18개월째 반응을 유지하고 있는

환자의 비율은 65.6%로 치료 반응이 있는 환자에서는 반응이 지속적으로 길게 유지됨을 확인할 수 있었다. ZUMA-5 연구에서 가장 흔한 3등급 이상의 부작용은 혈구감소증(70%) 및 감염(18%)이었으며, 3등급 이상의 사이토카인 방출 증후군은 7%, 3등급 이상의 신경학적 부작용은 19%에서 보고되었다. 마찬가지로 2022년도에 발표된 ELARA 연구는 적어도 2회 이상의 이전 치료에 재발한 소포립프종 환자 97명이 tisa-cel 치료를 받은 결과를 보고하였다[64]. Tisa-cel의 8주 총 반응률은 86.2%, 완전 반응률은 69.1%로 ZUMA-5 연구와 비슷하게 좋은 결과를 보였다. 3등급 이상의 사이토카인 방출 증후군은 없었으며, 3.3%의 환자에서 3등급 이상의 신경학적 부작용이 발생한 것으로 보고되었다. Tisa-cel의 1년 무진행생존율은 전체 환자에서는 67%이지만 완전 반응을 달성한 환자에서의 1년 무진행생존율은 86%로 매우 좋은 결과를 보였다.

마지막으로 재발 또는 불응 소포립프종의 다른 면역 치료 요법 옵션으로 종양세포 표면의 항원과 정상 T세포 표면의 항원(일반적으로 CD3)에 동시에 결합하는 이중항체(bispecific antibody)가 있다. 이중항체 중 하나인 모수네투주맙(CD3/CD20 bispe-

cific antibody)은 재발 또는 불응 소포립프종 환자를 대상으로 한 2상 임상시험에서 완전 반응률 60%를 보였으며, 부작용 면에서도 안전성을 입증하였다. 사이토카인 방출 증후군은 총 44%의 환자에서 발생했지만 주로 1등급(26%) 또는 2등급(17%)으로 경미하였고 신경학적 부작용 또는 다른 치명적인 부작용은 보고되지 않았다[65]. 엠코리티맙(CD3/CD20 bispecific antibody) 역시 1/2상 임상시험 결과 소포립프종 환자에서의 총 반응률은 90%였으며 완전 반응률은 50%를 보였다. 사이토카인 방출 증후군은 59%의 환자에서 발생했지만 모두 1등급 또는 2등급이었다[66]. 글로피티맙(CD3/CD20 bispecific antibody)은 1/2상 임상시험 결과 소포립프종 환자에서의 총 반응률이 71%이었고, 완전 반응률은 48%에 도달했다. 또한 다른 이중항체 치료와 마찬가지로 3등급 사이토카인 방출 증후군 및 신경학적 부작용 발생률이 낮았다[67]. 이중항체 치료는 재발 또는 불응 소포립프종 환자의 치료에 있어 몹시 기대되는 치료 방법으로 소포립프종에서의 다양한 연구가 진행되고 있다. 재발 또는 불응 소포립프종 치료에 대한 임상 연구 결과 표 3에 정리되어 있다.

Table 3. Clinical trials about relapsed or refractory follicular lymphoma

Inhibitor	Phase	Previous treatment	Number of patients	Overall response rate	complete response rate	Progression-free survival, months	Duration of response, months	Overall survival, months
PI3K inhibitor								
Idelalisib [53]	2	≥2	72	66	14	11	11	2 years 70%
Duvelisib [54]	2	≥1	83	42	1	10	10	2 years 60%
Umbralisib [55]	2	≥2	117	45	5	11	11	-
Copanlisib [56]	3	≥1	104	59	20	13	14	2 years 69%
Copanlisib + rituximab [57]	3	≥1	184	85	37	22	20.4	3 years 83%
BTK inhibitor								
Ibrutinib [59]	2	≥2	110	20	11	4.6	19.4	1 year 78%
Zanubrutinib + obinutuzumab [68]	2	≥1	36	72	39	25	-	-
CAR T cell								
Axicabtagene ciloleucel [63]	2	≥2	84	94	79	18 months 69%	18 months 69%	-
Tisagenlecleucel [64]	2	≥2	94	86	66	1 year 67%	-	-
Bispecific antibody								
Mosunetuzumab [65]	2	≥2	62	80	60	17.9	-	-
Glofitamab [67]	1	≥1	44	71	48	11.8	10.8	-
Epcoritamab [66]	1	≥1	12	90	50	-	-	-
Odronektamab [69]	1	≥1	28	91	72	12.8	7.7	-

PI3K, phosphoinositide 3-kinases; BTK, Bruton's tyrosine kinase; CAR-T, chimeric antigen receptor T cell.

결 론

최근 우리나라에서 그 발생률이 증가하고 있는 소포림프종은 일반적으로 만성적인 질환의 경과를 가진다. 소포림프종의 치료는 병기에 따라 크게 달라진다. 제한 병기 소포림프종에 대한 일반적인 치료는 방사선 치료이며 방사선 치료 후 예후는 매우 좋은 것으로 알려져 있다. 진행 병기 소포림프종의 경우 증상을 동반하거나 혈구 감소를 보이는 경우 치료가 필요하며 1차 치료로는 리튬시탐을 포함한 면역항암화학 요법이 널리 사용되고 면역항암화학 요법 후 리튬시탐 유지 치료를 시행하는 것이 일반적이다. 재발 또는 불응 소포림프종의 치료로는 면역항암화학 요법, 조혈모세포이식술, BTK 억제제, EZH2 억제제, CAR T세포 치료 및 이중항체 치료 등의 다양한 방법이 제시되고 있다.

중심 단어: 소포림프종; 면역 치료; 예후

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

This work was supported by a research grant from the Research Institute of Medical Sciences, Chonnam National University Hwasun Hospital (HCRI22009 and HCRI20011).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GY Song and DH Yang initiated and wrote the manuscript.

ACKNOWLEDGEMENTS

We appreciate all hematologic staffs and nurses for treating and managing the patients with malignant lymphoma.

REFERENCES

1. Freedman A. Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2018;93:296-305.
2. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127:2375-2390.
3. Kim M, Hwang HS, Cho H, et al. Upward trend in follicular lymphoma among the Korean population: 10-year experience at a large tertiary institution. *J Pathol Transl Med* 2021; 55:330-337.
4. Park WJ, Park JH, Cho S, Shin MG. Twenty-year incidence trend of hematologic malignancies in the Republic of Korea: 1999-2018. *Blood Res* 2021;56:301-314.
5. Schmitt C, Balogh B, Grundt A, et al. The bcl-2/IgH rearrangement in a population of 204 healthy individuals: occurrence, age and gender distribution, breakpoints, and detection method validity. *Leuk Res* 2006;30:745-750.
6. Summers KE, Goff LK, Wilson AG, Gupta RK, Lister TA, Fitzgibbon J. Frequency of the Bcl-2/IgH rearrangement in normal individuals: implications for the monitoring of disease in patients with follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2001;19:420-424.
7. Louissaint A Jr, Schafernak KT, Geyer JT, et al. Pediatric-type nodal follicular lymphoma: a biologically distinct lymphoma with frequent MAPK pathway mutations. *Blood* 2016;128: 1093-1100.
8. Kamijo K, Shimomura Y, Yoshioka S, Yamashita D, Hara S, Ishikawa T. Clinical features and outcomes of duodenal-type follicular lymphoma: a single-center retrospective study. *EJHaem* 2022;3:379-384.
9. Hristov AC, Tejasvi T, Wilcox RA. Cutaneous B-cell lymphomas: 2021 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2020;95:1209-1213.
10. Freedman AS. Biology and management of histologic transformation of indolent lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005;2005:314-320.
11. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2426-2433.
12. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014;32:3059-3068.
13. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol* 2009;27:4555-4562.
14. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
15. Bachy E, Maurer MJ, Habermann TM, et al. A simplified scoring system in de novo follicular lymphoma treated ini-

- tially with immunochemotherapy. *Blood* 2018;132:49-58.
16. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol* 1997;15:1110-1117.
 17. Casulo C, Byrtek M, Dawson KL, et al. Early relapse of follicular lymphoma after rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone defines patients at high risk for death: an analysis from the national lymphocare study. *J Clin Oncol* 2015;33:2516-2522.
 18. Dupuis J, Berriolo-Riedinger A, Julian A, et al. Impact of [(18)F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography response evaluation in patients with high-tumor burden follicular lymphoma treated with immunochemotherapy: a prospective study from the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte and GOELAMS. *J Clin Oncol* 2012;30:4317-4322.
 19. Luminari S, Biasoli I, Versari A, et al. The prognostic role of post-induction FDG-PET in patients with follicular lymphoma: a subset analysis from the FOLL05 trial of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Ann Oncol* 2014;25:442-447.
 20. Galimberti S, Luminari S, Ciabatti E, et al. Minimal residual disease after conventional treatment significantly impacts on progression-free survival of patients with follicular lymphoma: the FIL FOLL05 trial. *Clin Cancer Res* 2014;20:6398-6405.
 21. Pastore A, Jurinovic V, Kridel R, et al. Integration of gene mutations in risk prognostication for patients receiving first-line immunochemotherapy for follicular lymphoma: a retrospective analysis of a prospective clinical trial and validation in a population-based registry. *Lancet Oncol* 2015;16:1111-1122.
 22. Hübel K, Ghielmini M, Ladetto M, Gopal AK. Controversies in the treatment of follicular lymphoma. *Hemasphere* 2020;4:e317.
 23. Guadagnolo BA, Li S, Neuberger D, et al. Long-term outcome and mortality trends in early-stage, grade 1-2 follicular lymphoma treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:928-934.
 24. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a surveillance, epidemiology, and end results database analysis. *Cancer* 2010;116:3843-3851.
 25. MacManus M, Fisher R, Roos D, et al. Randomized trial of systemic therapy after involved-field radiotherapy in patients with early-stage follicular lymphoma: TROG 99.03. *J Clin Oncol* 2018;36:2918-2925.
 26. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the national lymphocare study. *J Clin Oncol* 2012;30:3368-3375.
 27. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-522.
 28. Herold M, Haas A, Srock S, et al. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group hematology and oncology study. *J Clin Oncol* 2007;25:1986-1992.
 29. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-3732.
 30. Marcus R, Imrie K, Belch A, et al. CVP chemotherapy plus rituximab compared with CVP as first-line treatment for advanced follicular lymphoma. *Blood* 2005;105:1417-1423.
 31. Marcus R, Imrie K, Solal-Celigny P, et al. Phase III study of R-CVP compared with cyclophosphamide, vincristine, and prednisone alone in patients with previously untreated advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:4579-4586.
 32. Salles G, Mounier N, de Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008;112:4824-4831.
 33. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2013;381:1203-1210.
 34. Hiddemann W, Barbui AM, Canales MA, et al. Immunochemotherapy with obinutuzumab or rituximab for previously untreated follicular lymphoma in the GALLIUM study: influence of chemotherapy on efficacy and safety. *J Clin Oncol* 2018;36:2395-2404.
 35. Martin P, Jung SH, Pitcher B, et al. A phase II trial of lenalidomide plus rituximab in previously untreated follicular non-Hodgkin's lymphoma (NHL): CALGB 50803 (Alliance). *Ann Oncol* 2017;28:2806-2812.
 36. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2017;377:1331-1344.
 37. Bachy E, Houot R, Feugier P, et al. Obinutuzumab plus lenalidomide in advanced, previously untreated follicular lymphoma in need of systemic therapy: a LYSA study. *Blood* 2022;139:2338-2346.

38. Hoster, E, Unterhalt, M, Hänel, M, et al. Rituximab maintenance versus observation after immunochemotherapy (R-CHOP, R-MCP, R-FCM) in previously untreated follicular lymphoma: a randomised trial of GLSG and OSHO. *Hematological Oncology* 2017;35 Suppl 2:32.
39. Rummel MJ, Buske C, Hertenstein B, et al. Four versus two years of rituximab maintenance (R-maintenance) following bendamustine plus rituximab (B-R): initial results of a prospective, randomized multicenter phase 3 study in first-line follicular lymphoma (the StiL NHL7-2008 MAINTAIN study). *Blood* 2017;130 Suppl 1:483.
40. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:42-51.
41. Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the international, randomized, Phase III first-line Indolent trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1977-1983.
42. Lopez-Guillermo A, Canales MA, Dlouhy I, et al. A randomized phase II study comparing consolidation with a single dose of 90y ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) (Z) vs. maintenance with rituximab (R) for two years in patients with newly diagnosed follicular lymphoma (FL) responding to R-CHOP. Preliminary results at 36 months from randomization. *Blood* 2013;122:369.
43. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, Engert A, Skoetz N. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1: CD007678.
44. Dreyling M, Ghilmini M, Rule S, et al. Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:298-308.
45. Cheson BD, Chua N, Mayer J, et al. Overall survival benefit in patients with rituximab-refractory indolent non-Hodgkin lymphoma who received obinutuzumab plus bendamustine induction and obinutuzumab maintenance in the GADOLIN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2259-2266.
46. Leonard JP, Trneny M, Izutsu K, et al. AUGMENT: a phase III study of lenalidomide plus rituximab versus placebo plus rituximab in relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1188-1199.
47. Morschhauser F, Le Gouill S, Feugier P, et al. Obinutuzumab combined with lenalidomide for relapsed or refractory follicular B-cell lymphoma (GALEN): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Haematol* 2019;6:e429-e437.
48. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1799-1806.
49. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-3927.
50. Jurinovic V, Metzner B, Pfreundschuh M, et al. Autologous stem cell transplantation for patients with early progression of follicular lymphoma: a follow-up study of 2 randomized trials from the German low grade lymphoma study group. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1172-1179.
51. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, et al. Autologous transplantation in follicular lymphoma with early therapy failure: a national lymphocare study and center for international blood and marrow transplant research analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018;24:1163-1171.
52. Sureda A, Zhang MJ, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma: a combined analysis on behalf of the Lymphoma Working Party of the EBMT and the Lymphoma Committee of the CIBMTR. *Cancer* 2018;124:1733-1742.
53. Gopal AK, Kahl BS, de Vos S, et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med* 2014;370:1008-1018.
54. Flinn IW, Miller CB, Ardeshna KM, et al. DYNAMO: a phase II study of duvelisib (IPI-145) in patients with refractory indolent non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:912-922.
55. Fowler NH, Samaniego F, Jurczak W, et al. Umbralisib, a dual PI3Kδ/CK1ε inhibitor in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 2021;39:1609-1618.
56. Dreyling M, Santoro A, Mollica L, et al. Long-term safety and efficacy of the PI3K inhibitor copanlisib in patients with relapsed or refractory indolent lymphoma: 2-year follow-up of the CHRONOS-1 study. *Am J Hematol* 2020;95:362-371.
57. Matasar MJ, Capra M, Özcan M, et al. Copanlisib plus rituximab versus placebo plus rituximab in patients with relapsed indolent non-Hodgkin lymphoma (CHRONOS-3): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:678-689.
58. Jacobsen E. Follicular lymphoma: 2023 update on diagnosis and management. *Am J Hematol* 2022;97:1638-1651.
59. Gopal AK, Schuster SJ, Fowler NH, et al. Ibrutinib as treatment for patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: results from the open-label, multicenter, phase II DAWN study. *J Clin Oncol* 2018;36:2405-2412.
60. Morschhauser F, Tilly H, Chaidos A, et al. Tazemetostat for

- patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:1433-1442.
61. Morschhauser F, Flinn IW, Advani R, et al. Polatuzumab vedotin or pinatuzumab vedotin plus rituximab in patients with relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma: final results from a phase 2 randomised study (ROMULUS). *Lancet Haematol* 2019;6:e254-e265.
 62. Diefenbach C, Kahl BS, McMillan A, et al. Polatuzumab vedotin plus obinutuzumab and lenalidomide in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a cohort of a multicentre, single-arm, phase 1b/2 study. *Lancet Haematol* 2021;8:e891-e901.
 63. Jacobson CA, Chavez JC, Sehgal AR, et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:91-103.
 64. Fowler NH, Dickinson M, Dreyling M, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma: the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022;28:325-332.
 65. Budde LE, Sehn LH, Matasar M, et al. Safety and efficacy of mosunetuzumab, a bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma: a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2022;23:1055-1065.
 66. Hutchings M, Mous R, Clausen MR, et al. Dose escalation of subcutaneous epcoritamab in patients with relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma: an open-label, phase 1/2 study. *Lancet* 2021;398:1157-1169.
 67. Hutchings M, Morschhauser F, Iacoboni G, et al. Glofitamab, a novel, bivalent CD20-targeting T-cell-engaging bispecific antibody, induces durable complete remissions in relapsed or refractory B-cell lymphoma: a phase I trial. *J Clin Oncol* 2021;39:1959-1970.
 68. Zinzani PL, Mayer J, Flowers CR, et al. ROSEWOOD: a phase II randomized study of zanubrutinib plus obinutuzumab versus obinutuzumab monotherapy in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2023 Jul 28 [Epub]. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.00775>.
 69. Bannerji R, Arnason JE, Advani RH, et al. Odronextamab, a human CD20×CD3 bispecific antibody in patients with CD20-positive B-cell malignancies (ELM-1): results from the relapsed or refractory non-Hodgkin lymphoma cohort in a single-arm, multicentre, phase 1 trial. *Lancet Haematol* 2022;9:e327-e339.