

Teilweise beeindruckende Ansprechraten bei guter Verträglichkeit

Neue Medikamente in der Lymphombehandlung

Die Entwicklung neuer Medikamente in der Lymphombehandlung erlebt in den letzten Jahren eine rasante Entwicklung und erlaubt uns, zielgerichteter bei geringeren Nebenwirkungen und damit besserer Verträglichkeit zu behandeln. Auch gibt es bei einzelnen Entitäten die Hoffnung, dass nicht nur Remissionsraten und -dauer ansteigen, sondern auch höhere Heilungsraten erzielt werden.

+

Le développement de nouveaux médicaments pour le traitement du lymphome vit, au cours des dernières années, un développement rapide et nous permet de traiter de façon plus ciblée avec moins d'effets secondaires et ainsi faire face à une meilleure tolérance. Aussi, il y a l'espoir chez certaines entités que non seulement les taux de rémission et de leur durée augmentent, mais aussi que des taux de guérison plus élevés peuvent être atteints.

Die Lymphomtherapie mit neuen Medikamenten unterscheidet sich in den gewählten Ansätzen deutlich, so nutzen sie unterschiedliche Zielstrukturen bzw. Signalwege oder erlauben eine Aktivierung des patienteneigenen Immunsystems (Abb. 1). Immunologische Therapieverfahren beruhen auf der Verwendung von Antikörpern bzw. adoptiv transferierter Abwehrzellen, sog. zytotoxischer T-Zellen. Antikörper weisen eine recht lange Halbwertszeit im Organismus (14–21 Tage) auf und binden spezifisch an Rezeptoren der Zelloberfläche (1). Zielstrukturen bei B-Zell-Lymphomen sind CD19, CD20 oder CD22. Auch wenn diese CD-Marker nicht Lymphom-spezifisch sind, so erlaubt ihre Überexpression auf B-Zell-Lymphomen doch ein sog. präferentielles Targeting und damit eine Elimination der malignen aber auch physiologischen B-Zellen. Da Stammzellen diese Marker nicht exprimieren, erholt sich die physiologische B-Zell-Population nach der Therapie wieder. Durch Antikörperbindung an maligne B-Zellen kann das Komplementsystem aktiviert (sog. CDC-Reaktion), Abwehrzellen rekrutiert (sog. ADCC bzw. ADPC), die Bindung an ein Ligandensystem blockiert oder die Zielzelle in den programmierten Zelltod (sog. Apoptose) geschickt werden (2).

Immuntherapie

Anti-CD20 monoklonale Antikörper

Klassisches Beispiel ist der CD20-spezifische Antikörper Rituximab, der inzwischen einen festen Bestandteil der B-Zell-Lymphombehandlung darstellt und bei verschiedenen Entitäten entweder als Monotherapie (z. B. bei Follikulärem Lymphom, FL) oder in Kombination mit Chemotherapie (z. B. bei CLL oder DLBCL) eingesetzt werden kann (3). Neuere anti-CD20 Antikörper (z. B. Obinutu-



Prof. Dr. med.
Christoph Renner
Zürich

zumab) haben eine zum Teil noch höhere ADCC-Aktivität und können damit die Lymphomzellen effizienter eliminieren. Dies führt beispielsweise in der CLL Behandlung zu einem Anstieg von Patienten mit negativem MRD- (minimale Rest-Erkrankung) Befund. Dies bedeutet, dass im Vergleich zur herkömmlichen Rituximab + Chemotherapie bei einem höheren Prozentsatz an mit Obinutuzumab + Chemotherapie behandelten Patienten die CLL-Krankheit Behandlung trotz empfindlicher Nachweismethoden nicht mehr nachgewiesen werden kann (4). Es ist bisher noch offen, ob die erhöhte Rate an MRD-Negativität auch zu einem verlängerten Überleben führen wird.

Immuntoxine

Immuntoxine besitzen zwei Antikörper-Eigenschaften: die Spezifität für das Zielmolekül als auch die Fähigkeit, nach Bindung an der Zelloberfläche, in die Zelle zu internalisieren und dort das gekoppelte Toxin freizusetzen (sog. Antibody-Drug-Conjugate (ADC)). Damit können Antikörper als Vehikel für Toxine fungieren und gezielter als systemisch applizierte Chemotherapien einzelne Zielzellen, in diesem Fall Lymphomzellen abtöten. Prototyp ist Brentuximab Vedotin (BV) als Konjugat eines CD30-spezifischen Antikörpers mit Monomethylauristatin E, das die mitotische Spindel zerstört und so zum G2/M-Zellzyklusarrest und somit zur Apoptose der Lymphomzelle führt (5). BV wurde zunächst bei Hodgkin-Lymphom (HL) Patienten, die nach Hochdosis-Chemotherapie mit autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation ein Rezidiv aufwiesen getestet und zeigte eine objektive Ansprechrate von 75% (bei 102 Patienten). Dabei konnte eine Tumorreduktion bei 94% der Patienten mit einer geschätzten 12-Monats-Überlebensrate von 89% erzielt werden. Diese beeindruckenden Ergebnisse konnten durch weitere Studien bestätigt werden und initiierten BV-Studien in früheren Therapielinien bzw. in Kombination mit herkömmlichen Chemotherapeutika. Ein Ziel war hierbei, einzelne Chemotherapeutika zu ersetzen und damit die therapiebedingte Toxizität (sowohl kurz- als auch langfristig) zu senken. Die Erfolge von BV lösten in der Lymphombehandlung eine Euphorie für ADC Konstrukte aus und derzeit werden u. a. CD19-, CD20-, CD22-, CD38- bzw. CD79-spezifische Immuntoxine klinisch getestet.

„Check-point blockade“-Inhibitoren

Das Oberflächenmolekül Programmierter Zelltod-1 (PD-1, CD279) wird von aktivierten T-Zellen exprimiert und bindet an zwei Liganden, PD-L1 (B7-H1, CD274) und PD-L2 (B7-DC, CD273). PD-L1 kann in normalen Geweben und malignen Zellen gefunden werden, wohingegen PD-L2 hauptsächlich von Antigen-präsentierenden Zellen exprimiert wird (6). Die PD-1 Aktivierung durch seine Liganden blockiert die Funktion von T-Zellen, den sog. Effektor-T-Zellen. Durch Einsatz PD-1 spezifischer Antikörper kann die Bindung an PD-L1 bzw. PD-L2 blockiert und damit eine Immunsuppression aufgehoben werden. Die PD-1 Blockade zeigt bei 30–35% der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom beeindruckend langanhaltende Remissionen und führte zu einer beschleunigten Zulassung. Dieses Therapiekonzept wurde nun u.a. in zwei Phase-I/II Studien bei HL-Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung getestet. Eine Studie mit 23 HL-Patienten mit dem anti-PD1 Antikörper Nivolumab (3 mg/kg alle 2 Wochen) wies eine Ansprechrate von 87% auf (7). Dies war umso beeindruckender als knapp zwei Drittel der Patienten bereits eine Stammzelltransplantation bzw. eine Vortherapie mit BV erhalten hatten. Die Qualität des Ansprechens war sehr gut und 6 Patienten konnten einer konsolidierenden Stammzelltransplantation zugeführt werden. Auch beim FL wurden langanhaltende Remissionen erreicht und die Euphorie für PD-1 spezifische Antikörper ist in der Lymphombehandlung derzeit ungebremsbar.

Bispezifische Antikörper

Bispezifische Antikörper verknüpfen das Prinzip der Antikörper mit der T-Zell-Therapie, da ein Antikörper mit Spezifität für ein Tumorantigen (in diesem Fall ein B-Zell Antigen, beispielsweise CD19) an einen zweiten Antikörper, der ein T-Zell-Aktivierungsantigen (in diesem Fall das CD3 Antigen) erkennt, gekoppelt ist. Diese bispezifischen Moleküle (BiMab) bringen B- und T-Zelle in direkten Kontakt und führen nach T-Zell-Aktivierung zu einer B-Zell-Lyse (8). Eine erste klinische Zulassung erlangte ein CD19/CD3 spezifischer BiMab (Blinatumomab, sog. BiTE-Antikörper von engl. Bi-specific T-cell engagers) für die Behandlung von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer rezidivierender oder refraktärer B-Zell-Vorläufer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Dezember 2014 in den USA. Dieser Antikörper scheint zudem sehr effektiv in der Behandlung der Minimalen Resterkrankung (MRD) bei ALL zu sein. So erhielten 113 B-ALL Patienten mit MRD positiver Resterkrankung und damit hohem Rezidivrisiko eine kontinuierliche Infusion von Blinatumomab über 4 Wochen, gefolgt von einer 2-wöchigen Pause (9). Im Falle eines Ansprechens wurden bis zu vier Behandlungszyklen oder eine Stammzelltransplantation nach dem ersten Zyklus durchgeführt. Am Ende der Studie waren 78% der Patienten MRD-negativ. Die meisten Nebenwirkungen waren moderat, aber es kam auch zu Todesfällen während der Studie.

Zelluläre Therapien: CAR-T-Zellen

Bei diesem Ansatz werden T-Zellen umgeleitet und aktiviert indem ein sog. chimärer Antigenrezeptor (CAR) in die T-Zelle eingeschleust und somit deren Spezifität umprogrammiert wird. Der Vorteil dieser Therapie ist, dass mit einer einmaligen Applikation im Patienten Gedächtniszellen entstehen können und sich damit eine langfristige Krankheitskontrolle bis hin zur Heilung erzielen lässt. Am weitesten in der Entwicklung fortgeschritten sind CD19-

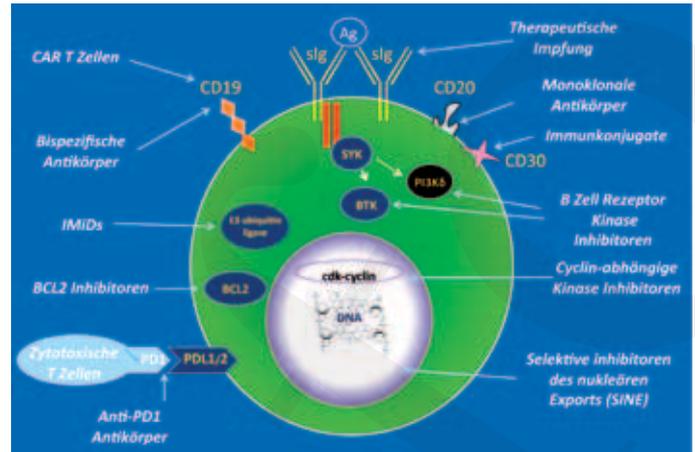


Abb. 1: Angriffspunkte und Zielstrukturen neuer Medikamente

spezifische CAR-T-Zellen. In einer Studie mit 30 B-ALL Patienten erreichten 27 (90%) eine komplette Remission nach CAR-CD19-T-Zell Infusion (10). Zwei Patienten wiesen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine Blinatumomab-refraktäre Erkrankung auf und 15 hatten bereits eine Stammzelltransplantation erhalten. Eine anhaltende Remission mit einem 6-Monats-ereignisfreien Überleben konnte bei 67% aller Patienten und einer Gesamtüberlebensrate von 78% erreicht werden. Bei Patienten mit Persistenz der CAR-T-Zellen konnten dauerhafte Remissionen von bis zu 24 Monaten beobachtet werden.

Inhibitoren der Signaltransduktion und Immunmodulatoren

Immunmodulatorische Substanzen (IMiD)

Immunmodulatoren sind sog. kleine Moleküle (small molecules), die in der Regel oral eingenommen werden. Erstmals erfolgreich beim Multiplen Myelom eingesetzt, wurden immunmodulatorische Arzneimittel (IMiD) wie Lenalidomid inzwischen auch mit ermutigenden Ansprechraten bei Lymphomen getestet. Die Kombination aus Lenalidomid und Rituximab bei Patienten mit FL Grad 3 und rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung erzielte eine Gesamtansprechrate (ORR) von bis zu 86% (11). Wird die Kombination direkt in der Erstlinientherapie eingesetzt, können ORR von bis zu 98% mit hohen CR Raten (87% CR/CRu) und MRD Negativität erreicht werden. Kürzlich erfolgte auch die Zulassung für die Behandlung des Mantel-Zell-Lymphoms (MCL). Die Zulassung beruht auf Studien mit rezidivierender bzw. refraktärer MCL-Erkrankung aufgrund einer ORR von 42 bis 53% (12).

Inhibitoren des B-Zell-Rezeptor (BCR) Signalweges

Noch höhere Ansprechraten können mit Inhibitoren des BCR-nachgeschalteten Signalweges wie Bruton-Tyrosin-Kinase (BTK) oder PI3-Kinase (PI3K) Inhibitoren in der MCL-Behandlung erreicht werden. Beide Kinasen sind in Lymphomzellen häufig konstitutiv aktiv und fördern Zellproliferation bzw. -überleben.

a) BTK-Inhibitoren

Ibrutinib ist der erste zugelassene BTK Inhibitor, der irreversibel kovalent an einen Cysteinrest (Cys-481) der Tyrosinkinase bindet und damit eine starke und anhaltende Hemmung der enzymatischen Aktivität verursacht. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ibrutinib wurde in einer multizentrischen, einarmigen Phase-II Studie an 111 vorbehandelten MCL-Patienten mit einer oralen Dosierung von 560

mg Ibrutinib einmal pro Tag bewertet. Die ORR von 66% mit einer CR-Rate von 17% bei einer medianen Dauer des Ansprechens (DOR) von 17,5 Monaten ist beeindruckend (13). Interessanterweise nahm die Ansprechrate im Verlauf der Behandlung kontinuierlich zu (sog. incremental response under treatment), so dass im Gegensatz zu klassischen Chemotherapeutika auch später einsetzende Remissionen bei fortgesetzter Therapie auftreten können.

Auch in der Behandlung der Chronisch Lymphatischen Leukämie (CLL) zeigte Ibrutinib eine hohe Aktivität. Die Zulassung beruht auf einer Vergleichsstudie mit dem CD20-spezifischen monoklonalen Antikörper Ofatumumab (RESONATE Studie) an 391 vorbehandelten CLL/SLL Patienten (14). Bei einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten verbesserte Ibrutinib signifikant sowohl das progressionsfreie (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS). Nach 12 Monaten betrug das OS 90% in der Ibrutinib- und 81% in der Ofatumumab-Gruppe. Die Gesamtansprechrate war für Ibrutinib signifikant höher (42,6% vs. 4,1%, $p < 0,001$). Die Ansprechrate und -dauer war dabei unabhängig von der Präsenz einer del17p oder Resistenz auf Purinanaloga und belegt damit den hohen Stellenwert von BTK Inhibitoren in dieser schwierig zu behandelnden CLL-Patientensubgruppe. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Durchfall, Müdigkeit, Fieber und Übelkeit.

b) PI3K-Inhibitoren

Die Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) Familie besteht aus einer Anzahl von Serin/Threonin-Kinasen, die Wachstum, Differenzierung, Metabolismus, Überleben und Proliferation in verschiedenen Zellen regulieren. Eine Inhibition der p110 δ Einheit führt beispielsweise zu einer signifikanten B-Zell Depletion und Blockade des BCR-nachgeschalteten Signalwegs. Daher fokussieren die meisten therapeutischen Ansätze in der Lymphombehandlung auf eine direkte Blockade der p110 δ Einheit. Prototyp dieser Substanzklasse ist Idelalisib als selektiver p110 δ Inhibitor. Idelalisib wurde zunächst in einer randomisierten Phase-III Studie bei 220 Patienten mit rezidivierender CLL in Kombination mit Rituximab getestet (15). Als Vergleich diente der Kontrollarm aus Rituximab plus Placebo. Bezogen auf die Wirksamkeit zeigte sich eine signifikant höhere Ansprechrate im Rituximab + Idelalisib Arm (81 vs. 13%), eine signifikante Verlängerung des 1-Jahres PFS (93 vs. 46%, $p < 0,001$) als auch bereits eine signifikante Verlängerung des 1-Jahres Gesamtüberlebens (92 vs. 80%, $p = 0,02$). Die Überlegenheit der Kombination aus Rituximab + Idelalisib konnte für alle Subgruppen (inkl. del17p) gezeigt werden. Für den klinischen Alltag bedeutsame und über die Rituximab-Applikation hinausgehende Nebenwirkungen sind die frühe und zum Teil auch spät einsetzende Diarrhö.

Als Monotherapiesubstanz zeigt Idelalisib bei indolenten Lymphomen im Rahmen der Rezidivtherapie eine hohe Wirksamkeit und ist für die Behandlung von Patienten mit rezidivierendem folliculärem Lymphom (FL), die zwei vorausgegangene Therapielinien erhalten haben, zugelassen. In der zugrundeliegenden einarmigen Phase-II Studie an 125 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom, die resistent auf Rituximab und Alkylans waren, wurde Idelalisib in der Dosierung von 150 mg zweimal täglich bis Krankheitsprogression appliziert (16). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,9 Monate, die mediane Dauer des Ansprechens 12,5 Monate und das mediane PFS 11 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder höher waren Neutropenie (bei 27% der Patienten), Erhöhungen der Aminotransferasen (bei 13%), Diarrhoe (bei 13%) und Pneumonie (bei 7%).

Bcl-2 Inhibitoren

Das anti-apoptotische BCL-2 Protein ist in Lymphomzellen überexprimiert und trägt zur Chemotherapieresistenz bei. Selektive, oral zu applizierende BCL-2 Inhibitoren wie ABT199 stoppen die Proliferation von Lymphomzellen und führen somit in präklinischen Modellen zu Tumorremissionen. In einer ersten Phase-I Studie an Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem Lymphom wurde die Dosisescalation bis 900 mg pro Tag evaluiert und eine Gesamtansprechrate von 48% belegt (17). Dabei profitieren (bei kleiner Fallzahl) insbesondere Patienten mit MCL (9/12) und Morbus Waldenström (3/4). Analysiert man nur Patienten mit Tagesdosen ≥ 600 mg, so sprechen auch Patienten mit DLBCL (3/8) und FL (3/6) an. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (34%), Infektionen der oberen Atemwege (27%), Durchfall (25%) und Müdigkeit (21%). Vereinzelt wurde ein Tumorlysesyndrom beobachtet.

Gezielte Inhibition nukleärer Prozesse

Die meisten Substanzen dieser Wirkstoffklasse befinden sich noch in der frühen klinischen Entwicklung und beinhalten CDK4/6 Inhibitoren wie PD0332991 (18), Histon-Deacetylase-Inhibitoren (HDACi) wie Vorinostat (19) und Abexinostat (20), Farnesyltrans-

Take-Home Message

- ◆ Ein verbessertes Verständnis für die Signalwege in Lymphozyten und deren pathologische Veränderung in Lymphomzellen haben die Entwicklung gezielt wirkender Medikamente erlaubt
- ◆ Diese Inhibitoren weisen zum Teil beeindruckende Ansprechraten bei guter Verträglichkeit auf und es ist zu hoffen, dass langfristige Remission oder sogar Heilungen erzielt werden können
- ◆ Neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der Tumorimmunologie haben sowohl zur Entwicklung neuer und neuartiger Antikörperkonstrukte als auch adoptiver T-Zell Ansätze mit zum Teil langfristiger Remission und Entwicklung eines immunologischen Gedächtnisses in den Patienten geführt
- ◆ Wir verfügen nun über eine Plethora an neuen Konzepten und Molekülen in der Lymphombehandlung und es wird unsere Aufgabe sein, optimale Therapiekombinationen zum Benefit unserer Patienten zu etablieren

Message à retenir

- ◆ Une meilleure compréhension des voies de signalisation dans les lymphocytes et de leur modification pathologique dans les cellules de lymphome a permis le développement de médicaments ciblés
- ◆ Ces inhibiteurs présentent des taux de réponse impressionnants avec une bonne tolérance et on espère que des rémissions à long terme ou même des guérisons peuvent être atteintes
- ◆ De nouvelles connaissances dans le domaine de l'immunologie tumorale ont conduit à l'élaboration de nouvelles et originales constructions d'anticorps ainsi que des approches adoptives de lymphocytes T, certains avec une rémission à long terme et le développement d'une mémoire immunologique chez les patients
- ◆ Nous avons maintenant une pléthore de nouveaux concepts et de molécules dans le traitement du lymphome et il sera de notre devoir de mettre en place des combinaisons optimales de traitement pour le bénéfice de nos patients

ferase-Inhibitoren wie Tipifarnib (21) oder auch selektive Inhibitoren des nukleären Exports (SINE) wie Selinexor (22).

a) Selektive Inhibitoren des nukleären Exports (SINE)

Das nukleäre Exportprotein XPO1 ist bei Lymphomen überexprimiert und kann durch SINE wie Selinexor (KPT-330) antagonisiert werden. Dadurch wird die Kernretention und Aktivierung von über 10 Tumorsuppressorproteinen wie p53, IκB, FOXO und p21 erzwungen. Zusätzlich hemmt Selinexor den Kernexport und die Aktivierung onkogener mRNAs wie c-myc und Bcl-XL. Die Summe dieser Effekte führt zur Apoptose von Lymphomzellen. In einer Phase-II Studie mit 60 mg/m² Selinexor konnte bei Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem B-Zell Lymphom eine objektive Ansprechrate (ORR) von 40% beobachtet werden, darunter vier CR bei DLBCL Patienten (22). Neun von 34 Patienten haben eine Therapiedauer von 6–23 Monaten ohne klinisch signifikante kumulative Toxizitäten oder grössere Organdysfunktion absolviert. Damit besitzt Selinexor eine akzeptable Aktivität als Monotherapie und scheint für Kombinationstherapien geeignet zu sein.

b) CDK Inhibitoren in selektionierten Patienten

Mantelzell-Lymphomzellen sind durch die Translokation t(11;14) charakterisiert und weisen konsekutiv eine erhöhte Cyclin D1-Ex-

pression und damit eine gesteigerte Cyclin D1-abhängige Kinase-Aktivität auf. Selektive CDK4/6 Inhibitoren sollten daher gerade bei dieser Lymphomentität eine hohe Aktivität besitzen und wurden bei 17 Patienten mit rezidivierender MCL Erkrankung getestet. Dabei konnten fünf Patienten ein PFS > 1 Jahr mit einer CR und zwei PR (ORR18%) erzielen (18). Diese Patienten wiesen eine erhebliche Abnahme der metabolischen Aktivität (mittels PET-CT bestimmt) mit Reduktion des SUVmax > 70%, > 90% bzw. ≥ 87,5% auf. Die präliminären Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen die CDK4/6-Hemmung als neues Wirkprinzip bei guter Verträglichkeit, zeigen aber auch auf, dass es Subgruppen innerhalb der MCL Patienten geben muss, die von einer solchen Therapie besonders profitieren und legen Kombinationstherapien mit in der MCL Behandlung bewährten Substanzen nahe.

Prof. Dr. med. Christoph Renner

Onkozentrums Hirslanden, Witellikerstr. 40, 8032 Zürich, und Onkozentrums Zürich, Seestrasse 259, 8038 Zürich, und UniversitätsSpital Basel, Klinik für Onkologie, 4034 Basel
 Christoph.Renner@hirslanden.ch

Literatur

1. Weiner LM et al. Antibody-based immunotherapy of cancer. *Cell*. 2012;148(6):1081-4
2. Tipton TR et al. Antigenic modulation limits the effector cell mechanisms employed by type I anti-CD20 monoclonal antibodies. *Blood* 2015, in press.
3. Lim SH, Levy R. Translational medicine in action: anti-CD20 therapy in lymphoma. *J Immunol*. 2014; 193(4):1519-24.
4. Goede V et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med*. 2014; 370(12):1101-10
5. Younes A et al. Brentuximab vedotin. *Nat Rev Drug Discov*. 2012; 11(1):19-20
6. Luke JJ, Ott P. PD-1 pathway inhibitors: The next generation of immunotherapy for advanced melanoma. *Oncotarget* 2015, in press.
7. Ansell SM et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015;372(4):311-9
8. Renner C, Pfreundschuh M. Tumor therapy by immune recruitment with bispecific antibodies. *Immunol Rev*. 1995;145:179-209
9. Sanford M. Blinatumomab: first global approval. *Drugs* 2015;75(3):321-7
10. Gill S, June CH. Going viral: chimeric antigen receptor T-cell therapy for hematological malignancies. *Immunol Rev*. 2015;263(1):68-89
11. Tuscano JM et al. Lenalidomide plus rituximab can produce durable clinical responses in patients with relapsed or refractory, indolent non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014;165(3):375-81
12. Goy A et al. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3688-95
13. Wang ML et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med*. 2013;369(6):507-16
14. Byrd JC et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23
15. Furman RR et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2014;370(11):997-1007
16. Gopal AK et al. PI3Kδ inhibition by idelalisib in patients with relapsed indolent lymphoma. *N Engl J Med*. 2014;370(11):1008-18
17. Matthew SD et al. Phase I study of ABT-199 (GDC-0199) in patients with relapsed/refractory (R/R) non-Hodgkin lymphoma (NHL): Responses observed in diffuse large B-cell (DLBCL) and follicular lymphoma (FL) at higher cohort doses. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8522)
18. Leonard JP et al. Selective CDK4/6 inhibition with tumor responses by PD0332991 in patients with mantle cell lymphoma. *Blood* 2012;119(20):4597-607
19. Lee S et al. Design, synthesis, and evaluation of isoindolinone-hydroxamic acid derivatives as histone deacetylase (HDAC) inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(17):4895-900
20. Bhalla S et al. PCI-24781 induces caspase and reactive oxygen species-dependent apoptosis through NF-kappaB mechanisms and is synergistic with bortezomib in lymphoma cells. *Clin Cancer Res*. 2009;15(10):3354-65
21. Rolland D et al. Phase II trial and prediction of response of single agent tipifarnib in patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2010;65(4):781-90
22. John Kuruvilla et al. The Oral Selective Inhibitor of Nuclear Export (SINE) Selinexor (KPT-330) Demonstrates Broad and Durable Clinical Activity in Relapsed/Refractory Non Hodgkin's Lymphoma (NHL). Abstract 396, ASH 2014