

# Резистентность мантийноклеточной лимфомы в эпоху новых препаратов

**Капанов К.Д.**

Отделение гематологии N11

«ГБУЗ ГKB им. С.П. Боткина»

## 2019 год: посмотрим на updates? Медианы ОВ, длительности ремиссии и осложнения

Давайте делать паузы в пути,  
Смотреть вокруг внимательно и строго,  
Чтобы случайно дважды не пройти  
Одной и той неверною дорогой.

Макаревич А.

Protocol Used	Number of Patients	Median Follow up	ORR (CR) %	Median remission duration/PFS	Median OS	Comments
R-HCVAD/Mtx-ara-C <sup>108,175,176</sup> (no auto-SCT)	97	13.4 years	97 (87)	4.8 yrs	10.7 yrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In young (&lt; 65 yrs; n=65) patients, median FFS 6.5 yrs and OS 13.4 while in elderly (&gt;65 yrs; n=32), median FFS 3 yrs and OS 4.9 yrs</li> <li>- 6.2% rate of myelodysplasia and acute myeloid leukemia</li> <li>- Blastoid/pleomorphic histology (n=15) not associated with survival</li> <li>- FFS plateaued after 10 years</li> </ul>
R-maxi-CHOP/R-HiDAC (with auto-SCT), Nordic regimen <sup>112,113,177</sup>	160	11.4 years	96 (54/89*)	8.5 yrs	12.7 yrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 145 patients got auto-SCT, and median PFS and OS were 11 yrs and NR</li> <li>- 9.4% rate of second cancers (n=20 with 15 solid tumors and 5 myeloid cancers)</li> <li>- Plateau in survival curves not reached, 50% patients relapsed after 12 yrs</li> </ul>
R-CHOP + auto-SCT R-CHOP/R-DHAP + auto-SCT <sup>115</sup>	234 and 232	6.1 years	97 (61) vs 98 (63)	4.3 vs 9.1 yrs	NR vs 9.8 yrs	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Time to treatment failure longer in ara-C group (9.1 vs 4.3 years)</li> <li>- OS was not significantly different</li> <li>- 2.4% secondary leukemia and 4.3% other cancers with ara-C group</li> </ul>
R-DHAP (4 cycles) + auto-SCT followed by rituximab maintenance vs observation alone <sup>88</sup>	120 each	50 months	89 (77) after 4 # R-DHAP	4 year % (83% vs 64%)	4 year % (89% vs 80%)	Maintenance rituximab after R-DHAP induction therapy, followed by R-BEAM consolidation therapy, prevented relapses and was associated with a low risk of major infection

## 2019 год: посмотрим на updates? Медианы ОВ, длительности ремиссии и осложнения

Protocol Used	Number of Patients	Median Follow up	ORR (CR) %	Median remission duration/PFS	Median OS	Comments
<b>BR vs R-CHOP (StiL)<sup>119</sup></b>	46 & 48	45 months	#93 (40) vs 91 (30)	35.1 vs 22.1 months	NR in both	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Response rates were reported from both indolent and MCL patients</li> <li>- Trend of longer time to next treatment with BR but OS was similar in BR vs R-CHOP</li> <li>- Long-term follow up and detailed subset analysis is not reported</li> </ul>
<b>BR vs R-CHOP (BRIGHT)<sup>120,121</sup></b>	37 & 37	65 months	#97 (31) vs 91 (25)	5 year 40% vs 14%	82% vs 85% alive at 5 years	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Higher second cancers in BR group</li> <li>- Detailed subset analysis is not reported</li> <li>- Lesser toxicities with BR</li> </ul>
<b>Bortezomib-R-CHOP vs R-CHOP alone<sup>126</sup></b>	<sup>§</sup> 243 & 244	82 months	92 (53) vs 89 (42)	25 vs 14.4 months	<sup>§</sup> 91 vs 56 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Improved overall survival with bortezomib-R-CHOP in patients with high Ki-67(&gt;30%)</li> <li>- 42% died in bortezomib group vs 57% in R-CHOP alone group</li> <li>- Similar incidence of second cancers</li> </ul>
<b>Lenalidomide-Rituximab<sup>128,129</sup></b>	38	64	92 (64)	5 year 64%	5 year 77%	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 6 patients (16%) had second primary cancers (mostly skin cancers)</li> <li>- 42% grade ≥3 neutropenia</li> <li>- Th2 to Th1 cytokine/chemokine switch after 3 cycles of induction showing immune modulation and effect on inflammation</li> </ul>

# Количество больных в исследованиях, проблема контрольных групп и воспроизводимости результатов

Treatment category	Regimen	Number of patients	ORR	CRR (CrU)	Reference
<b><u>Fit patients</u></b>	R-Hyper-CVAD	97	97%	77% (87%)	12
	VcR-CVAD	75	95%	68%	11
	R-DHAP x 4	299	89%	41% (77%)	20
	R-DHAP/R-CHOP x 6	248	94%	55% (91%)	13
<b><u>Unfit patients</u></b>	BR	50	94%	50%	22
	RiBVD	74	86%	NR (74%)	24
	LBR	50	88%	32% (64%)	25
	R <sup>2</sup>	38	92%	64%	26
	VR-CAP	229	92%	53%	27
	R-BAC(500)	57	NR	91%	28
<b><u>Relapsed disease</u></b>	Bortezomib	155	33%	6% (8%)	29
	Temsirolimus	54	22%	2%	30
	Lenolidamide	170	78%	19% (11%)	31
	Ibrutinib	139	72%	19%	8
	Acalabrutinib	124	81%	40%	32
	Ibrutinib + Venetoclax	24	71%	62%	33

**SUGGESTED TREATMENT REGIMENS<sup>a,b</sup>**

An FDA-approved biosimilar is an appropriate substitute for rituximab.

**Second-line Therapy**

- Partial response<sup>f</sup> with intention to proceed to transplant
  - ▶ Preferred regimens (in alphabetical order)
    - ◊ Bendamustine<sup>d</sup> ± rituximab (if not previously given)
    - ◊ Bortezomib ± rituximab
    - ◊ Lenalidomide ± rituximab
    - ◊ RCHOP or VRCAP (if not previously given)

- Short response duration to prior chemoimmunotherapy (< expected median PFS)

- ▶ Preferred regimens (in alphabetical order)
  - ◊ BTK inhibitors<sup>g</sup>
    - Acalabrutinib<sup>h</sup>
    - Ibrutinib ± rituximab
    - Zanubrutinib
  - ◊ Lenalidomide ± rituximab
  - ◊ Venetoclax<sup>g</sup>
- ▶ Other recommended regimens
  - ◊ Ibrutinib,<sup>g</sup> lenalidomide, rituximab (category 2B)
  - ◊ Venetoclax + ibrutinib<sup>g</sup> (category 2B)
- ▶ Useful in Certain Circumstances
  - ◊ Brexucabtagene autoleucel (only given after chemoimmunotherapy and BTK inhibitor)<sup>i</sup>

Consider prophylaxis for tumor lysis syndrome ([See NHODG-B](#))  
See monoclonal antibody and viral reactivation ([NHODG-B](#))

<sup>a</sup> See references for regimens [MANT-A 3 of 4](#) and [MANT-A 4 of 4](#).

<sup>b</sup> Rituximab and hyaluronidase human injection for subcutaneous use may be substituted for rituximab after patients have received the first full dose of rituximab by intravenous infusion. This substitution cannot be made for rituximab used in combination with ibrutinib or tixetan.

<sup>d</sup> In patients intended to receive HDT/ASCR, bendamustine should be used with caution as there are conflicting data regarding ability to collect peripheral progenitor cell collection.

- Extended response duration to prior chemoimmunotherapy (> expected median PFS)

- ▶ Preferred regimens (in alphabetical order)
  - ◊ Bendamustine ± rituximab (if not previously given)
  - ◊ Bortezomib ± rituximab
  - ◊ BTK inhibitors<sup>g</sup>
    - Acalabrutinib<sup>h</sup>
    - Ibrutinib ± rituximab
    - Zanubrutinib
  - ◊ Lenalidomide ± rituximab
- ▶ Other recommended regimens (in alphabetical order by category)
  - ◊ Venetoclax<sup>g</sup>
  - ◊ Bendamustine, bortezomib, and rituximab (category 2B)
  - ◊ PEPC (prednisone, etoposide, procarbazine, cyclophosphamide) ± rituximab (category 2B)
  - ◊ RCHOP or VRCAP (if not previously given) (category 2B)
  - ◊ [See Second-line Therapy for DLBCL \(BCEL-C 2 of 4\)](#) without regard to transplantability
- ▶ Useful in Certain Circumstances
  - ◊ Brexucabtagene autoleucel (only given after chemoimmunotherapy and BTK inhibitor)<sup>i</sup>

**Second-line Consolidation**

- Allogeneic hematopoietic cell transplant (nonmyeloablative or myeloablative)

<sup>f</sup> Patients who have achieved near CR can proceed to HDT/ASCR. Patients who have achieved minimal PR with substantial disease should be treated as having stable, refractory disease. Patients who have achieved a very good PR may be treated with additional therapy to achieve CR with the goal of proceeding to HDT/ASCR.

<sup>g</sup> [See Special Considerations for Use of Small-Molecule Inhibitors \(NHODG-E\)](#).

<sup>h</sup> The phase 2 ACE-LY-004 study excluded patients treated with Bruton's tyrosine kinase (BTK) or BCL-2 inhibitor and concomitant warfarin or equivalent vitamin K antagonists.

<sup>i</sup> [See Guidance for the Treatment of Patients with Brexucabtagene Autoleucel \(MANT-B\)](#).

**Note:** All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

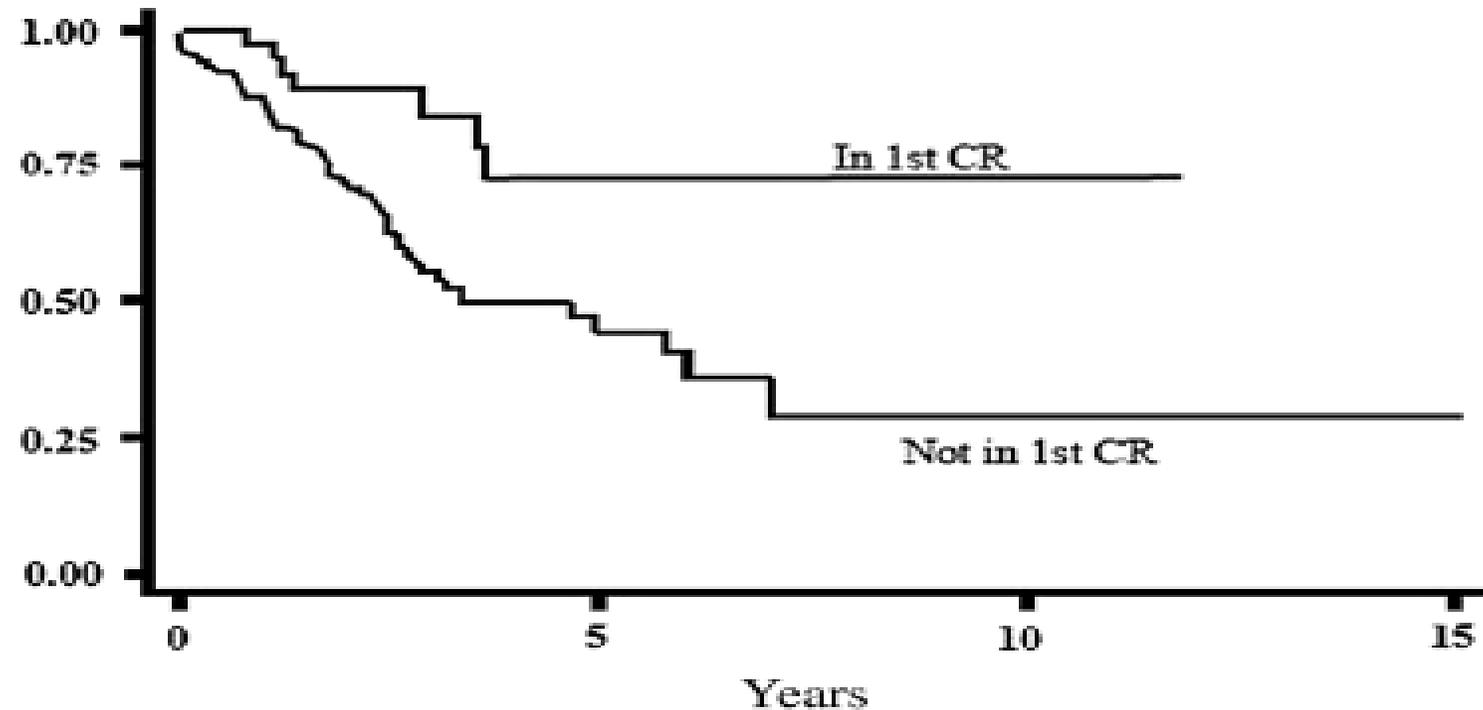
# Аллогенная ТКМ при РРМКЛ. УВЫ...

**Table 1** Allo-HSCT studies in relapse/refractory MCL

Author/year	Conditioning (%)	TRM/NRM, % (years)	Relapse, % (years)	OS, % (years)
Cook et al. 2010 [64]	RIC (100)	18 (3)	65 (5)	37 (5)
Le Gouill et al. 2012 [65]	RIC (100)	32 (2)	18 (2)	53 (2)
Hamadani et al. 2013 [66]	MAC (37) RIC (63)	38-43 (1)	32-33 (3)	25-30 (3)
Fenske et al. 2016 [36]	RIC (100)	17 (1)	38 (5)	31 (5)
Kruger et al. 2014 [37]	MAC (21) RIC (79)	24 (5)	15 (5)	73 (5)
Tessoulin et al. 2016 [34]	RIC (106)	32 (3)	23	62

*RIC* reduced intensity conditioning, *MAC* myeloablative conditioning, *TRM* transplant-related mortality, *NRM* non-relapse mortality, *OS* overall survival

# А если в первой ремиссии?

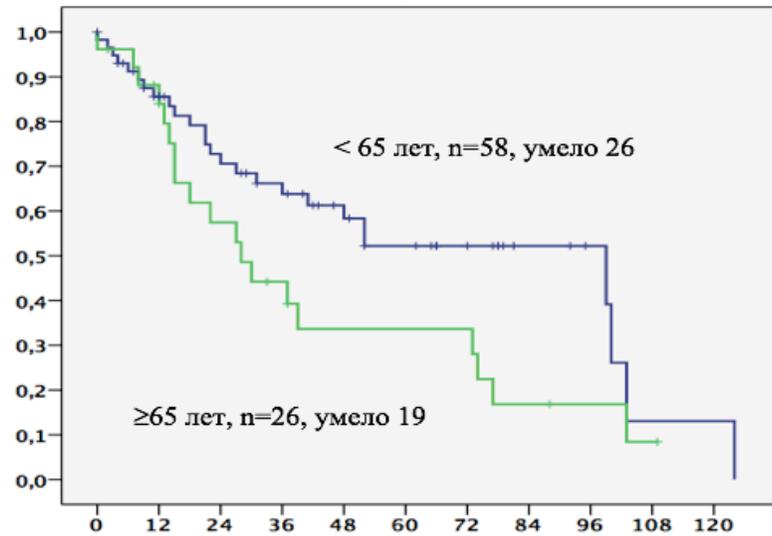
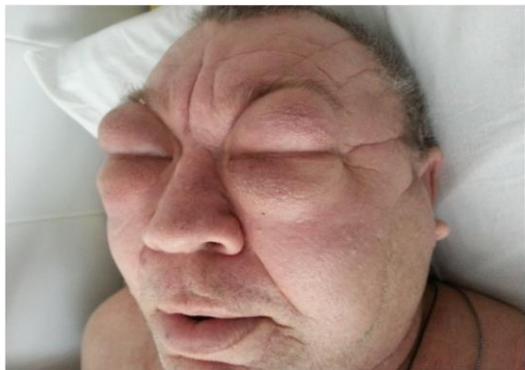


Years	0	5	10	15	
Patients at risk: CR1	42	21	6	3	2
Not in 1st CR	153	60	17	4	3

**Fig. 1** Probability of OS in patients receiving HDC-ASCT in first CR ( $n = 42$ ) versus not first CR ( $n = 135$ ) (with courtesy of the EBMT registry)

- ✓ Значительная селекция среди потенциальных кандидатов
- ✓ Наличие донора
- ✓ Токсичность

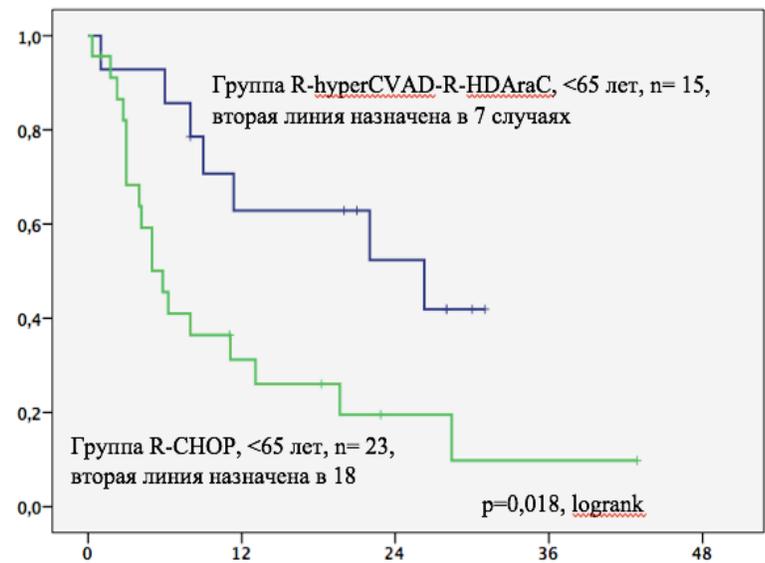
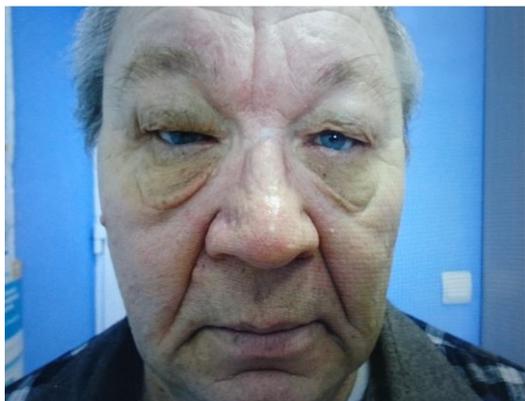
**Регистр мантийноклеточной лимфомы. Общая 5-летняя выживаемость в группе 65 лет и старше составила 34% (медиана ОВ – 28 месяцев), в группе моложе 65 лет – 52%. Роль R-hyperCVAD – R-HDAraC**



**Выживаемость до начала терапии второй линии в группах моложе 65 лет**



R-DHAP,  
ибрутиниб,  
R-кладрибин



Месяцы

Характеристики популяции (n=84)	Количество случаев, частота (%)
Возраст <60 лет	35 (42%)
Возраст 60-65 лет	23 (27%)
Возраст 65 лет и старше	26 (31%)
Стадия IV	59 (70%)
>2 экстранодальных зон	39 (46%)
Вовлечение костного мозга	43 (51%)
Bulky (опухолевых очагов ≥ 10см)	18 (21%)
ECOG 2-3	17 (20%)
Бластоидный вариант	20 (24%)
Индекс MIPIb – высокий риск	22 (26%)
<b>Терапия первой линии</b>	
R-CHOP	39 (46%)
R-hyper-CVAD – R-HD-AraC	16 (19%)
FCR	10 (12%)
R-CHOP – R-DHAP	8 (10%)
Другие режимы (R-EPOCH, блоки NHL-BFM-90, R-FMC)	11 (13%)

**Жизнь после ибрутиниба. Пациент О, 1956 г.р., диагноз с июня 2013 года. Терапия включала: R-hyper-CVAD- R-HDAraC, R-DHAP, GEMOX, VBD, FCR, ибрутиниб, R-кладрибин, леналидомид+PLD**



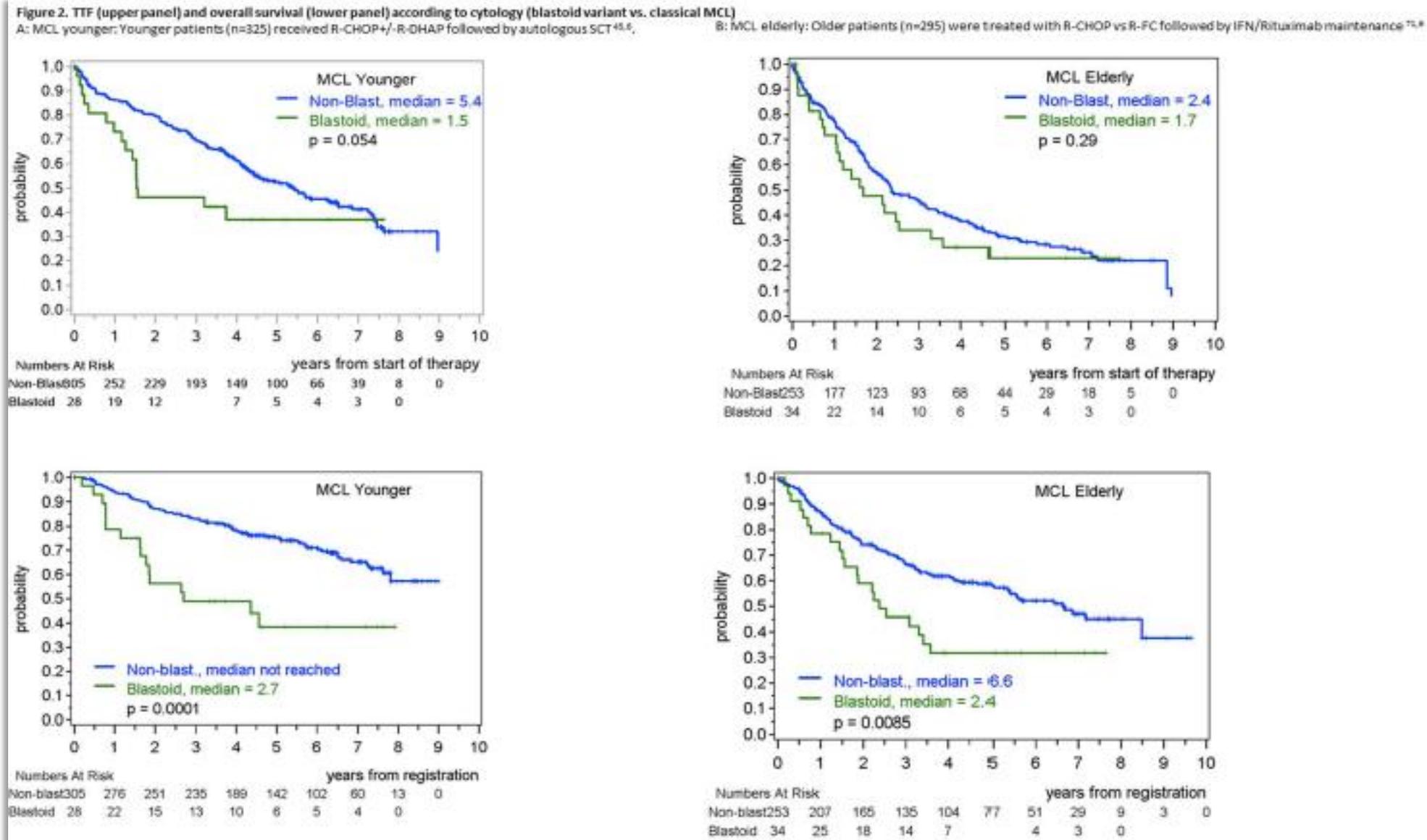
Ответ по параорбитальной области сохраняется после R-кладрибина более 3-х лет, но...

Ноябрь 2018 - прогрессия по молочным железам и ответ на леналидомид+PLD

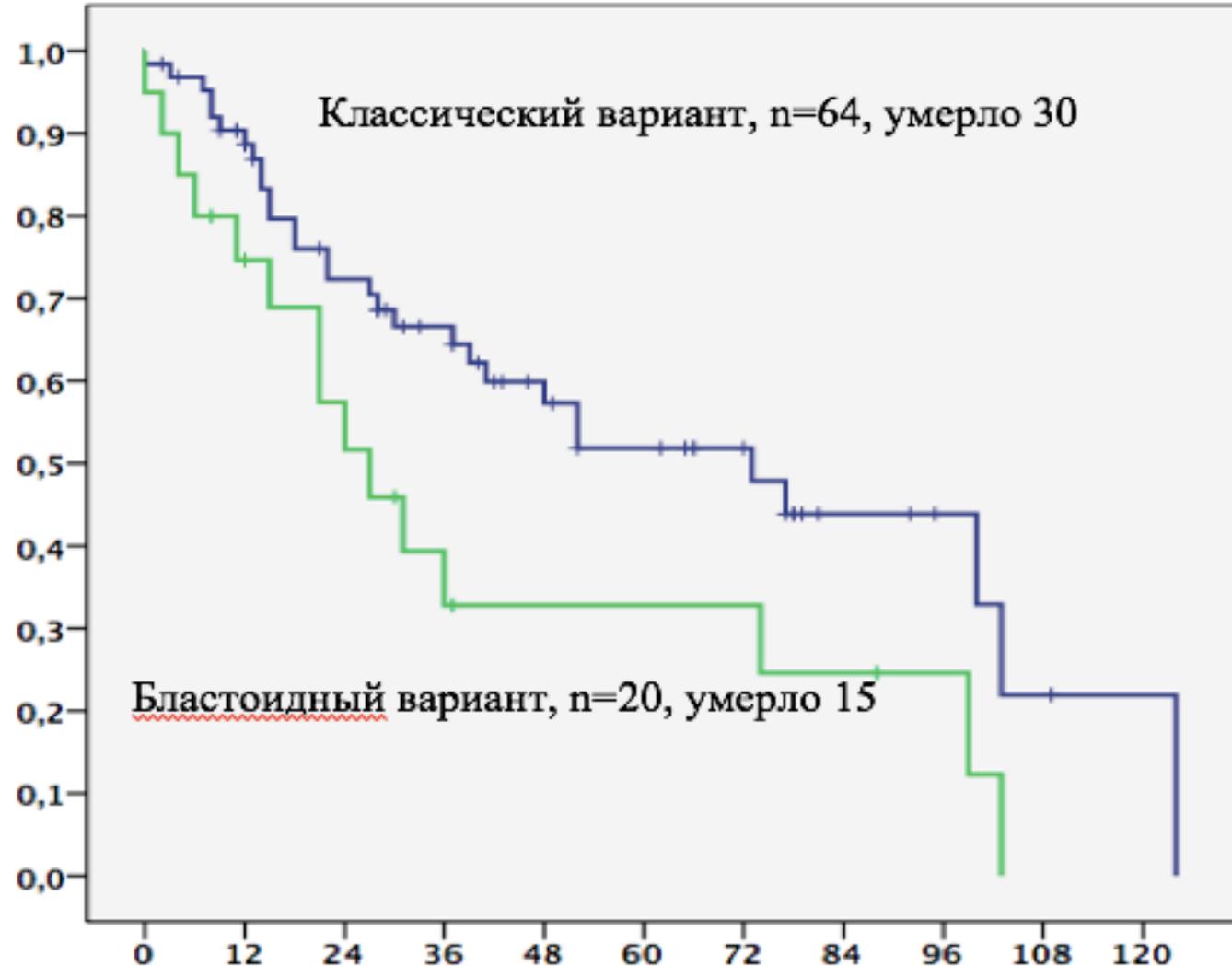


Март – апрель 2019

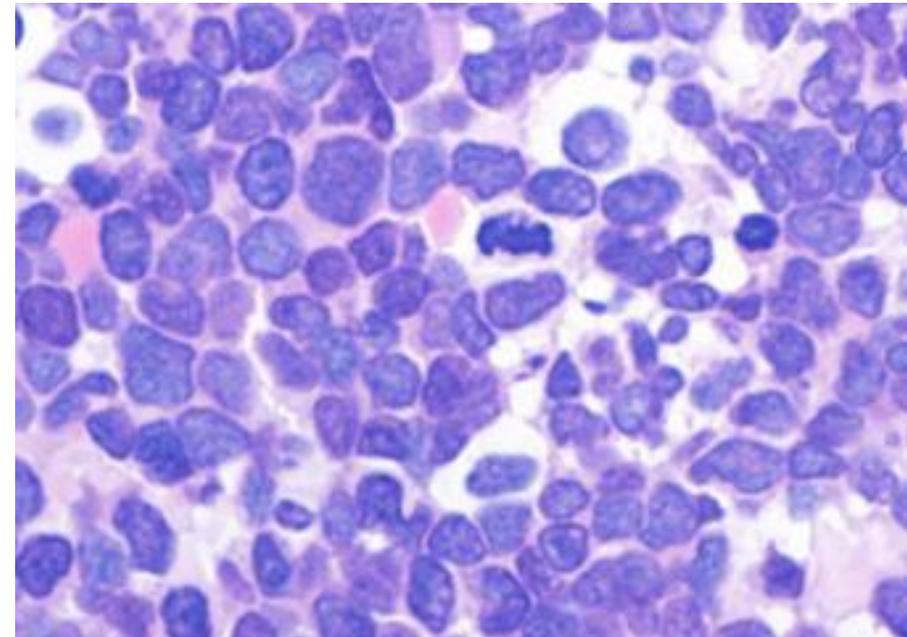
# Бластоидный вариант МКЛ: две возрастные группы и две различные стратегии терапии



# Бластоидный вариант: данные собственного регистра

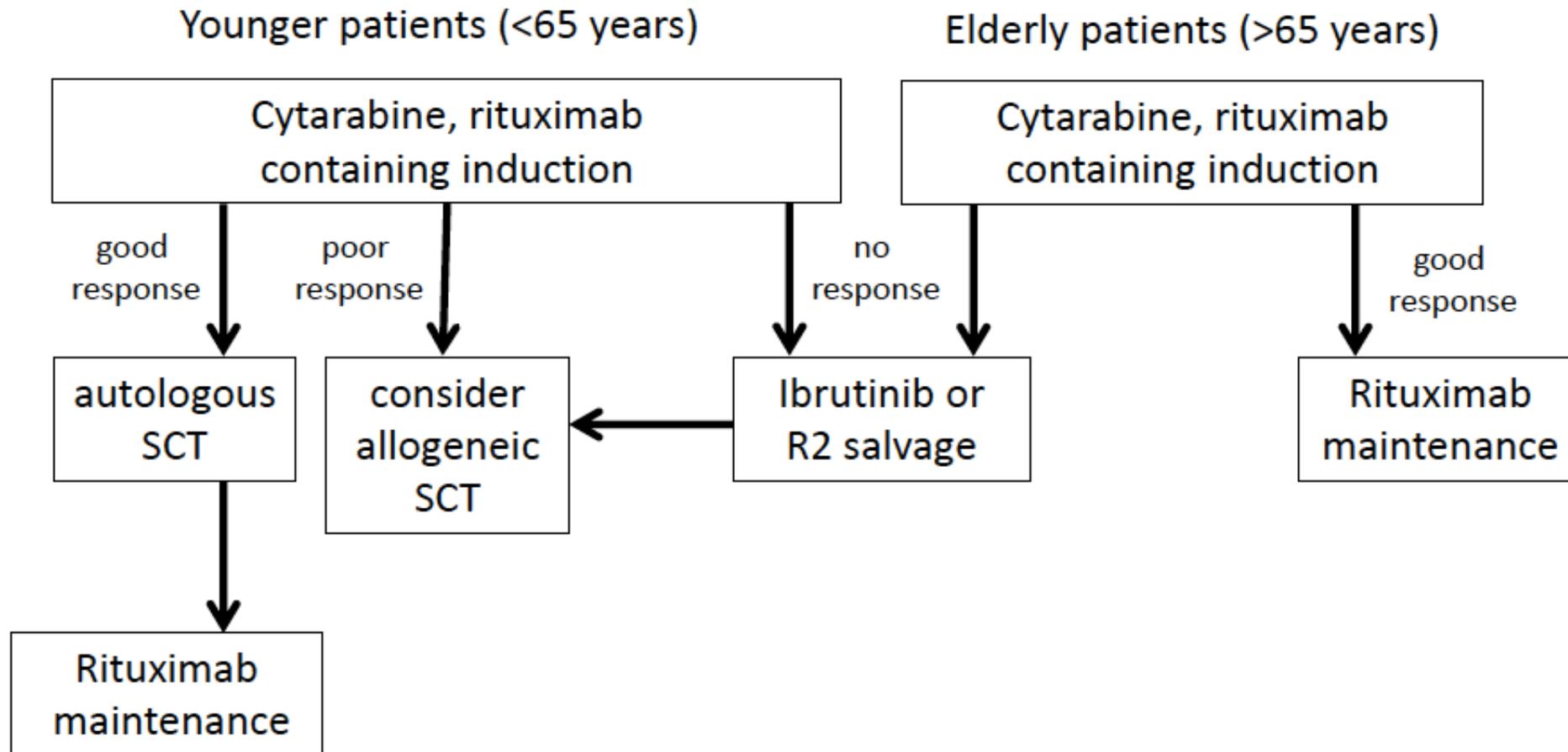


Медиана общей выживаемости при бластоидном варианте составила 27 месяцев, 95%ДИ (14 ; 40), при классическом – 73 месяца, 95% ДИ (40 ; 106).



# Бластоидная и плеоморфная морфология МКЛ – возможные опции

**Figure 3: Suggested therapeutic algorithm in high risk MCL (blastoid, Ki-67 >30%, Trp53 mutation)**



## МКЛ: Ищем виновников неудач терапии. Кто они и сколько их?

Мутации	Негативное влияние	Публикации
MYC, TP53, NOTCH1/NOTCH2	Общая и беспрогрессивная выживаемость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proc. Natl. Acad Sci USA 2013;110:18250–18255</li> <li>• Proc Natl.Acad Sci USA. 2006;103:2352–2357.</li> <li>• Blood. 2014;123:2988–2996.</li> <li>• Blood. 2012;119:1963–1971.</li> <li>• Blood. 2013;121:3161–3164.</li> <li>• Leukemia 2011;25:1904–1908.</li> <li>• Br J. Haematol. 2014; 166:98–108.</li> <li>• Blood. 2015;126:604–611.</li> <li>• Oncotarget. 2015;6:42362–42371.</li> <li>• Histopathology. 2016;68:442–449</li> </ul>
TP53, MLL2	Беспрогрессивная выживаемость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood. 2015;126:336</li> </ul>
KMT2D, TP53	Общая и беспрогрессивная выживаемость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematol. Oncol. 2017;35:94–95.</li> </ul>
TP53(>50% ИГХ),	Общая выживаемость и свободная от неудач терапии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hematol Oncol. 2017;35:139–140</li> </ul>
TP53, CDKN2A (делеции)	Общая выживаемость	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EHA Abstract. Blood. 2017;blood-2017-04-779736</li> </ul>

# Разнообразие аномалий и отсутствие таргетных агентов

**TABLE 2** Summary of prognostic markers with negative impact on outcomes, response to treatment in patients with MCL

Currently used	Potential for inclusion in clinical practice
<ul style="list-style-type: none"><li>• Poor performance status</li><li>• CNS involvement at diagnosis</li><li>• Transformed MCL</li><li>• Blastoid/pleomorphic cytomorphology</li><li>• Simple MIPI high-risk category<sup>58</sup></li><li>• Ki-67% &gt;30%<sup>59</sup></li><li>• Complex karyotype<sup>66</sup></li><li>• TP53 mutations or overexpression of TP53 by immunohistochemistry<sup>29</sup></li><li>• MYC translocation or overexpression<sup>70</sup></li><li>• Unmutated IGHV status<sup>37</sup></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• NOTCH1 and NOTCH2 mutations<sup>75</sup></li><li>• CCND1</li><li>• NSD2 (WHSC1)<sup>75a</sup></li><li>• SWI/SNF (SMARCA4)<sup>a</sup></li><li>• BIRC3</li><li>• KMT2D/MLL2</li><li>• BTK<sup>88a</sup></li><li>• CDKN2A<sup>a</sup></li><li>• MAP3K14<sup>a</sup></li><li>• CARD11<sup>a</sup></li><li>• MCL35 RNA expression assay<sup>80</sup></li><li>• Tumor metabolic volume by PET-CT scans</li><li>• ctDNA-based clonal evolution</li><li>• MRD testing by flow cytometry, PCR for IgH, t(11;14)</li><li>• miRNA18b<sup>86</sup></li></ul>

Abbreviations: CNS, central nervous system; IGHV, immunoglobulin heavy chain; MCL, mantle cell lymphoma; miRNA, micro RNAs.  
<sup>a</sup>Including those with documented<sup>79,89</sup> ibrutinib/venetoclax resistance.

# Ибрутиниб, это шаг вперед, но...

**Table 4.** Combined targeted regimens: clinical trials with  $\geq 10$  patients.

Regimen	Phase	No. of patients	Prior regimens, median (range)	ORR (CR/CRu)	Median DOR, months	Median PFS/OS, months	Grade $\geq 3$ AEs
<i>Ibrutinib-based regimens</i>							
Ibrutinib + rituximab [82]	II	50	3 (1–9)	88% (44%)	Not reached	Not reached/not reached	Atrial fibrillation (12%), renal and urinary disorder (6%), neutropenia (4%), thrombocytopenia (4%). One death (2%; septic shock) possibly treatment related
Ibrutinib + R <sup>2</sup> (MCL6 PHILEMON) [83]	II	50	2	83% (41%) (n = 29 evaluable)	Not reached	Not reached/not reached	Neutropenia (10%), grade 3 rash (10%) One death (septic shock) possibly treatment related
Ibrutinib + venetoclax [84]	II	23	2 (1–6)	71% (63%)	Not reported	74%/81%	Neutropenia (25%)
<i>Lenalidomide-based regimens</i>							
Lenalidomide + rituximab [64]	I/II	44	2 (1–4)	57% (36%)	18.9	11.1/24.3	Neutropenia (66%), lymphopenia (36%), thrombocytopenia (23%)
Lenalidomide + rituximab [85]	II	14	3 (1–7) <sup>a</sup>	55% (55%)	22.1	24.4/not reported	Neutropenia (34%), hypokalemia (10%), thrombocytopenia (8%), TFR 8%
Lenalidomide + bortezomib [86]	II	53	1 (1–5)	40% (15%)	Not reported	7/26	Thrombocytopenia (34%), neutropenia (21%), fatigue (21%), lymphopenia (15%), dyspnea (9%), diarrhea (9%), motor neuropathy (9%)
Lenalidomide + dexamethasone [87]	II	33	3 (2–7)	52% (24%)	Not reported	12/20	Neutropenia (53%), leukopenia (25%), thrombocytopenia (22%), infection (12%), febrile neutropenia (12%) One grade 5 AE (dyspnea/hypotension)
<i>Temsirolimus-based regimens</i>							
Temsirolimus + rituximab [88]	II	69 <sup>c</sup>	2 (1–9)	59% (19%)	10.6	TTP = 9.7/ OS = 29.5	Rituximab-sensitive group: Neutropenia (21%), thrombocytopenia (17%), fatigue (17%), leukopenia (13%), lymphopenia (10%) Rituximab-refractory group: Thrombocytopenia (38%), neutropenia (24%), leukopenia (14%)
<i>Bortezomib-based regimens</i>							
Bortezomib + rituximab [89]	II	42	2 (1–7) <sup>a</sup>	64% (26.5%) <sup>a</sup>	Not reported	8.9 <sup>a</sup> /61.5 <sup>a</sup>	One toxic death due to interstitial pneumonia
Bortezomib + rituximab [90]	II	14 <sup>a</sup>	2 (1–4)	29% (29%)	Not reported	1.9/not reported	Neutropenia (20%), thrombocytopenia (20%) Grade 3 neuropathy (52%)
Bortezomib + rituximab <sup>b</sup> [91]	II	19 <sup>a</sup>	2 (1–7) <sup>a</sup>	58% (16%)	Not reported	Not reported	Lymphopenia (62%), thrombocytopenia (39%), neutropenia (38%), neuropathy (33%), fatigue (15%)
Bortezomib + rituximab + dexamethasone [92]	II	16	3 (1–6)	81% (44%)	Not reported	12.1/38.6	Thrombocytopenia (38%), fatigue (19%), hyponatremia (13%) 2 patients discontinued bortezomib due to grade 3 peripheral neuropathy

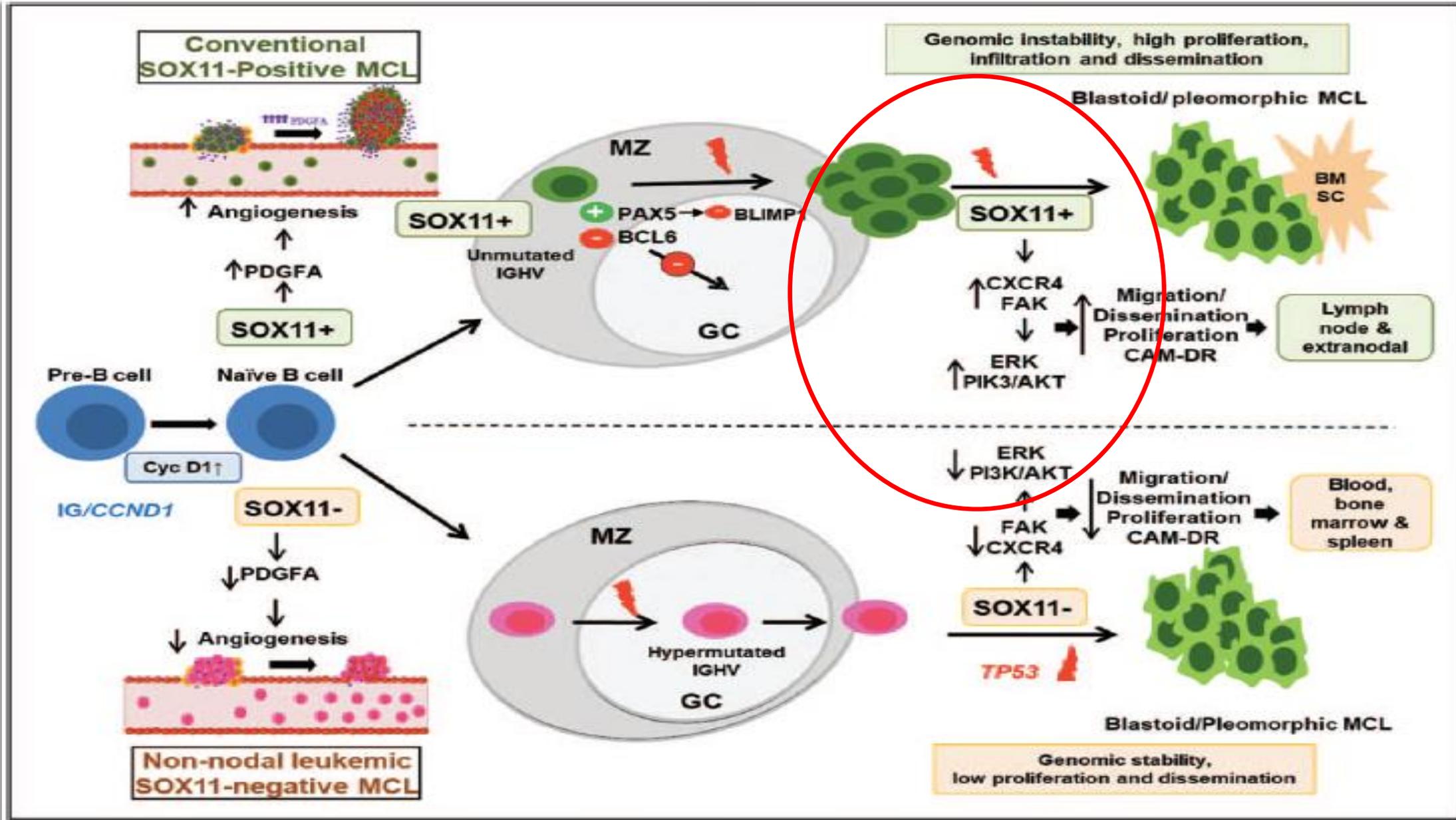
AE: adverse event; CR: complete response; CRu: unconfirmed complete response; HD-MTX-AraC: high-dose methotrexate and cytarabine; hyperCVAD: hyperfractionated cyclophosphamide; vincristine; doxorubicin; and dexamethasone; MCL: mantle cell lymphoma; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; retro: retrospective study; R: rituximab; R/R: relapsed/refractory; TFR: tumor flare reaction.

<sup>a</sup>These trials also included patients with other NHL subclasses (or occasionally other hematological malignancies); data marked by superscript a are for all patients, rather than the subset of MCL patients.

<sup>b</sup>Two different dosing regimens.

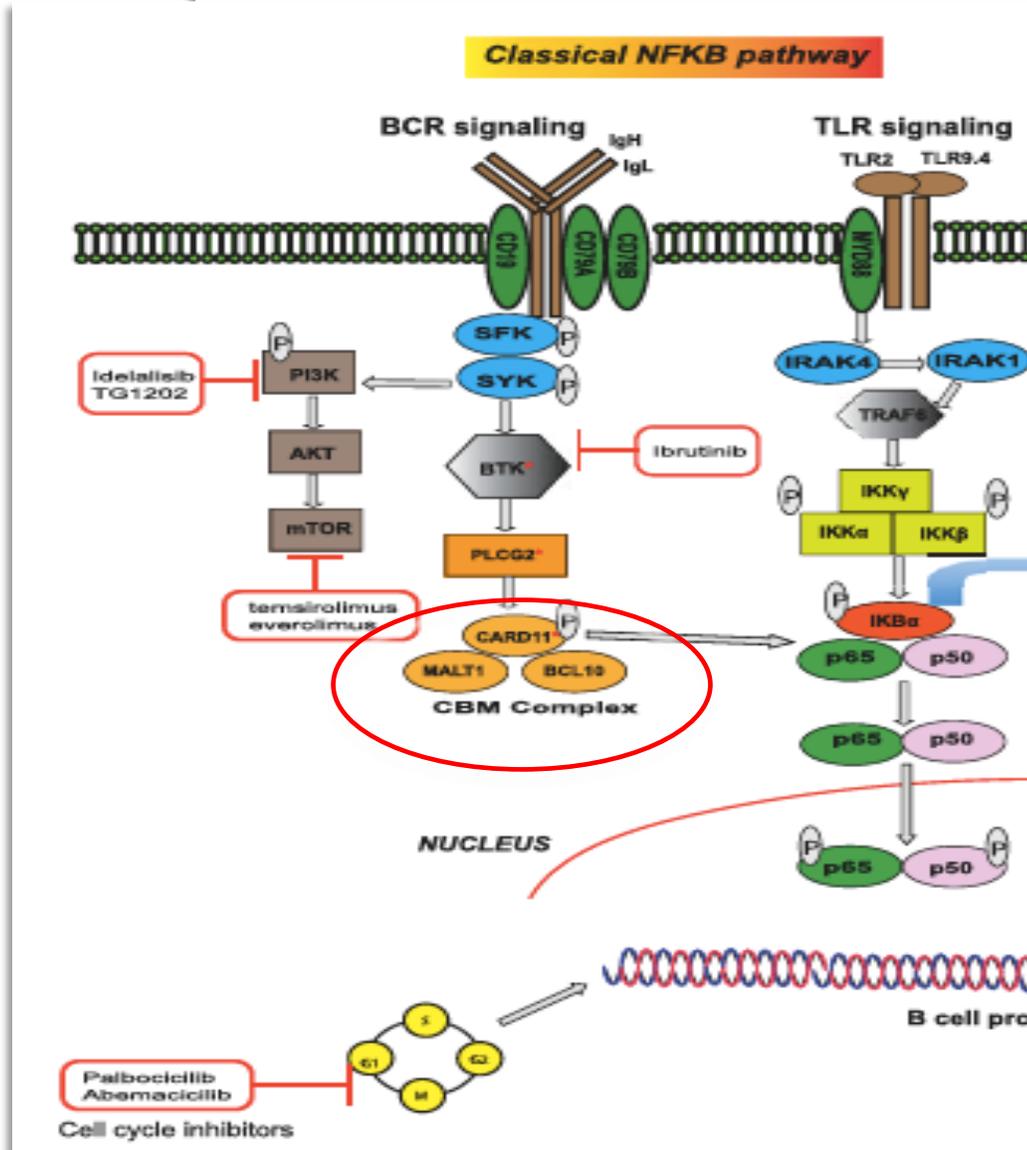
<sup>c</sup>Rituximab-sensitive group, n = 48; rituximab-refractory group, n = 21. Efficacy analysis performed in entire evaluable population; safety analysis split by group.

# SOX 11 – один из ключевых запускающих патогенез факторов



# Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials

Rishu Agarwal<sup>a,b</sup>, Mark A. Dawson<sup>a,b,c,d</sup>, Martin Dreyling<sup>e</sup> and Constantine S. Tam<sup>b,c,f,g</sup>

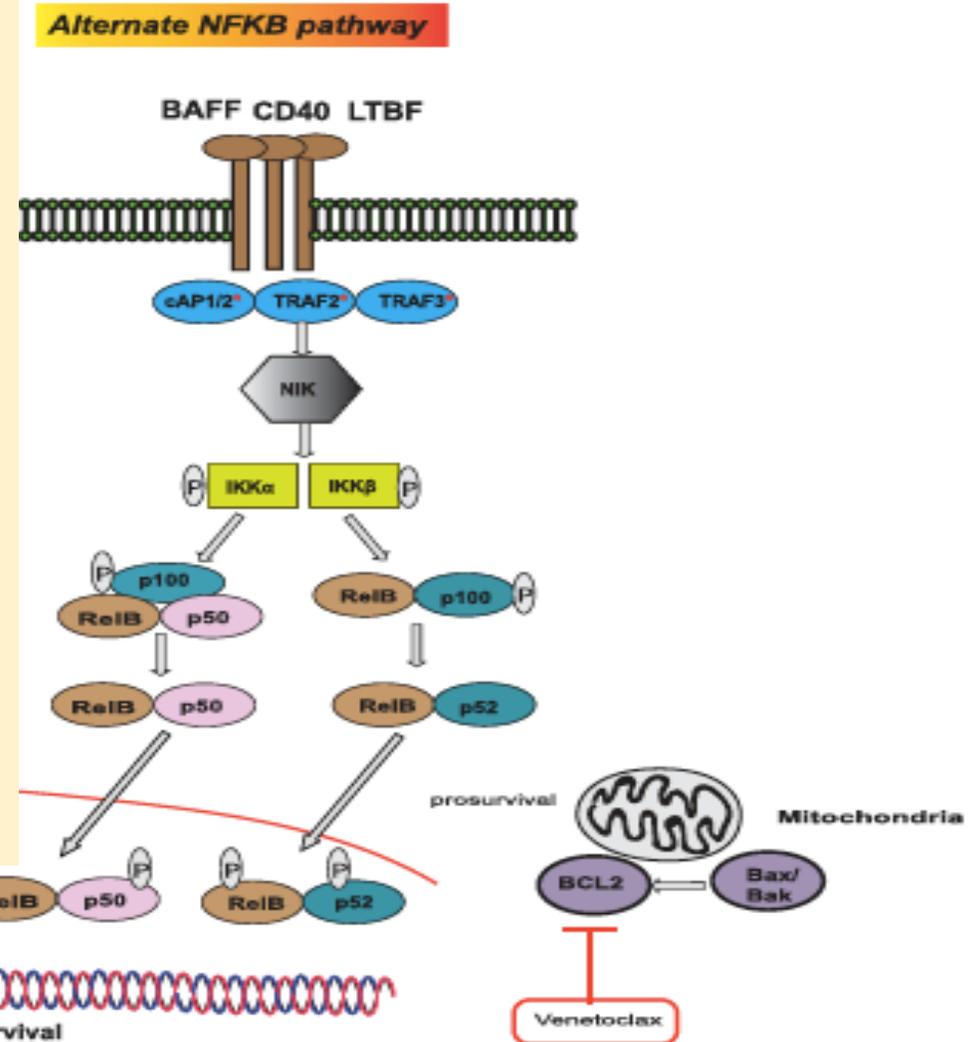


- ✓ Если «работает» классический (канонический) путь активации NF-κB – через TNF, TLR4, BCR или TCR на p65/p50 – воздействие посредством ингибиторов ВТК (ибрутиниб) скорее будет успешным
- ✓ NB! Мутации ВТК/PLCG2 – крайне редкое явление при МКЛ в сравнении с ХЛЛ и МВ (Blood. 2016;128:82–92, Nat. Med. 2014;20:87–92, Oncotarget. 2016;7:38180–38190)
- ✓ Мутации CARD11 – активируют канонический путь независимо от состояния ВТК и могут быть причиной резистентности к ибрутинибу или ибрутинибу и леналидомиду – 5,5% среди 179 первичных случаев (Wu et al. Oncotarget. 2016;7:38180–38190)

# Understanding resistance mechanisms to BTK and BCL2 inhibitors in mantle cell lymphoma: implications for design of clinical trials

Rishu Agarwal<sup>a,b</sup>, Mark A. Dawson<sup>a,b,c,d</sup>, Martin Dreyling<sup>e</sup> and Constantine S. Tam<sup>b,c,f,g</sup>

- ✓ Если активен альтернативный путь активации NF- $\kappa$ B – от BAFF, CD40, LTBF до RelB/p50,p52 – может быть первичная резистентность к ибрутинибу и не только к нему
- ✓ Мутации описанные для МКЛ, включающие альтернативный путь – нонсенс мутации TRAF2 и делеция TRAF3 (это негативные регуляторы альтернативного пути). Мутации TRAF2 и VIRC3 – 6 – 10% из группы 165 первичных случаев (Rahal et al. Nat.Med. 2014;20:87–92)

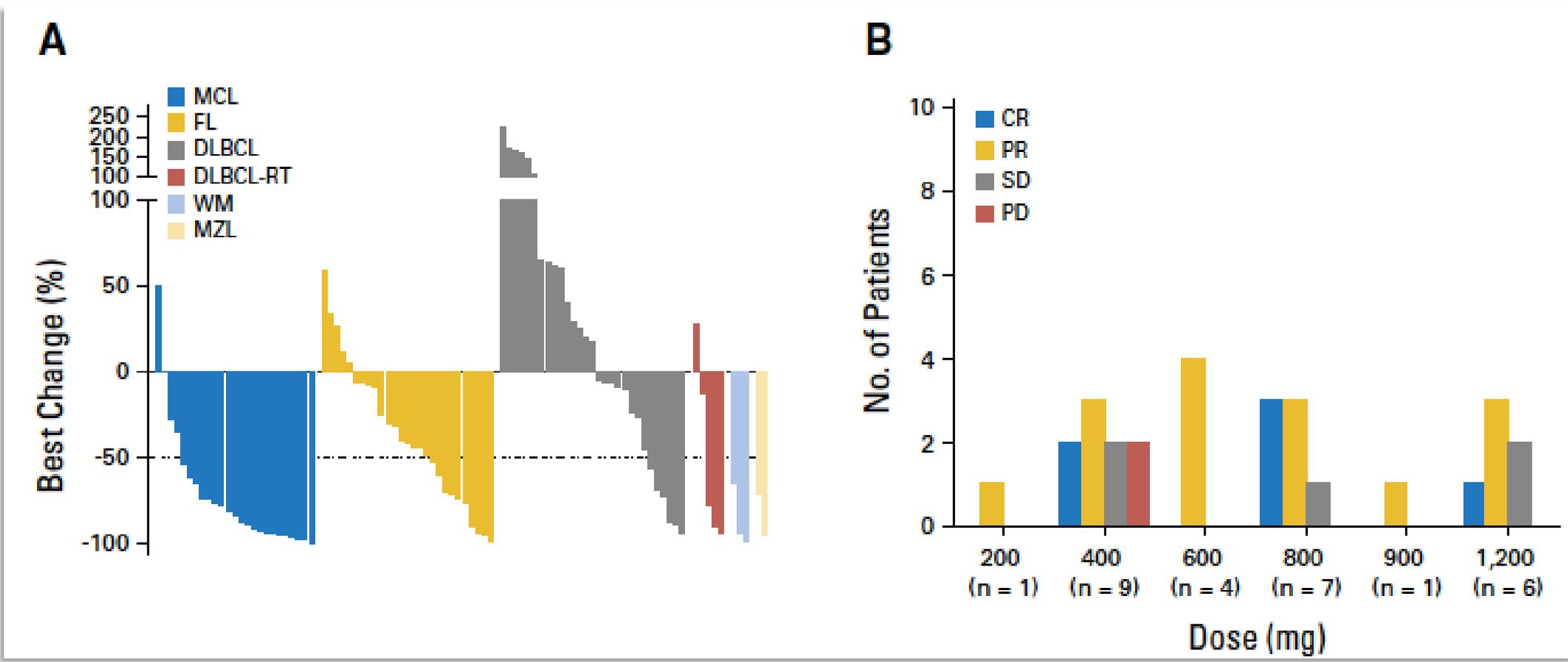


Palbociclib  
Abemaciclib

Cell cycle inhibitors

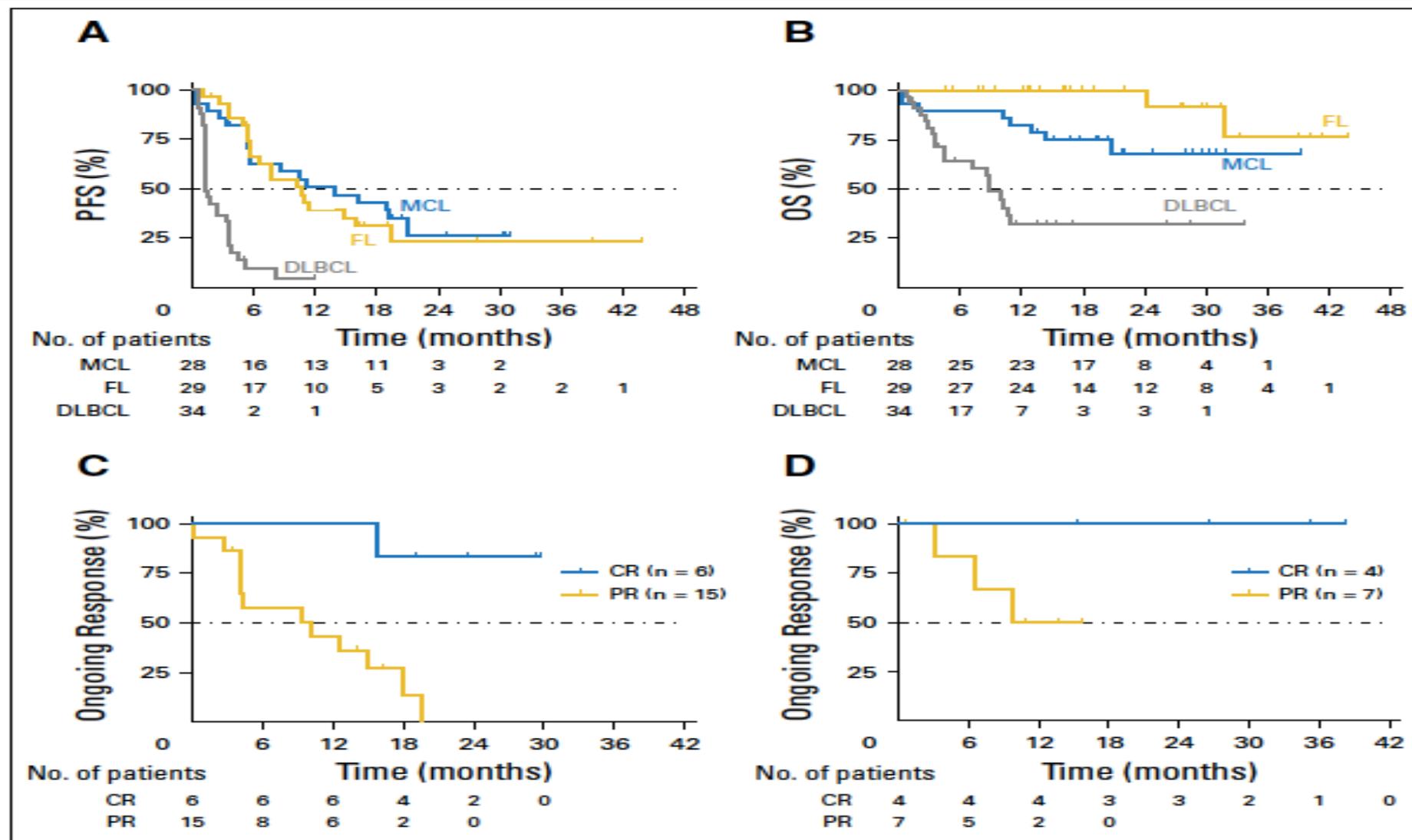
# Венетоклакас: пациенты с Р/Р МКЛ, не получавшие ингибиторов ВТК, I фаза

✓ Частота ОО - 44% (МКЛ - 75%; ФЛ - 38%; ДВККЛ - 18%)

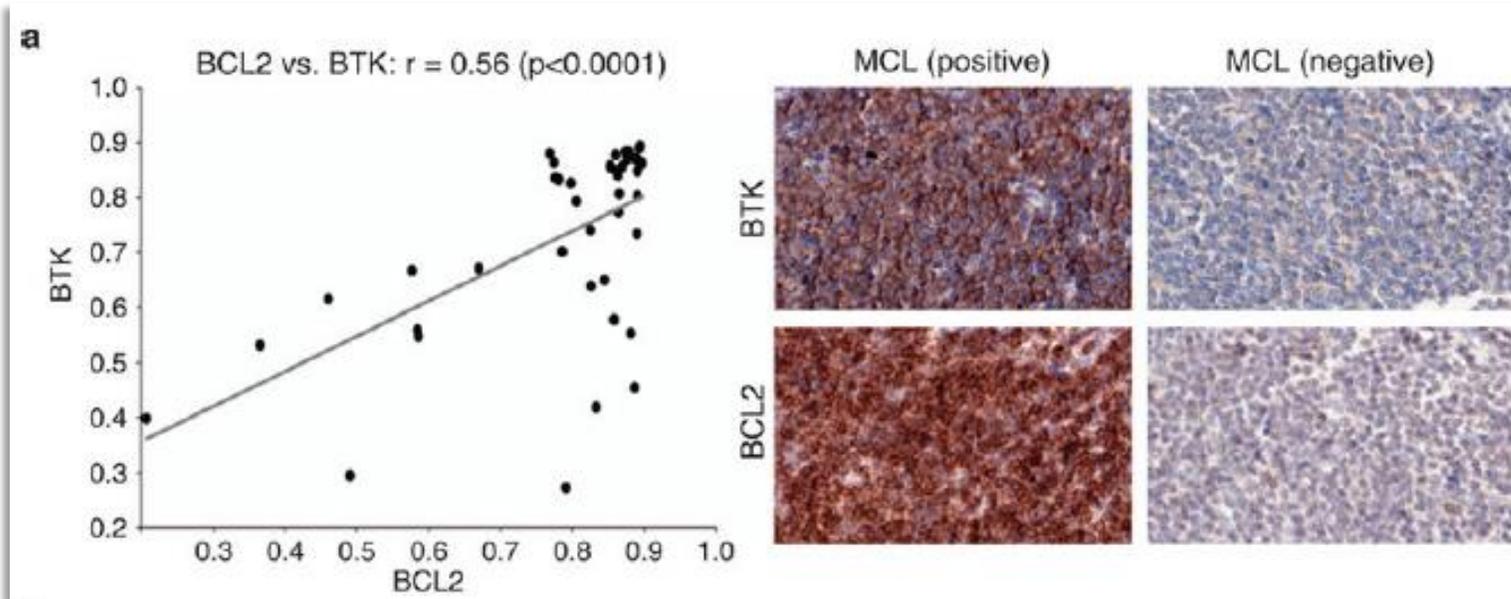


# Венетоклак: пациенты с Р/Р МКЛ, не получавшие ингибиторов ВТК, I фаза

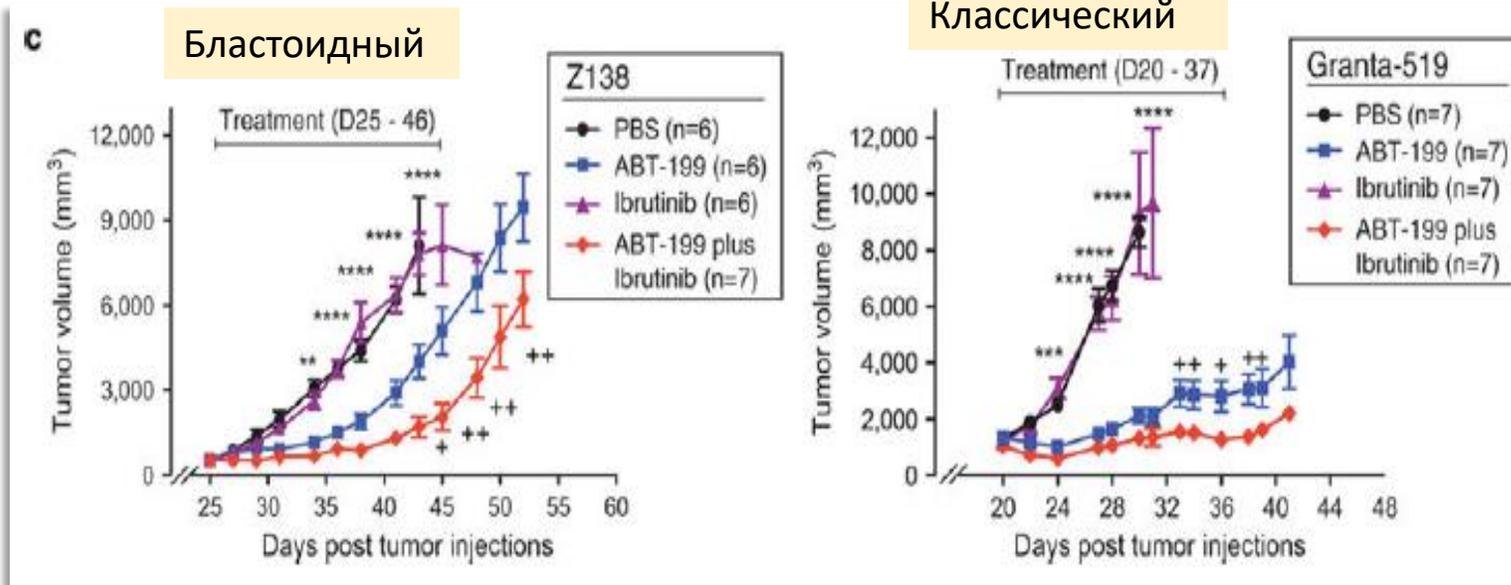
✓ Медиана БПВ - 6 месяцев (МКЛ – 14 мес., ФЛ – 11 мес, ДВККЛ – 1 мес)



# Позитивная корреляция BCL-2 и ВТК: мишень для комбинированной терапии

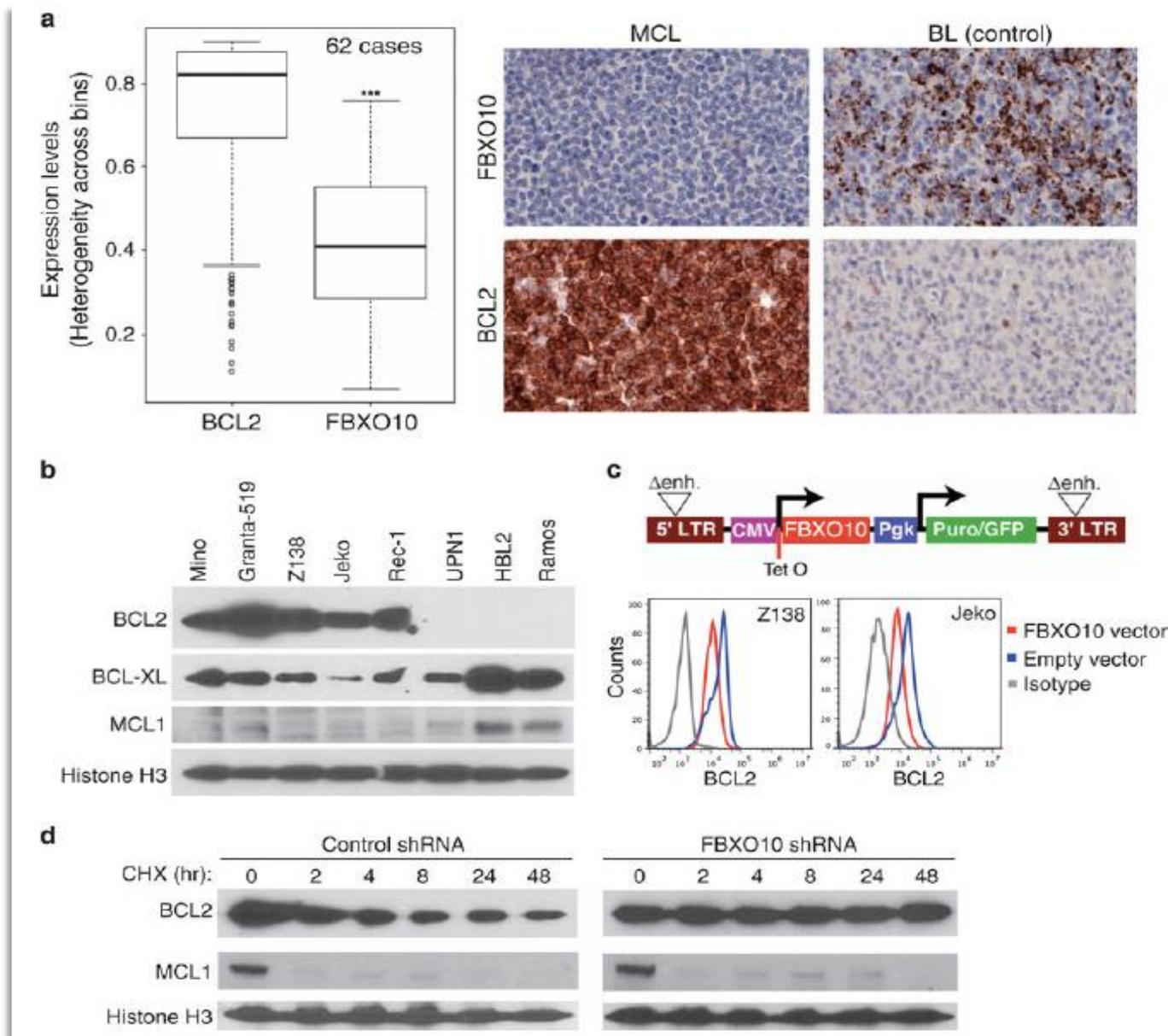


- Факт из исследования 62 случаев МКЛ: **линейная положительная корреляция между ВТК и BCL-2**
- Синергизм ибрутиниба и венетоклакса против двух клеточных линий МКЛ – Z138 (бластоидный вариант) и Granta -519 (классический вариант)



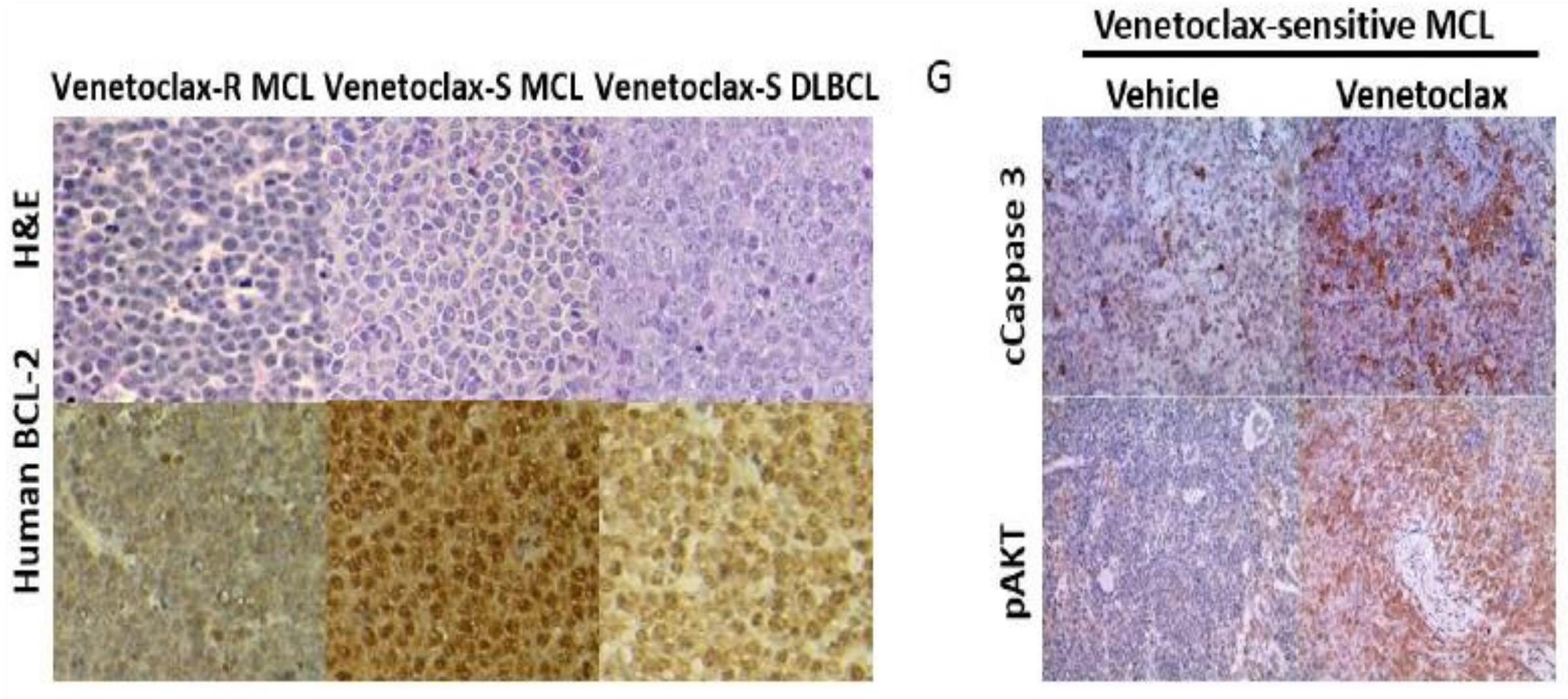
- NB! При бластоидном варианте отсрочка во времени до экспоненциального роста составляет около 21 дня

Гиперэкспрессия BCL-2 при МКЛ: дефект E3 – убиквитин-лигазы FBXO10 – отключение деградации bcl-2 протеосомами



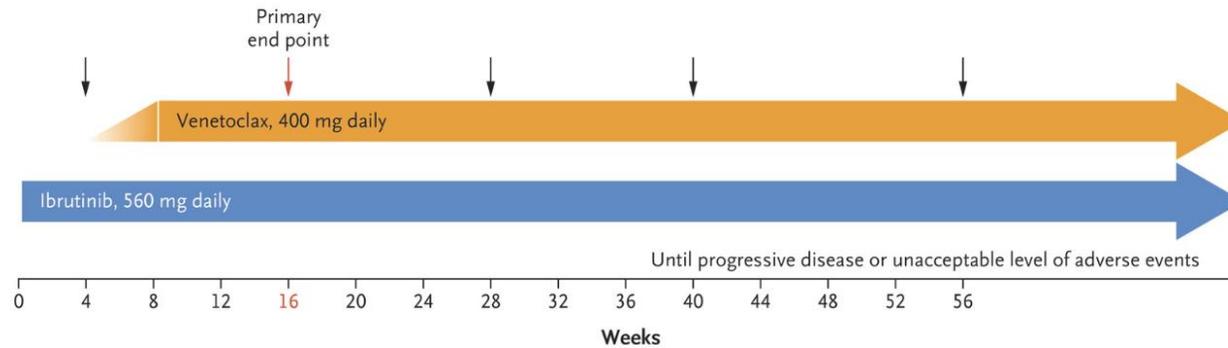
- ✓ Высокая экспрессия BCL-2 – это следствие дефекта деградации протеина в протеосомах
- ✓ Но, это явление делает клетки более чувствительными к венетоклаксу

# Экспрессия BCL-2 при МКЛ и ДВККЛ в чувствительных и резистентных случаях. Активация апоптоза венетоклаксом при чувствительной МКЛ

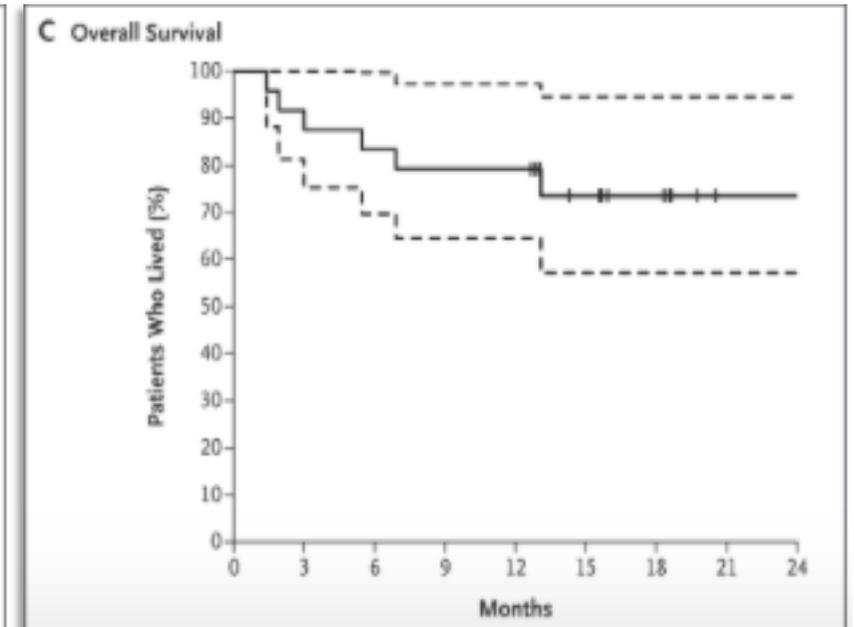
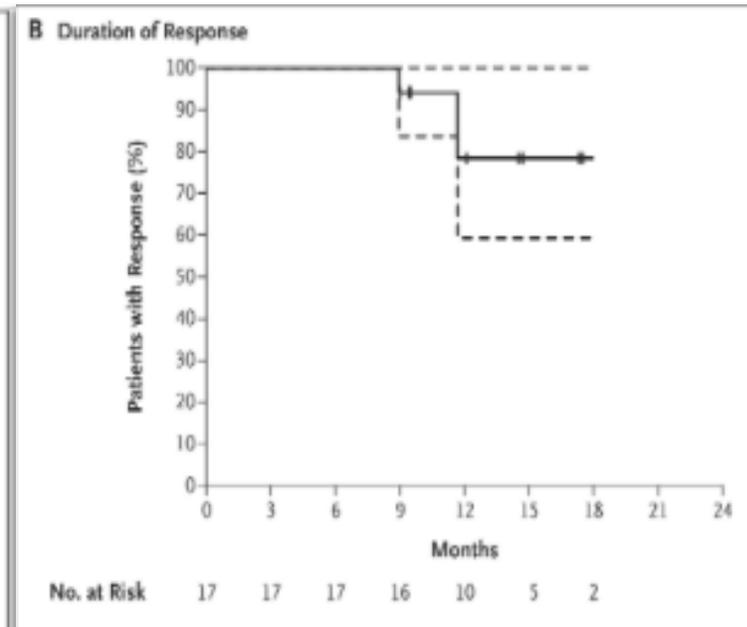
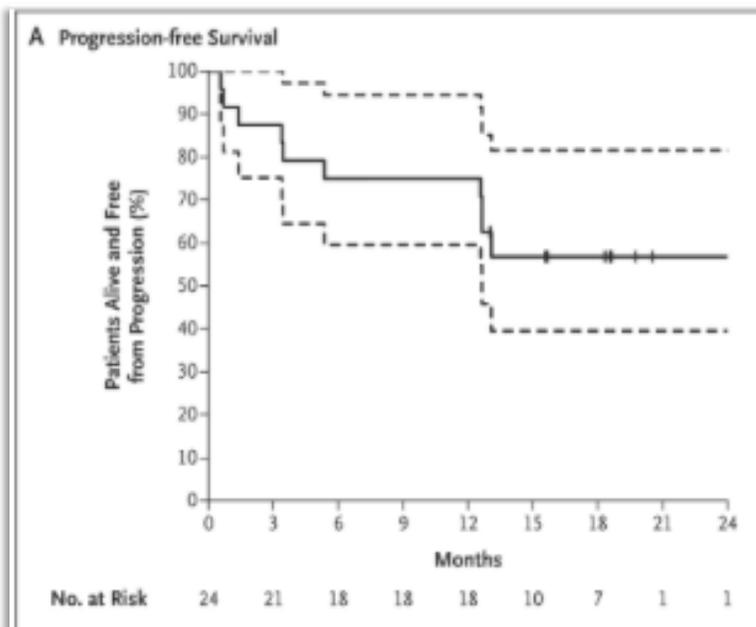


# Ibrutinib plus Venetoclax for the Treatment of Mantle-Cell Lymphoma

Constantine S. Tam, M.B., B.S., M.D., Mary Ann Anderson, M.B., B.S., Ph.D., Christiane Pott, M.D., Ph.D., Rishu Agarwal, M.B., B.S., Sasanka Handunnetti, M.B., B.S., Rodney J. Hicks, M.B., B.S., Kate Burbury, M.B., B.S., Gillian Turner, B.N., M.I.P.H., Juliana Di Iulio, Ph.D., Mathias Bressel, M.Sc., David Westerman, M.B., B.S., Stephen Lade, M.B., B.S., *et al.*



- 23 пациента Р/Р МКЛ и 1 первичный
- 50% имели aberrации TP53
- ПО – 62% на 16 неделе по ПЭТ



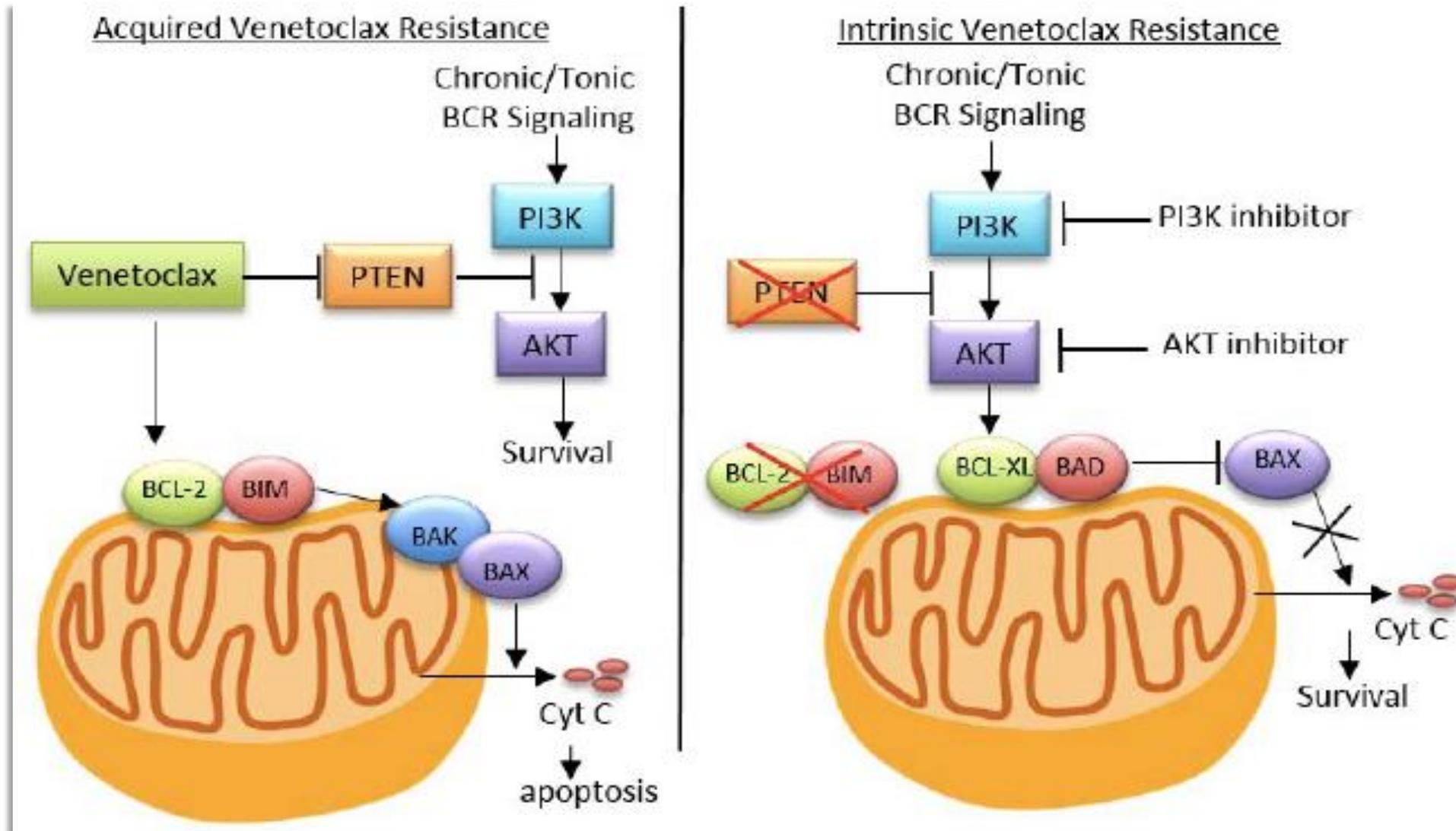
В ответ на воздействие венетоклаксом происходит перестройка сигнальных и метаболических путей.

Профиль перестроек имеет древнее эволюционное значение

Pathways	Up-regulated Proteins	Down-regulated Proteins
Apoptosis	<u>caspase 7, caspase 3</u>	
DNA Damage Response/Repair	<u>DM-Histone 3, DM-K9-histone 3, pH2AX, pCHK2</u>	ATM, <u>CHK2</u> , ERCC5, ERCC1, MSH6, MSI2, PAICS, <u>PMS2, Rad50, Wee1, XPA</u>
Survival Signaling	<u>pSRC, Smad3, pSHP-2, pMEK1, pMAPK, pJNK, Jak2, c-Met, B-raf, pAKT, pLRP6, ER-a, AR, HES1, GATA3</u>	14-3-3-beta, 53BP1, A-Raf, AKT, Cyclin-E1, c-Abl, C-Raf, <u>eEF2K, eIF4E, eIF4G, HER3, JNK2, MEK1, Mnk1, mTOR, p70-S6K1, p38-MAPK, p44-42-MAPK, PI3K-p85, PKA-a, PKCa, PTEN, Rictor, RIP, Rock-1, RSK, pShc, Stat3, Stat5a, Syk, VEGFR-2</u>
Metabolism	Glutamate-D1-2, <u>GCLM</u>	FASN, glutaminase, <u>Hexokinase-2</u> , PDK-1, PKM2, TIGAR, <u>Atg3, WIPI2</u>
Ubiquitination		UBAC1, TRIM25
Mitochondria	<u>TFAM, SOD2</u>	BAP1, HSP27

**Приобретенная резистентность к VEN ранее чувствительных клеток МКЛ: активация АКТ**

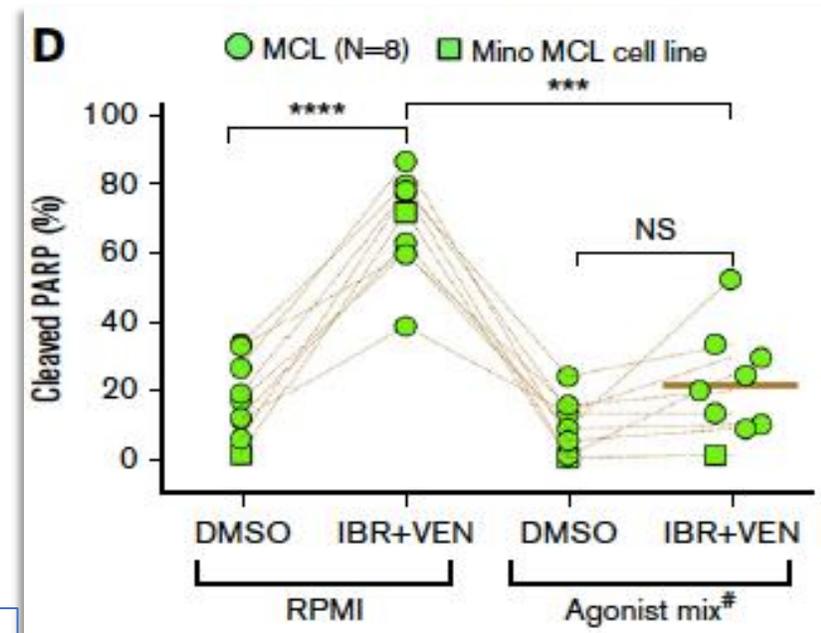
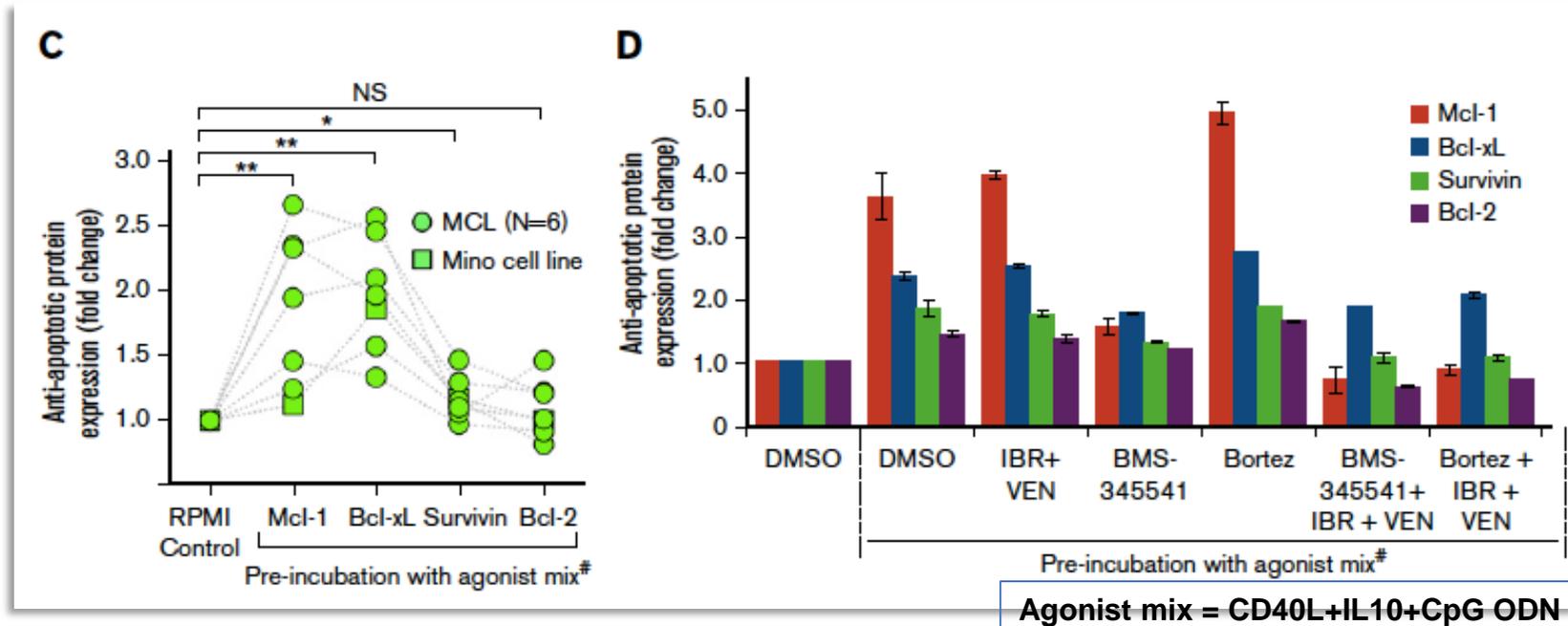
**Первичная резистентность к VEN чувствительных клеток МКЛ: низкая экспрессия BCL-2, исходная активность АКТ**



Стромальные элементы могут индуцировать резистентность и к комбинации VEN+IBR! Переключение сигнальной оси на альтернативный путь активации NF- $\kappa$ B через Toll-like – рецептор 9 (TLR9)

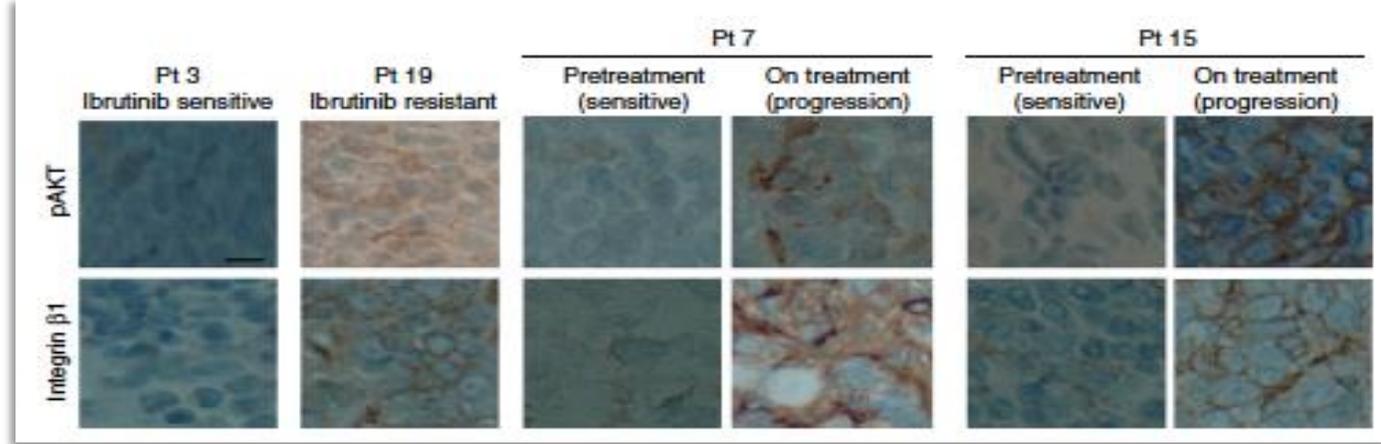
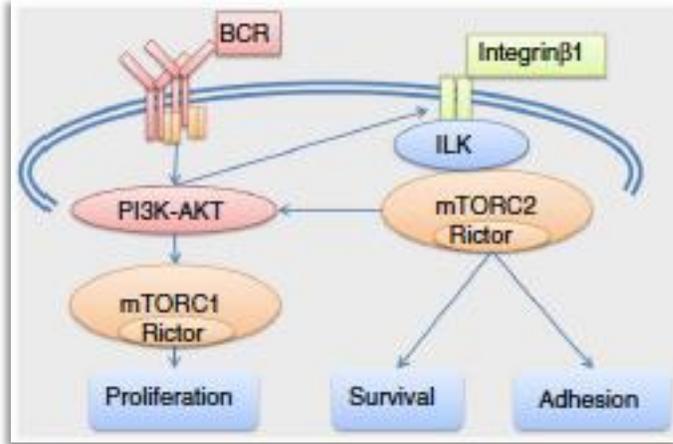
**Повышение экспрессии антиапоптотических факторов, независимых от BCL-2**

**Игибирование апоптоза по PARP**

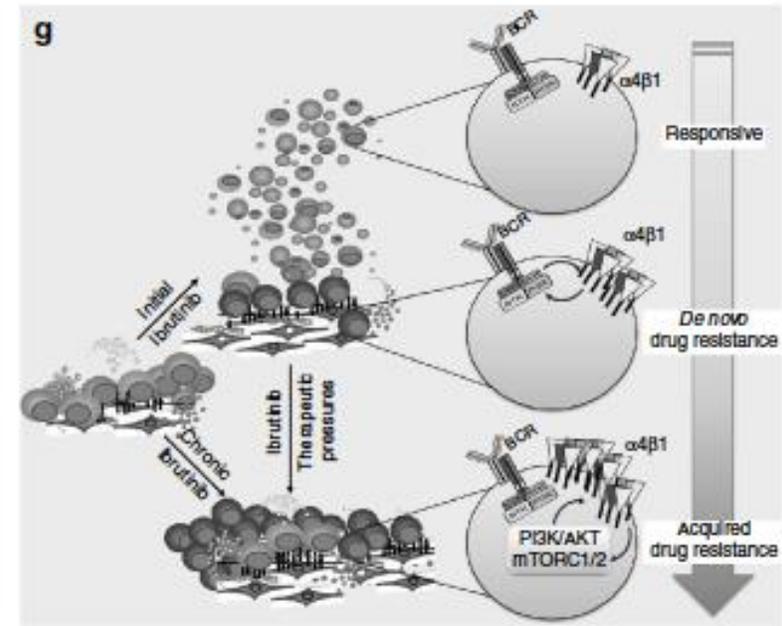
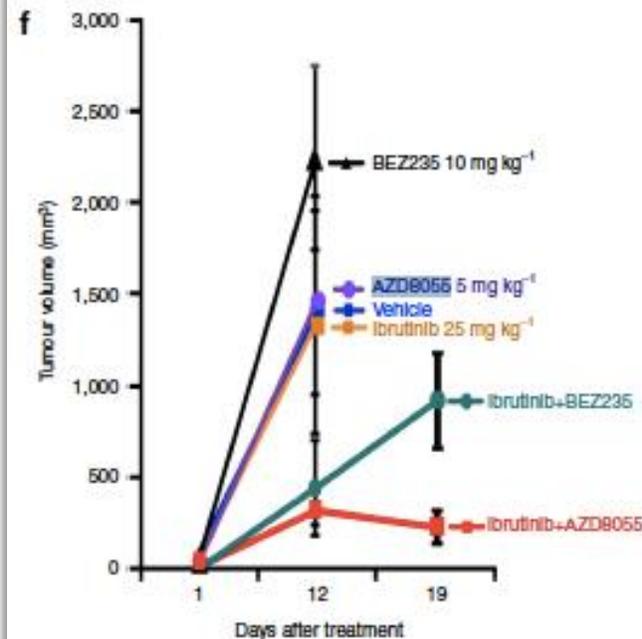


- Три агониста TLR 9 синтезируются микроокружением - CD40L, IL-10, CpG-ODNs (гуанидинуклеотид-олиго-дезоксинуклеотиды)
- Три агониста переключают сигнальную ось на альтернативный путь и активируют независимые от BCL-2 антиапоптотические факторы – MCL-1, survivin, Bcl-xL
- Данный сценарий резистентности актуален и для ХЛЛ и для МКЛ

**Стромальные клетки могут репрограммировать клетки МЖЛ: переключение сигнальной оси на PI3K – АКТ – mTOR - и интегрин – b1 – сигнальные пути в ответ на воздействие ибрутинибом. Поиск терапевтического решения**

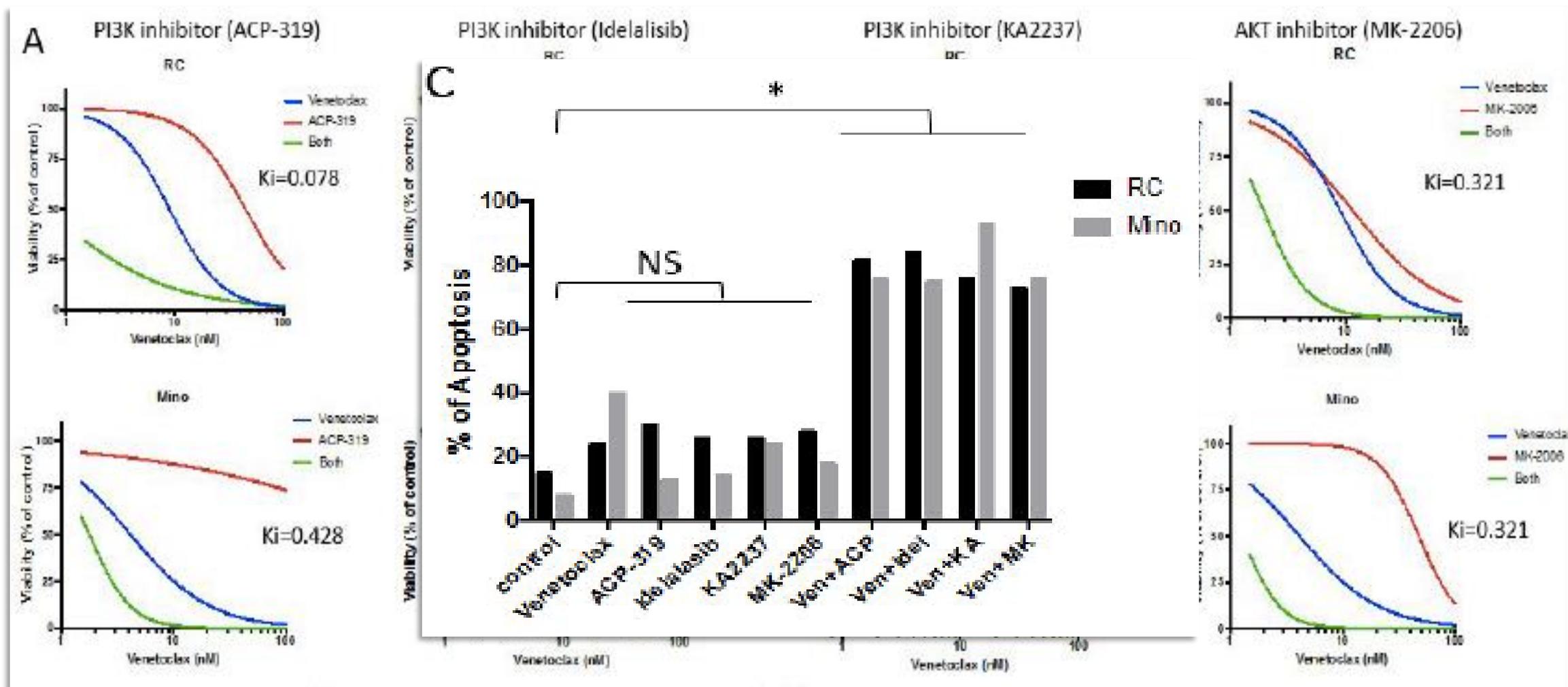


✓ NB! Комбинации ибрутиниба + ингибиторы АКТ, mTOR, PI3K и + ингибиторы протеасом драматически усиливает противоопухолевый ответ

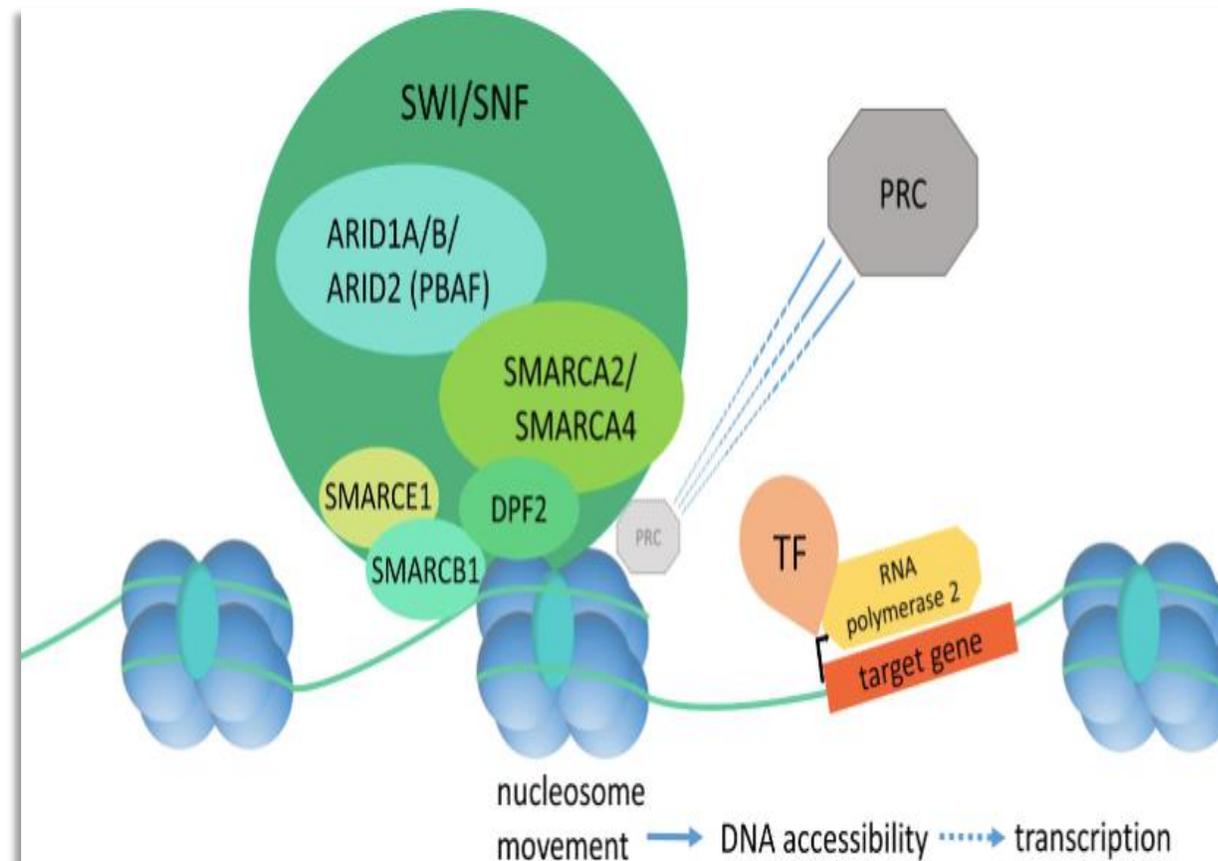
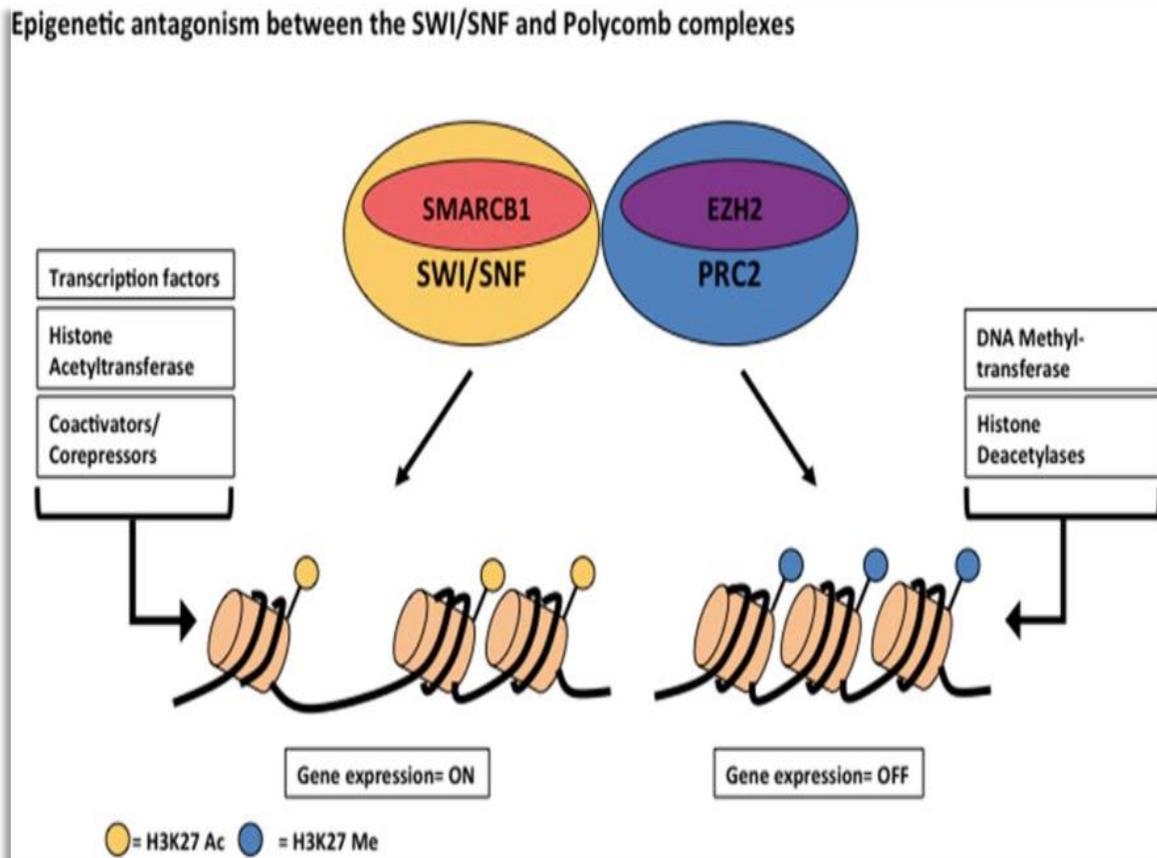


# Удар по VCL-2, и по АКТ или PI3K: от двух клинков спасенья нет (?)

*Клеточные линии: MINO – классическая МКЛ, RC - ДВККЛ*

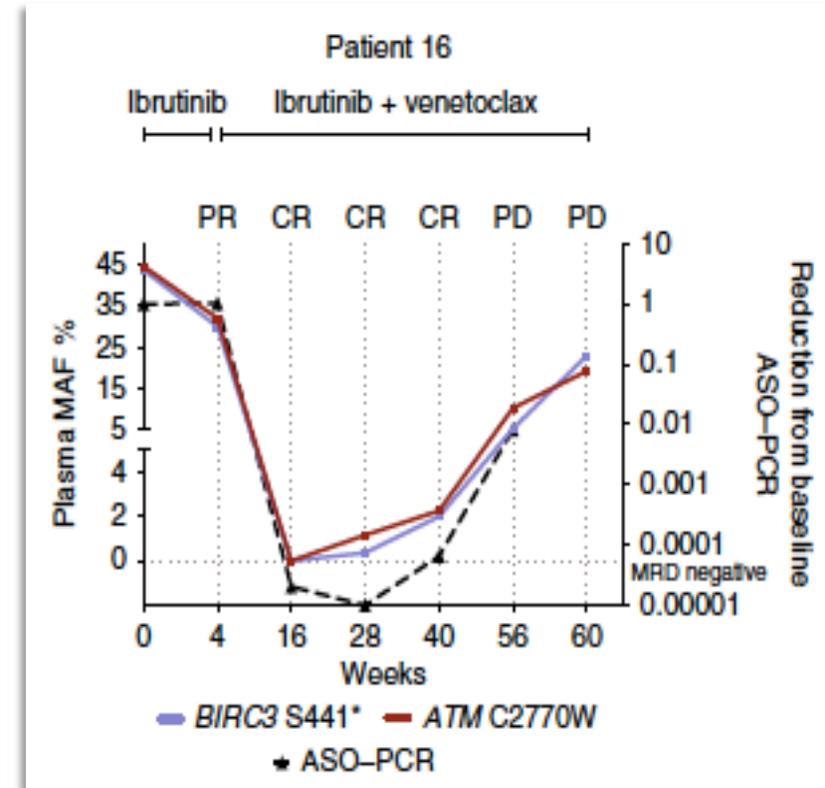
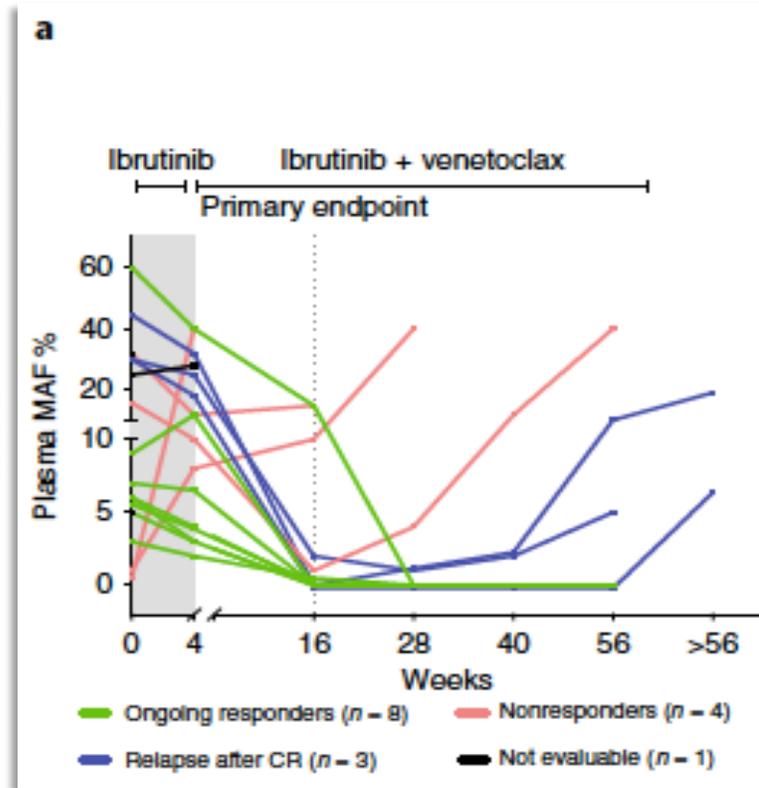
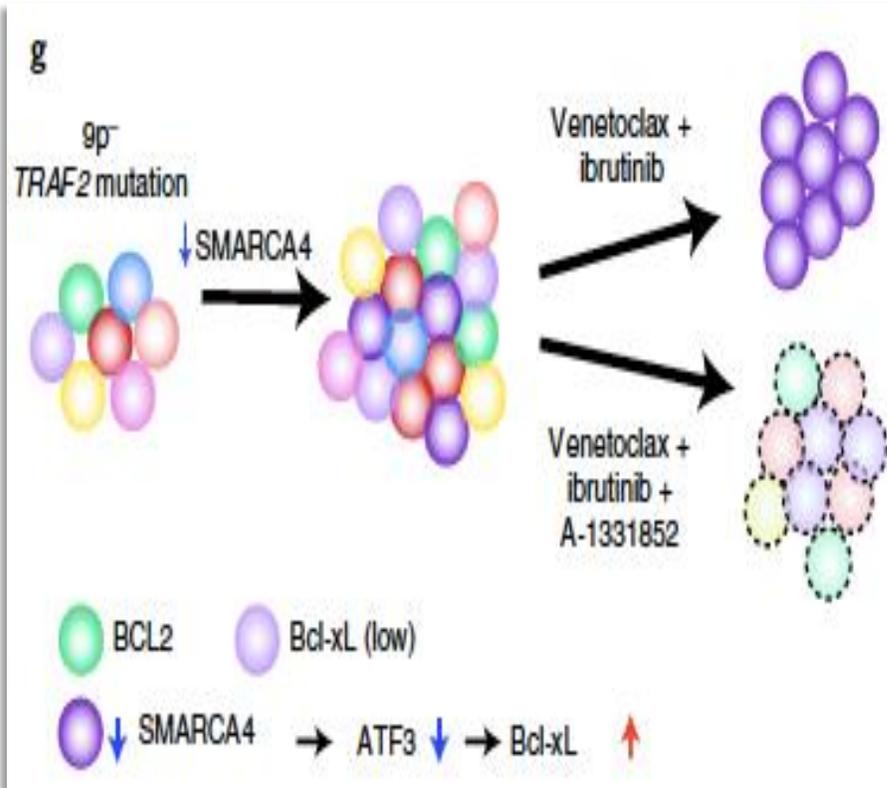


Адаптация к двум таргетным агентам при МКЛ.  
 Почему включаются древнейшие механизмы выживания, в настоящее время контролирующие закладку тканей и дифференцировку?



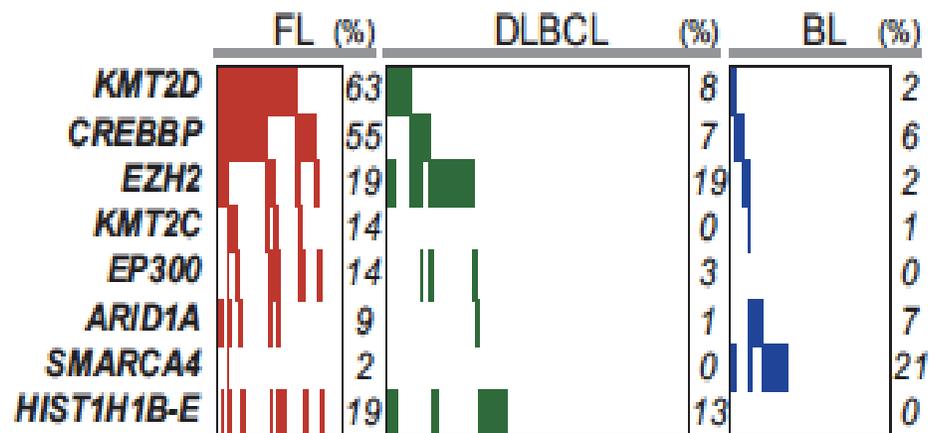
# Потеря или мутации компонентов SWI-SNF комплекса обеспечивает выживание клеток МКЛ на фоне обоих препаратов

Активация NF-κB (мутация TRAF 2) и перестройка работы циклосомы (мутация SMARCA 4) – и опухоль возрождается из MRD-негативного статуса несмотря на ибрутиниб + венетоклак

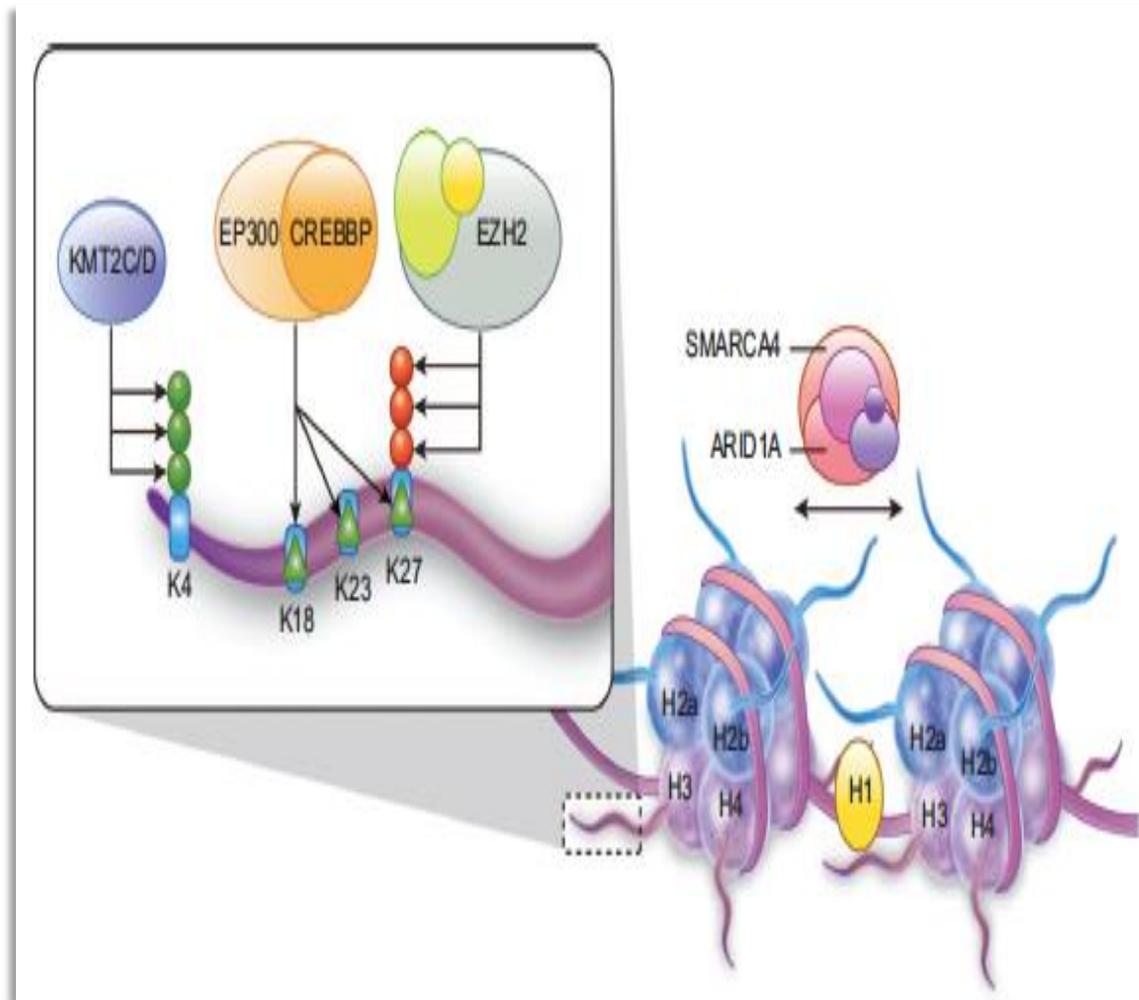


**NB! Аллель специфический ПЦР опережает клинику на 16 недель!**

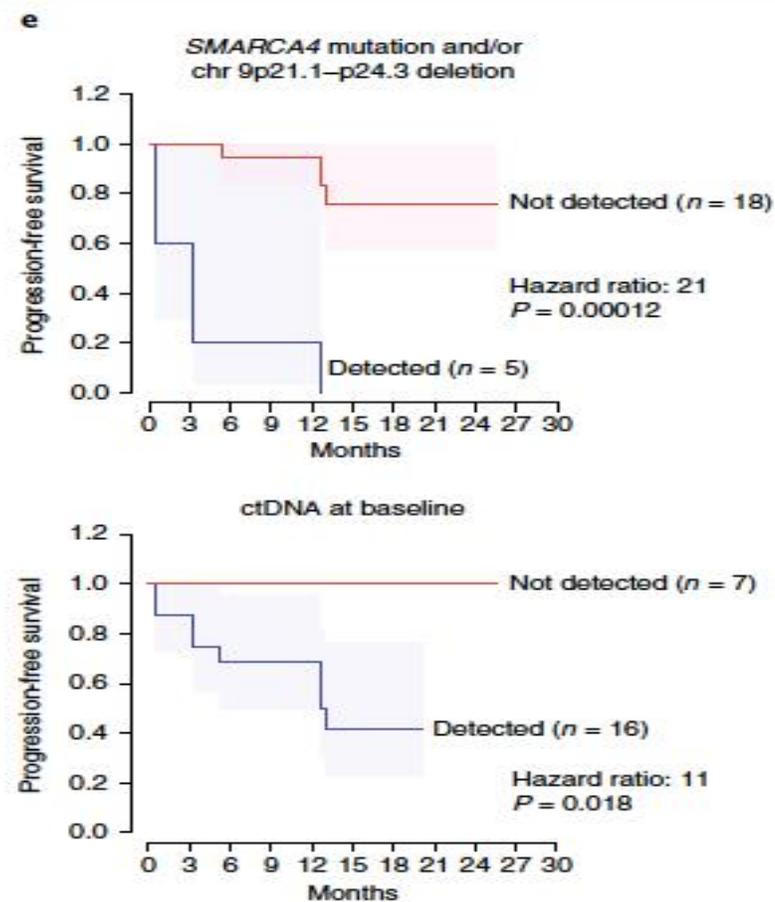
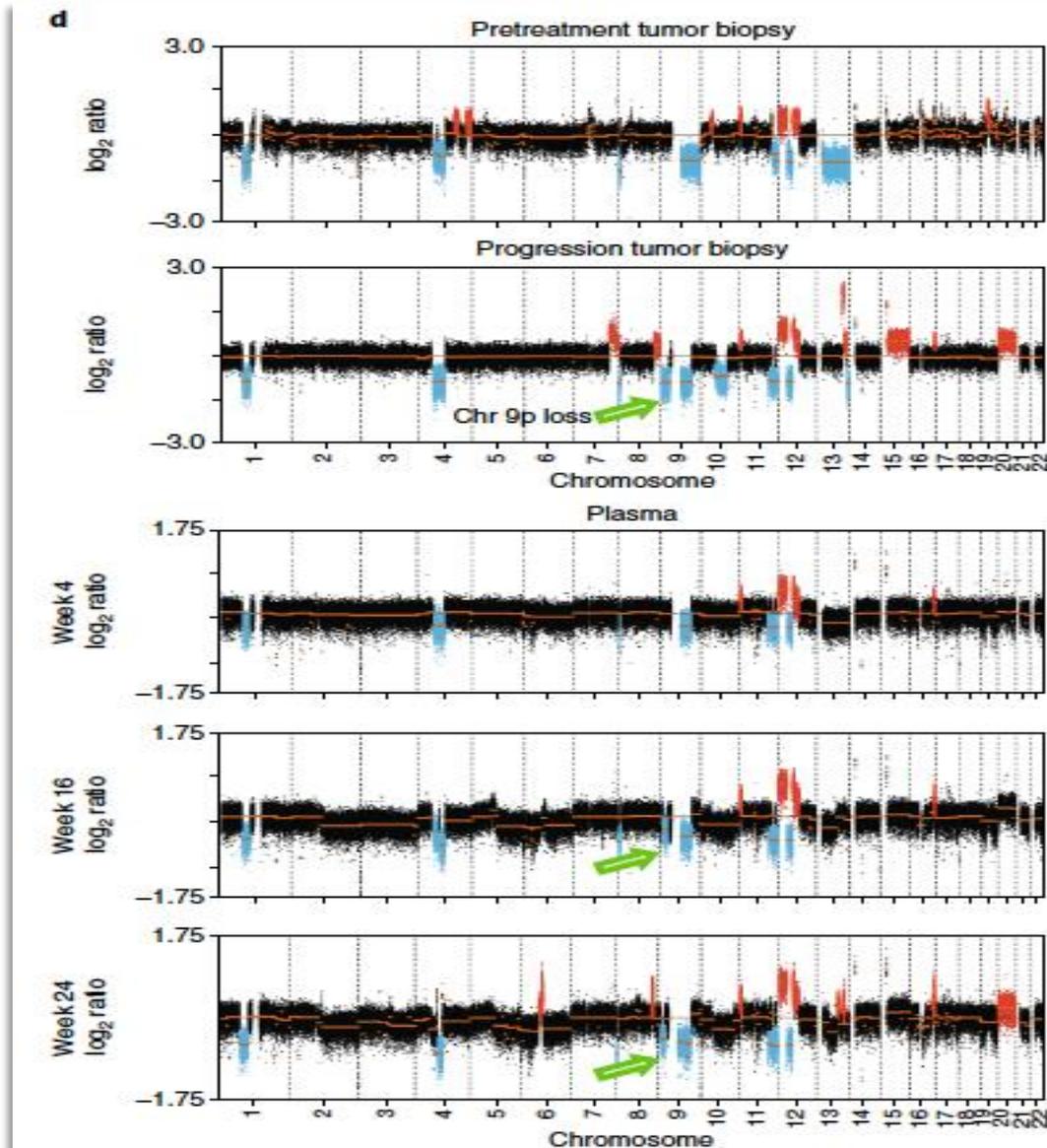
# Мутации SMARCA4 при НХЛ: чаще при лимфоме Беркитта



**Figure 2.** Frequency of chromatin modifying and organizing gene mutations in GCB lymphomas. Data from genome, exome and transcriptome sequencing studies of FL, BL and DLBCL with sufficient data quality<sup>9-18</sup> are summarized. Individual tumors are represented in columns and genes in rows. Colored bars indicate the presence of a somatic mutation and the percentage of tumors with mutations each gene are annotated to the right for each disease. Mutations of chromatin modifying and organizing genes are found in 84% (54/64) of FL tumors, 40% (62/155) of DLBCL tumors and 35% (29/82) of BL tumors. It should be noted, however,



Потеря или мутации компонентов SWI-SNF комплекса обеспечивает выживание клеток МКЛ на фоне обоих препаратов. Поражение 9p21.1–p24.3 и или SMARCA4



# Гипотеза – доклинический этап– дизайн новых исследований

Category of therapy	Study design or regimen	Target or drug class	Clinical trials identifier	Status	Phase
<b>Fit induction</b>	R-CHOP/R-DHAP + ASCT vs. R-CHOP/R-DHAP + ibrutinib vs. R-CHOP/R-DHAP + ibrutinib + ASCT	BTK	NCT02858258 (TRIANGLE)	Recruiting	Phase III
	R-HyperCVAD + Ibrutinib	BTK	NCT02427620	Recruiting	Phase II
<b>Unfit induction</b>	BR + ibrutinib	BTK	NCT01776840 (SHINE)	Active	Phase III
	R-CHOP/R-HAD vs. R-CHOP	Cytarabine	NCT01865110	Recruiting	Phase III
	BR + acalabrutinib	BTK	NCT02972840	Recruiting	Phase III
<b>Maintenance</b>	Bendamustine + obinutuzumab	Anti-CD20	NCT03311126	Recruiting	Phase II
	Rituximab vs. ASCT + rituximab in MRD-negative patients	Anti-CD20	NCT03267433	Recruiting	Phase III
	ASCT +/- ibrutinib maintenance vs ibrutinib maintenance (no ASCT); rituximab may be added to each arm	BTK	NCT02858258 (TRIANGLE)	Recruiting	Phase III
	Ibrutinib without ASCT	BTK	NCT02242097	Recruiting	Phase II
	R <sup>2</sup> vs. rituximab maintenance	Anti-CD20 + Imid	NCT01865110	Recruiting	Phase III
<b>Relapsed MCL</b>	Obinutuzumab + GDC-0199 + Ibrutinib	Anti-CD20, BCL-2, BTK	NCT02558816	Recruiting	Phase II
	Obinutuzumab + Ibrutinib	Anti-CD20 + BTK	NCT02736617	Recruiting	Phase II
	KTE-C19	CAR-T	NCT02601313 (ZUMA-2)	Recruiting	Phase II
	JCAR017	CAR-T	NCT02631044 (TRANSCEND)	Recruiting	Phase I
	Ixazomib + Ibrutinib	Proteasome + BTK	NCT03323151	Recruiting	Phase II
	Bortezomib + Ibrutinib	Proteasome + BTK	NCT02356458	Recruiting	Phase II
	INCB050465	PI3K	NCT03235544	Recruiting	Phase II
	Entospletinib	Syc	NCT01799889	Active	Phase II
	Vorinostat	HDAC	NCT00875056	Recruiting	Phase II
	Enzalutamide	Androgen	NCT02489123	Recruiting	Phase II

# Выводы

1. Принцип «дозо-интенсивность» достиг предела, связанного не только токсичностью, но и с биологическими особенностями опухоли
2. Новые молекулы – новые, неизвестные ранее биологические феномены рефрактерности
3. Повреждение нескольких сигнальных/метаболических путей новыми агентами, возможно, реализуется в новых опциях
4. Эффективная комбинация при МКЛ может быть составлена из агентов, эффективность которых в монорежиме неудовлетворительна

Спасибо за Ваше внимание!