



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0129111
(43) 공개일자 2021년10월27일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01) C12Q 1/6886 (2018.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/519 (2013.01)
A61K 39/395 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7029364
- (22) 출원일자(국제) 2020년02월14일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2021년09월13일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2020/051270
- (87) 국제공개번호 WO 2020/165861
국제공개일자 2020년08월20일
- (30) 우선권주장
62/806,148 2019년02월15일 미국(US)

- (71) 출원인
얀센 바이오테크 인코포레이티드
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
- (72) 발명자
발라수브라마니안, 슐리람
미국 펜실베이니아주 19044 호삼 릿지뷰 드라이브
800/850
- (74) 대리인
특허법인한성

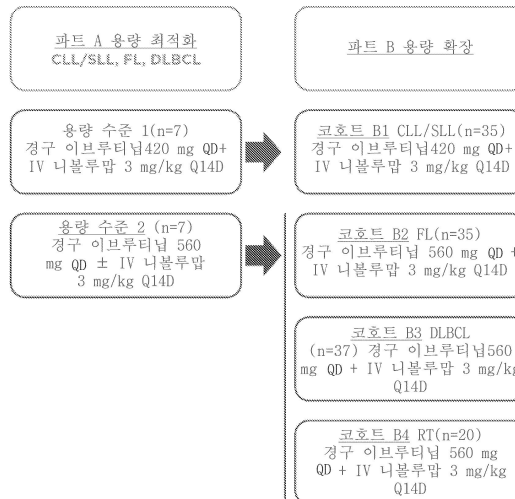
전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 B-세포 악성종양의 치료를 위한 병용 요법

(57) 요약

이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합으로 B-세포 악성종양의 치료에 반응할 대상을 확인하는 데 사용될 수 있는 B-세포 악성종양 및 유전자 돌연변이를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/2818 (2013.01)

C12Q 1/6886 (2018.05)

A61K 2039/54 (2013.01)

A61K 2039/545 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

C12Q 2600/106 (2013.01)

C12Q 2600/156 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법으로서,

이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서

- a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, 또는 이들의 조합에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 대상은 *BCL2*에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

청구항 8

대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법으로서,

이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서

- a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또

는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;

b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;

c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;

d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 12

제8항에 있어서, B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 대상은 *ROS1*에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량은 560 mg의 이브루티닙 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 포함하는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 정맥내 투여되고, 이브루티닙이 경구 투여되는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 항-PD-1 항체는 14일 주기로 투여되고, 이브루티닙은 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙인, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 대상에서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 초래하는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 대상은

- a) DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환)를 갖는 대상;
- b) ≥ 1 개의 이전 요법(FL의 경우 ≥ 2 개의 이전 요법)을 받았지만 4회 이하의 이전 치료를 받았던 대상;
- c) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동 지수가 ≤ 2 였던 대상;
- d) 측정 가능한 질환을 갖는 대상; 및
- e) 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법을 받지 않았던 대상인, 방법.

청구항 20

B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, 여기서

- a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- c) B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;

유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, *KLHL14*, *RNF213*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 23

제20항에 있어서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 24

제20항에 있어서, B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 방법은 *BCL2*의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 26

제20항에 있어서, B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.

청구항 27

B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 무반응성일 가능성을 예측하는 방법으로 서, 여기서

- a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- c) B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며; 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.

청구항 29

제27항에 있어서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.

청구항 30

제27항에 있어서, B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.

청구항 31

제27항에 있어서, B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, *ROS1*의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.

청구항 33

제20항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 대상은

- a) DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환)를 갖는 대상;
- b) ≥ 1 개의 이전 요법(FL의 경우 ≥ 2 개의 이전 요법)을 받았지만 4회 이하의 이전 치료를 받았던 대상;
- c) ECOG 활동 지수가 ≤ 2 였던 대상;
- d) 측정 가능한 질환을 갖는 대상; 및
- e) 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법을 받지 않았던 대상인, 방법.

청구항 34

제20항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 대한 반응성을 나타내는 유전자의 하나 이상의 돌연변이를 갖고/갖거나, 대상에 상기 조합에 대한 무반응성을 나타내는 유전자에 하나 이상의 돌연변이가 없는 경우, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 상기 대상에게 투여하여 B-세포 악성세포를 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량은 560 mg의 이브루티닙 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 포함하는, 방법.

청구항 36

제34항 또는 제35항에 있어서, 항-PD-1 항체가 정맥내 투여되고, 이브루티닙이 경구 투여되는, 방법.

청구항 37

제36항에 있어서, 항-PD-1 항체는 14일 주기로 투여되고, 이브루티닙은 1일 1회 투여되는, 방법.

청구항 38

제34항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항-PD-1 항체가 니볼루맙인, 방법.

청구항 39

제34항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 치료는 대상에서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 초래하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 2월 15일자로 출원된 미국 가특허 출원 제62/806,148호에 대한 우선권을 주장하며, 이의 개시 내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합으로 B-세포 악성종양의 치료에 반응할 대상을 확인하는 데 사용될 수 있는 B-세포 악성종양 및 유전자 돌연변이를 치료하는 방법이 본 명세서에 제공된다.

배경 기술

[0005] 신규한 표적 치료제 및 면역항암제는 특히 치료가 어려운 재발성/불응성(R/R) 질환 환자의 혈액학적 B-세포 악성종양의 치료에 혁신을 일으켰다. 그러나, 많은 여포성 림프종(FL), 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL) 및 리히터 형질전환(Richter's transformation, RT) 환자는 재발성이거나 표준 요법에 불응성이며, 구제 요법에 적절히 반응하지 못하거나 줄기 세포 이식에 부적격한 환자의 예후는 좋지 않다. 체세포 돌연변이는 B-세포 악성종

양의 형성으로 이어질뿐만 아니라, 이러한 암이 재발성/불응성이 되게 할 수 있다. 과하게 사전 치료를 받은 환자에서는 대체 선택지가 부족하다.

발명의 내용

- [0006] 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법이 개시되며, 상기 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0007] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0008] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0009] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0010] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0011] 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0012] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0013] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0014] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0015] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROSI*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0016] B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 반응성일 가능성을 예측하는 방법이 추가로 제공되며, 여기서
- [0017] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0018] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0019] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0020] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;
- [0021] 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다.
- [0022] B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 무반응성일 가능성을 예측하는 방법이 또한 개시되며, 여기서
- [0023] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;

- [0024] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0025] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0026] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;
- [0027] 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0028] 발명의 내용뿐만 아니라, 이에 뒤따르는 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용은 첨부된 도면과 함께 읽을 때 더 이해된다. 개시된 방법을 예시하는 목적을 위해, 본 방법의 예시적인 실시 형태를 도면에 나타내지만, 본 방법은 개시된 특이적 실시 형태로 제한되지 않는다. 도면에서:

도 1은 본 명세서에 개시된 LYM1002 연구의 투여 일정을 예시한다.

도 2는 DLBCL 환자(N=26)에서 IHC-기반 PD-L1 발현에 의한 무진행 생존기간(PFS)의 플롯을 예시한다.

도 3은 배중심 B-세포(GCB) DLBCL 환자(N=17)에서 IHC-기반 PD-L1 발현에 의한 무진행 생존기간(PFS)의 플롯을 예시한다.

도 4a, 도 4b, 도 4c, 도 4d 및 도 4e는 DLBCL 및 리히터 증후군 대상에서 시간 경과에 따른 무진행 생존기간%(PFS)을 예시한다. 도 4a: *TP53* 돌연변이(*TP53* M) 대 *TP53* 야생형(*TP53* WT)을 갖는 DLBCL 대상의 PFS(P=0.002); 도 4b: 이브루티닙 + 니볼루맵(분자생물학적 관해, MR+)의 2가지 과정 대 분자생물학적 관해 없음(MR-) 후 DLBCL 대상에서의 PFS; 도 4c: *TP53* WT MR+, *TP53* WT MR-, *TP53* M MR+ 및 *TP53* M MR-를 갖는 재발성/불응성 DLBCL 대상에서의 PFS; 도 4d: *TP53* WT 대 *TP53* M 리히터 증후군 대상에서의 PFS; 및 도 4e: MR+ 대 MR-를 갖는 리히터 증후군 대상에서의 PFS.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 개시된 방법은 본 명세서의 일부를 형성하는 첨부 도면과 관련하여 취해지는 하기 상세한 설명을 참조하여 더욱 용이하게 이해될 수 있다. 본 개시된 방법은 본 명세서에 기재되고/되거나 보여준 구체적인 방법으로 제한되지 않으며, 본 명세서에 사용된 용어는 특정 실시 형태를 단지 예로서 기술하기 위한 것이고 청구된 방법을 제한하려는 의도가 아님을 이해하여야 한다.

[0030] 달리 구체적으로 명시되지 않는 한, 가능한 작용 기전 또는 방식 또는 개선 이유에 대한 임의의 설명은 단지 예시적인 것으로 의미되며, 개시된 방법은 임의의 그러한 제시된 작용 기전 또는 방식 또는 개선 이유의 정확함 또는 부정확함에 의해 구속되어서는 안 된다.

[0031] 명확함을 위해 별도의 실시 형태와 관련하여 본 명세서에 기재된 개시된 방법의 소정의 특징은 또한 단일 실시 형태로 조합되어 제공될 수 있다는 것이 인정되어야 한다. 역으로, 간결함을 위해 단일 실시 형태와 관련하여 기재된 개시된 방법의 다양한 특징은 또한 별도로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형("a," "an" 및 "the")은 복수형을 포함한다.

[0033] 상세한 설명의 양태와 관련된 다양한 용어가 본 명세서 및 청구범위 전체에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어는 달리 지시되지 않으면 본 기술 분야에서의 그의 통상적인 의미로 주어져야 한다. 다른 구체적으로 정의된 용어는 본 명세서에 제공된 정의와 일치하는 방식으로 해석된다.

[0034] 용어 "포함하는"은 용어 "본질적으로 이루어진" 및 "이루어진"에 의해 망라되는 예를 포함하는 것으로 의도되며; 유사하게, 용어 "~로 본질적으로 이루어진"은 용어 "~로 이루어진"에 의해 망라되는 예를 포함하고자 의도된다.

[0035] 미국 및 다른 국가에서 몇몇 B-세포 악성종양에 대해 승인된 혁신 신약, 브루톤 티로신 키나제(BTK: Bruton's tyrosine kinase)의 경구 공유결합 억제제인 이브루티닙은 악성 B 세포의 접착, 증식, 귀소(homing), 및 생존에

본질적인 신호전달 경로를 방해한다.

- [0036] "치료하다", "치료" 및 유사한 용어는 치료적 치료 및 예방적 또는 예방성 조치 둘 모두를 지칭하며, 증상의 중증도 및/또는 빈도를 감소시키는 것, 증상 및/또는 증상의 기저 원인을 제거하는 것, 증상 및/또는 그들의 기저 원인의 빈도 또는 가능성을 감소시키는 것, B-세포 악성종양에 의해 직접적으로 또는 간접적으로 야기되는 손상을 개선하거나 교정하는 것을 포함한다. 치료는 조합(이브루티닙 및 항-PD-1 항체)에 대한 완전 반응 및 부분 반응을 포함한다. "치료"는 또한 치료를 받지 않는 대상의 예상되는 생존에 비교하여 생존을 연장하는 것을 포함한다. 치료할 대상은 병태 또는 장애를 갖는 사람뿐만 아니라 병태 또는 장애를 갖기 쉬운 사람, 또는 병태 또는 장애가 예방되어야 하는 사람을 포함한다.
- [0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 어구 "치료적 유효량"은 본 명세서에 개시되거나, 기재되거나, 예시된 생물학적 결과 또는 치료적 결과와 같지만 이로 제한되지 않는 특정 생물학적 결과 또는 치료적 결과를 달성하기에 효과적인, 본 명세서에 기재된 바와 같은 이브루티닙 및 항-PD-1 항체의 조합의 양을 지칭한다. 치료적 유효량은 개체의 질환 상태, 연령, 성별, 및 체중, 및 조성물이 대상에서 원하는 반응을 야기하는 능력과 같은 인자들에 따라 변동될 수 있다. 치료적 유효량의 예시적인 지표는, 예를 들어, 환자의 (well-being) 개선, 종양 부하 (tumor burden)의 감소, B-세포 악성종양의 정지되거나 지연된 성장 및/또는 체내의 다른 위치로의 B-세포 악성종양의 전이의 부재를 포함한다.
- [0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상"은 임의의 동물, 특히 포유 동물을 의미하는 것으로 의도된다. 따라서, 개시된 방법은 인간과 인간이 아닌 동물에 적용 가능하지만, 인간에 가장 바람직하다. 본 명세서에서 "환자" 및 "대상"은 상호교환적으로 사용된다.
- [0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합"은 이브루티닙과 항-PD-1 항체가 실질적으로 동시에, 동시에 또는 순차적으로 투여되는 치료 요법을 지칭한다. 따라서, 이브루티닙 및 항-PD-1 항체는 대상에 투여될 별개의 조성물에 포함될 수 있다.
- [0040] 하기 약어가 본 명세서에서 사용된다: 재발성 또는 불응성(R/R); 전체 반응률(ORR); 전체 생존기간(OS); 무진행 생존기간(PFS); 여포성 림프종(FL); 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL); 리히터 형질전환(RT); 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL); 유전자 발현 프로파일링(GEP); 완전 반응(CR); 부분 반응(PR); 활성화된 B-세포(ABC); 배중심 B-세포(GCB); 림프구증가증에 대해 부분 반응(PR-L); 진행성 질환(PD); 및 안정적인 질환(SD).
- [0041] *B-세포 악성종양을 치료하는 방법*
- [0042] 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법이 제공되며, 여기서 B-세포 악성종양은 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL) 또는 리히터 형질전환(RT)이다. 본 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에게 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0043] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0044] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0045] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0046] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0047] *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, *IRF2BP2*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법이 또한 본 명세서에 제공되며, 상기 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치

료적 유효량을 상기 대상에게 투여하여 B-세포 악성세포를 치료하는 단계를 포함하며, 여기서

- [0048] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0049] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0050] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0051] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0052] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 양태에서, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, 또는 이들의 조합에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 본 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1* 및 *LRP1B*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0053] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 본 방법은 *RNF213* 및 *NBPF1* 중 어느 하나 또는 둘 모두에서 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0054] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 일부 양태에서, 대상은 *BCL2*에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 본 방법은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2* 또는 *TPR*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 모두에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0055] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다. 본 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX* 또는 *SF3B1*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4 또는 5개 모두에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0056] *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *SGK1*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는 대상에게 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하는 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법이 또한 개시된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0057] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0058] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0059] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0060] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0061] *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *SGK1*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 하나 이상의 돌연변이를 갖는 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법이 또한 개시되며, 상기 방법은 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 상기 대상에게 투여하여 B-세포 악성세포를 치료하는 단계를 포함하며, 여기서

- [0062] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0063] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0064] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0065] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0066] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다. 본 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88* 또는 *NFKB1B*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 모두에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0067] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다. 본 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1* 또는 *SGK1*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0068] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다. 본 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1* 또는 *EZH2*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0069] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다. 일부 양태에서, 대상은 *ROS1*에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다. 본 방법은 *ROS1*, *IGLL5* 또는 *PASK*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2 또는 3개 모두에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는 대상에서 수행될 수 있다.
- [0070] 본 방법은, 치료 전에, 표 4, 표 6, 표 8, 표 10, 표 12, 표 14 또는 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 본 방법은 분석 및 치료 전에, 대상으로부터의 샘플을 단리하는 단계를 또한 포함할 수 있다. 일부 실시 형태에서, 예를 들어, 본 방법은 대상으로부터 샘플을 단리하는 단계, 표 4, 표 6, 표 8, 표 10, 표 12, 표 14 또는 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재에 대해 대상으로부터 샘플을 분석하는 단계 및 대상을 치료하는 단계를 포함한다.
- [0071] 대상으로부터의 적합한 샘플은, 예를 들어, 혈액 또는 종양 샘플을 포함한다. 일부 양태에서, 본 방법은 치료 전에 표 4, 표 6, 표 8, 표 10, 표 12, 표 14 또는 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재에 대해 대상으로부터의 혈액 샘플을 단리 및/또는 분석하는 단계를 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 본 방법은 치료 전에, 표 4, 표 6, 표 8, 표 10, 표 12, 표 14 또는 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이의 존재 또는 부재에 대해 대상으로부터의 종양 샘플을 단리 및/또는 분석하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0072] 일부 실시 형태에서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맙(상품명 OPDIVO®)을 포함한다.
- [0073] 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 이브루티닙의 양은 약 140 mg 내지 약 840 mg을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 양은 140 mg, 190 mg, 240 mg, 290 mg, 340 mg, 390 mg, 420 mg, 440 mg, 490 mg, 540 mg, 590 mg, 640 mg, 690 mg, 740 mg, 790 mg 또는 840 mg을 포함한다.
- [0074] 항-PD-1 항체의 적합한 양은 약 1 mg/kg 내지 약 5 mg/kg을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항-PD-1 항체의 양은 1 mg/kg, 1.5 mg/kg, 2 mg/kg, 2.5 mg/kg, 3 mg/kg, 3.5 mg/kg, 4 mg/kg, 4.5 mg/kg 또는 5 mg/kg을 포함한다. 일부 양태에서, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량은 560 mg의 이브루티닙 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 포함한다.

- [0075] 항-PD-1 항체는 정맥내 투여될 수 있고, 이브루티닙은 경구 투여될 수 있다. 예시적인 투여 일정은, 예를 들어, 14일 주기로 투여되는 항-PD-1 항체 및 1일 1회 투여되는 이브루티닙을 포함한다.
- [0076] 일부 실시 형태에서, 치료는 대상에서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 초래한다.
- [0077] 개시된 방법으로 치료하기에 적합한 대상에는 하기를 갖는 대상이 포함된다:
- [0078] a) DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환) 대상;
- [0079] b) ≥ 1 개의 이전 요법(FL의 경우 ≥ 2 개의 이전 요법)을 받았지만 4회 이하의 이전 치료를 받은 대상;
- [0080] c) ECOG(Eastern Cooperative Oncology Group) 활동 지수가 ≤ 2 인 대상;
- [0081] d) 측정 가능한 질환을 갖는 대상; 및
- [0082] e) 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법을 받지 않은 대상.
- [0083] 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 데 사용하기 위한 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합이 또한 본 명세서에 제공되며, 여기서
- [0084] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0085] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0086] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0087] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0088] 항-PD-1 항체와 병용한, 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 이브루티닙의 용도가 또한 제공되며, 여기서
- [0089] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0090] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0091] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;
- [0092] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는다.
- [0093] 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 데 사용하기 위한 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합이 개시되며, 여기서
- [0094] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0095] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0096] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0097] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0098] 항-PD-1 항체와 병용한, 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 이브루티닙의 용도가 또한 개시되며, 여기서
- [0099] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또

는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;

- [0100] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0101] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0102] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는다.
- [0103] B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 반응성 또는 무반응성일 가능성을 예측하는 방법
- [0104] B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 반응성일 가능성을 예측하는 방법이 또한 제공되며, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, *IRF2BP2*, *KLHL6*, *SETX* 또는 *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 여기서 하나 이상의 유전자의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 실시 형태에서,
- [0105] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0106] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0107] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0108] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;
- [0109] 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다.
- [0110] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 본 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 양태에서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 본 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다. *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1* 및 *LRPLRP1B*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두에서 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낼 수 있다.
- [0111] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 본 방법은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다. *RNF213* 및 *NBPF1* 중 어느 하나 또는 둘 모두에서 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낼 수 있다.
- [0112] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 FL이고, 본 방법은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낸다. 일부 양태에서, 본 방법은 *BCL2*의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함한다. *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2* 또는 *TPR*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 모두에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낼 수 있다.

- [0113] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함한다. *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX* 또는 *SF3B1*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4 또는 5개 모두에서 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타낼 수 있다.
- [0114] B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 무반응성일 가능성을 예측하는 방법이 또한 제공되며, 여기서
- [0115] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0116] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0117] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0118] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;
- [0119] 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낸다.
- [0120] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 본 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낸다. *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88* 또는 *NFKB1B*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개 모두에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낼 수 있다.
- [0121] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 본 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낸다. *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1* 또는 *SGK1*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낼 수 있다.
- [0122] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 FL이고, 본 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낸다. *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1* 또는 *EZH2*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 모두에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낼 수 있다.
- [0123] 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 RT이고, 본 방법은 *ROS1*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낸다. 일부 양태에서, B-세포 악성종양은 Rt이고,이고, 본 방법은 *ROS1*의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함한다. *ROS1*, *IGLL5*, 또는 *PASK*, 및 이들의 다양한 조합의 1, 2 또는 3개 모두에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타낼 수 있다.
- [0124] 대상으로부터의 적합한 샘플은, 예를 들어, 혈액 또는 종양 샘플을 포함한다.
- [0125] 개시된 방법은 다음과 같은 대상에서 조합에 반응성 또는 무반응성일 가능성을 예측하는데 사용될 수 있다:
- [0126] a) DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환)를 갖는 대상;
- [0127] b) ≥ 1 개의 이전 요법(FL의 경우 ≥ 2 개의 이전 요법)을 받았지만 4회 이하의 이전 치료를 받았던 대상;

- [0128] c) ECOG 활동 지수가 ≤ 2 였던 대상;
- [0129] d) 측정 가능한 질환을 갖는 대상; 및
- [0130] e) 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법을 받지 않았던 대상.
- [0131] 일부 실시 형태에서, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 대해 반응성 또는 무반응성일 가능성을 예측하는 방법은, 대상이 상기 조합에 대한 반응성을 나타내는 유전자의 하나 이상의 돌연변이를 갖고/갖거나, 대상에 상기 조합에 대한 무반응성을 나타내는 표 4, 표 6, 표 8, 표 10, 표 12, 표 14 또는 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이가 없는 경우, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 상기 대상에게 투여하여 B-세포 악성세포를 치료하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 양태에서, 상기 항-PD-1 항체는 니볼루맵(상품명 OPDIVO®)을 포함한다.
- [0132] 이브루티닙의 적합한 양, 항-PD-1 항체의 양 및 투여 일정은 치료 방법에 대해 상기에 개시된 것들을 포함한다.
- [0133] 실시예
- [0134] 하기 실시예는 본 명세서에 개시된 실시 형태들 중 일부를 추가로 설명하기 위해 제공된다. 실시예는 개시된 실시 형태를 예시하고자 하는 것으로서, 이를 한정하고자 하는 것은 아니다.
- [0135] 이브루티닙과 니볼루맵으로 치료받은 재발된 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL) 또는 리히터 형질전환(RT)을 갖는 대상의 유전 분석
- [0136] 1/2a상 연구(LYM1002로 지칭됨)를 수행하여, 재발성 또는 불응성(R/R) B-세포 악성종양 환자에서 항-PD-1 제제인 니볼루맵과 이브루티닙의 조합된 사용을 조사하고, 반응과 상관 관계가 있는 예측 및 기계론적 유전자를 확인하였다.
- [0137] 방법
- [0138] 환자 및 연구 설계
- [0139] 이러한 비무작위 개방 표지 시험에는 1일 1회 경구 이브루티닙(560mg)과 조합된 14일 주기로 정맥내(IV) 니볼루맵(3mg/kg)을 투여받은 비호지킨 림프종(NHL) 환자가 등록되었다. 주요 선정 기준은 다음과 같았다:
- [0140] • DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환);
- [0141] • ≥ 1 개의 이전 전신 치료(FL의 경우 ≥ 2)이나 4회 이하의 이전 치료;
- [0142] • ECOG 활동 지수 ≤ 2 ;
- [0143] • 측정 가능한 질환; 및
- [0144] • 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법 없음.
- [0145] 제1 용량의 이브루티닙의 4주 이내에 주요 수술, 연구 중인 적응증 이외의 악성종양의 진단 또는 치료, 또는 와파린 또는 등가의 비타민 K 길항제 또는 강한 CYP3A 억제제로 치료가 필요한 경우 환자는 배제되었다. 바이오마커 분석을 DLBCL, FL 및 RT 환자에서 수행하였다.
- [0146] 평가
- [0147] DLBCL 하위 유형화(subtyping) - Affymetrix HG-U133+2 어레이(미국 캘리포니아주 칼스배드 소재의 Thermo Fisher Scientific) 및 치료 전에 보관된 생검 샘플의 RNA를 사용하여 유전자 발현 프로파일링(GEP)을 수행하였다. DLBCL 하위 유형화를 문헌[Wright G, Tan B, Rosenwald A, Hurt EH, Wiestner A, Staudt LM. A gene expression-based method to diagnose clinically distinct subgroups of diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; **100**(17): 9991-6 or the HTG system (HTG Molecular Diagnostics, Inc., Tucson, AZ)]에 개시된 분류 알고리즘을 사용하여 MAS5 정규화 GEP 데이터 분석에 의해 DLBCL 하위 유형화를 수행하였다.
- [0148] 치료 반응 및 생존 결과 - 치료에 대한 예비 활성 및 임상 반응을 처음 15개월 동안은 5주기(14일 주기)로, 이후에는 질병 진행까지 12주기 마다, 치료 종료시, 그리고 추적 관찰 기간 동안에는 6개월마다 방사선학적 평가에 의해 평가하였다. 전체 반응률(ORR)의 계산을 위해, 반응자는 조사자 평가에 의해 완전 반응(CR) 또는 부분

반응(PR)을 달성한 환자로 정의하였다. 무진행 생존기간(PFS) 및 전체 생존기간(OS)을 카플란-메이어(Kaplan-Meier) 방법 및 로그-순위 검정법을 사용하여 추정하였다.

- [0149] 바이오마커에 의한 임상 결과 분석
- [0150] PD-L1 발현 - 임상 결과에 대한 예측 바이오마커로서 PD-L1 발현을 평가하였다. GEP를 사용하여 그리고 또한 Dako PD-L1 IHC 28-8 pharmDx 검정(덴마크 글로스트프 소재의 Agilent Technologies)을 사용하여 최소 100개의 평가 가능한 종양 세포에서 임의의 강도의 원형질막 PD-L1 염색을 나타내는 종양 세포의 백분율로서 PD-L1 수준을 확인하였다. AffyMetrix HG-U133+2 어레이 및 치료 전에 보관된 생검 샘플의 RNA를 사용하여 GEP를 수행하였다.
- [0151] 종양 세포에서 PD-L1 발현이 5% 이상인 면역조직화학(IHC) HC 역치를 사용하여, PD-L1이 상승하거나 상승하지 않은 DLBCL, FL 및 RT 환자 하위군에 대해 반응 또는 생존 중점을 포함하는 카플란-메이어 생존 확률을 계산하였다(상승된 대 상승되지 않음). Fisher 정확 검정을 사용하여, 임상 반응과 PD-L1의 연관성을 평가하였다. 감각 방법(Sensation Method)을 사용하여 또는 HTG EdgeSeq 시스템을 사용하여 MAS5-정규화 GEP 데이터의 분석에 의해 DLBCL 하위 유형화를 수행하였다. Dako 28-8 항체를 사용하여 IHC 염색에 의해 PD-L1 수준을 측정하였다(PD-L1 상승 = 종양 세포의 5% 이상에서의 발현).
- [0152] 반응자는 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 달성한 환자로 정의되었다. 무진행 생존기간(PFS) 및 전체 생존기간(OS)을 카플란-메이어 방법 및 로그-순위 검정법을 사용하여 평가하였다.
- [0153] 엑솜 분석 - 각각 상이한 환자로부터의 72개의 림프종 샘플의 포르말린-고정 파라핀 포매 샘플로부터 엑솜 데이터를 생성하였다. 인-하우스 엑솜 분석 파이프라인을 원시 FASTQ 시퀀스 데이터를 사용하여 DNAnexus 상에서 실행하였다. SnpEff 및 GEMINI 소프트웨어로 만든 주석을 기반으로 가능한 체세포 변이체를 정의하였다. 다수의 변이체 필터를 배치하여 시퀀싱 아티팩트 및 생식계열 변이체가 통합 분석에 포함될 가능성을 줄였다.
- [0154] Personalis ACE Extended Cancer 패널, DLBCL-관련 유전자(즉, ABC/GCB 구별 유전자, 4개의 새로 정의된 아형을 구별하는 데 사용되는 유전자, DLBCL에서 과돌연변이된 것으로 예측된 유전자), 및 Janssen-특정 97-유전자 패널로부터의 유전자를 포함하여, 관심 있는 특정 유전자에 대해 돌연변이 발생률을 평가하였다.
- [0155] 치료 반응자(CR+ PR+ PR-L) 및 무반응자(반응 없음 또는 SD+ SD+ PD) 사이의, 그리고 진행 중인 반응(PFS > 24개월)이 있는 환자와 그렇지 않은 환자 사이의 임의의 차이를 돌연변이 변이체, 유전자 발현 패턴 및 체세포 돌연변이 부하에 대해 조사하였다. 단변량 유전자 분석은 Fisher 정확 검정을 사용하여 반응자 대 무반응자 및 PFS > 24개월 대 그렇지 않은 경우의 변이체 빈도의 유의성을 조사하였다. "limma" R 패키지를 사용하여, 반응자 대 무반응자 및 PFS > 24개월 대 그렇지 않은 경우의 차등 유전자 발현 분석을 수행하였다. Wilcoxon 부호-순위 검정을 사용하여, 반응자 대 무반응자 및 PFS > 24개월 대 그렇지 않은 환자에 대한 체세포 돌연변이 수의 전반적인 차이를 평가하였다.
- [0156] 환자 및 임상 반응 등록된 144명의 대상 중 141명이 치료를 받았다.
- [0157] 이들 환자의 경우, 연령 중앙값은 65세(20 내지 89세 범위)였고, 87명(61.7%)이 남성이고, 130(92.2%)명이 ECOG 활동 지수가 0 내지 1이었으며(이때, 이전 요법 차수의 중앙값은 3회임), 68명(48.2%)이 부피가 큰 질환(≥ 5 cm)이 있었다.
- [0158] 전체적으로, 45명의 DLBCL 환자(형질전환된 DLBCL를 갖는 환자 9명 및 새로운 DLBCL를 갖는 환자 36명), 40명의 FL 환자 및 20명의 RT 환자가 등록되었다. 이들 중, 28명의 DLBCL(4명의 형질전환) 환자, 25명의 FL 환자 및 17명의 RT 환자가 GEP 분석에 의해 유전자를 평가할 수 있었다.
- [0159] 데이터베이스 잠금 시점에 전체 추적 관찰 중앙값은 19.4개월(0.4 내지 28.8개월 범위)이었다.
- [0160] GEP 데이터가 있는 환자에서, 전체 반응률은 DLBCL의 경우 29.6%였고, FL의 경우 43.5%였고, RT의 경우 81.3%이었다(표 1).

[0161] [표 1]

GEP 데이터가 있는 DLBCL, FL 및 RT 환자

	DLBCL			FL	RT
	총계	ABC	GCB		
집단, n	28	5	19	25	17
전체 반응률(R / R+NR), %	8 (29.6)	2 (40)	6 (33.3)	10 (43.5)	13 (81.3)
반응자, n(전체 중 %)	8 (29.6)	2 (40)	6 (33.3)	10 (43.5)	13 (81.3)
CR, n(전체 중 %)	4 (14.8)	2 (40)	2 (11.1)	3 (13.1)	2 (12.5)
PR, n(전체 중 %)	4 (14.8)	0	4 (22.2)	7 (30.4)	11 (68.8)
무반응자, n(전체 중 %)	19 (70.4)	3 (50)	12 (66.7)	13 (56.5)	3 (18.8)
반응 없음 또는 SD, n(전체 중 %)	4 (14.8)	0	2 (11.1)	6 (26.1)	0
PD, n(전체 중 %)	15(55.6)	3 (50)	10 (55.6)	7 (30.4)	3 (18.8)
누락, n	1	0	1	2	1

ABC= 활성화된 B-세포; GCB= 배중심 B-세포

[0162]

[0163] 하위 유형화

[0164] GEP 마이크로어레이 및 HTG EdgeSeq DLBCL COO(Cell of Origin) 분석(HTG) 방법으로 환자 하위 유형을 평가하였다. 28명의 DLBCL 환자를 GFP 마이크로어레이 방법을 사용하여 하위 유형화에 대해 평가할 수 있었다: 5명의 환자는 활성화된 B-세포(ABC) 아형을 가졌으며, 19명은 배중심 B-세포(GCB) 아형을 가졌고, 4명은 분류되지 않았다(표 1). 13명의 DLBCL 환자를 HTG 방법을 사용하여 하위 유형화에 대해 평가할 수 있었다: 6명의 환자는 ABC 아형을 가졌으며, 6명은 GCB 아형을 가졌고, 1명은 분류되지 않았다. GEP와 HTG 방법 간의 일치도는 높았으며, GEP에 의해 GCB로 분류된 DLBCL 환자 1명만이 HTG에 의해 ABC로 하위 유형화되었다.

[0165] PD-L1 분석

[0166] DLBCL 환자에서의 PD-L1 발현 및 임상 결과

[0167] PD-L1 상승($\geq 5\%$ 종양 세포)이 8명(30.8%)의 DLBCL 환자(3명의 CR, 2명의 PR), 1명의(4.0%)FL 환자 및 3명의(20.0%) RT 환자(모든 PR)에서 발생하였다(표 2). PD-L1 IHC 및 GEP 둘 모두를 사용할 수 있는 DLBCL 환자 중 4/17명의 GCB(1명의 CR, 2명의 PR, 1명의 SD), 1/3명의 ABC(PD) 및 1/3명의 중간 (PD) 환자에서 PD-L1이 상승하였다.

[0168] DLBCL에서, 상승된 PD-L1은 무반응자에 비해 반응자에서 더 빈번하게 관찰되었지만, 이는 전반적으로 통계적으로 유의미하지 않으며(62.5% 대 18.8%, $p=0.06$); 상승한 PD-L1은 또한 CR과 유의하게 관련이 있었다(37.5% 대 0; $p=0.03$ [Fisher 정확 검정]).

[0169] 상승이 없는 환자에 비해, PD-L1이 상승한 GCB-DLBCL 아형($n=17$) 환자(도 3)와 DLBCL($n=26$)(도 2)에서 PFS가 개선되는 경향이 있었다.

[0170] [표 2]

IHC에 의한 종양 발현 및 종양 유형*

	DLBCL			FL	RT
	총계	ABC	GCB		
PD-L1 IHC 발현이 상승됨($\geq 5\%$)	8	1	4	1	3
PD-L1 IHC 발현이 상승되지 않음($< 5\%$)	18	2	13	24	12

* 환자 수는 고려 중인 분석에 기초하는 상이한 결과들 사이에서 약간씩 다르다.

[0171]

[0172] FL 및 RT 환자에서의 PD-L1 반응 및 생존

- [0173] 1명의 FL 환자만이 IHC에 의해 PD-L1에 대해 양성이기 때문에 PFS가 개선되는 경향은 FL 환자에서 평가할 수 없었다. RT에서, 평가 가능한 환자 16명 중 13명이 반응했지만, IHC 데이터가 있는 환자 15명 중 3명만이 PD-L1 수준이 상승하였고; PD-L1이 상승한 모든 환자는 PR을 달성하였다. 이들 3명의 환자는 모두 지속성 PFS와 OS를 가졌고, 임상 컷오프 당시 살아있었지만, 낮은 수로 인해 유의미한 상관관계는 없었다.
- [0174] 결론
- [0175] 이러한 연구에서, PD-L1 발현이 상승된 DLBCL 환자는 이브루티닙과 니볼루맙 치료에 대해 더 우수한 반응 및 생존을 보이는 경향이 있었지만, 환자 수가 적고 단지 CR에 대해서만 유의성이 도달하였다.
- [0176] 이브루티닙과 니볼루맙 치료의 안전성 프로파일은 단일-제제 이브루티닙과 유사하였으며, 전체 반응률(ORR)은 여포성 림프종(FL)의 경우 32.5%, 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)의 경우 35.6% 그리고 리히터 형질전환(RT)의 경우 65.0%이었다.
- [0177] 평가 가능한 GEP 데이터 및 반응자/무반응자 상태를 갖는 DLBCL 환자 27명 중, ORR은 29.6%였지만, 이들 중 대부분은 GCB 아형(ORR 33.3%)이었으며, 단일-작용제 이브루티닙에서는 5%의 ORR만이 보고되었다. 강력한 분석을 허용하기에는 ABC 아형 환자가 너무 적었다.
- [0178] (단일-제제 이브루티닙 또는 화학요법으로 과거에 좋지 않은 결과를 보였던) RT에서의 임상 반응은 예상을 넘었는데; 스크리닝되고 치료를 받은 환자에서 ORR은 65.0%였고, GFP 데이터를 가진 환자에서 81.3%였으나; 3명의 환자만이 IHC에 의해 높은 PD-L1을 가졌고, 3명 모두 지속성 PR을 가졌다.
- [0179] PD-1은 전형적으로 Tfh 세포 상에서 CXCR3 발현을 제한함으로써 GC에서 Tfh 세포를 집중시키는 것을 돕는다. 본 명세서의 결과는, 질환이 주로 Tfh 세포 활성화에 의해 유도되는 GCB-DLBCL 환자의 별개의 하위집합이 존재할 수 있음을 시사하였으며; 이들 환자에서, 항-PD-1 요법은 아마도 Tfh와 B 세포 사이의 PD-L1/PD-1 상호작용을 억제함으로써 GC에서 악성 B 세포의 증식 및 성숙을 감소시킬 가능성이 있다.
- [0180] 엑솜 및 시퀀스 분석
- [0181] 이브루티닙과 니볼루맙의 조합을 받은 대상에서 보관된 생검 샘플을 사용하여 유전 분석을 수행하였다. 엑솜 데이터를 72개의 포르말린-고정 파라핀-포매된 샘플로부터 생성하고, 시퀀싱 분석을 사용하여 관심 있는 유전자에서의 돌연변이를 확인하고 체세포 돌연변이 부하를 평가하였다. 면역 세포 비율과 유전자 변이체의 상관관계를 각각의 조직학에서 조사자가 평가한 반응과 DLBCL 환자(무진행 생존기간[PFS] > 24개월, n=7, 그렇지 않음, n=20)에서 진행 중인 반응에 의해 평가하였다. 전체 반응률(ORR)을 평가하였다.
- [0182] 반응자 대 무반응자
- [0183] 유전자 변이체 및 반응 데이터는 26명의 DLBCL 환자(10명의 반응자(5명의 CR, 5명의 PR), 16명의 무반응자), 16명의 GCB DLBCL 환자(6명의 반응자(2명의 CR, 4명의 PR), 10명의 무반응자), 26명의 FL 환자(12명의 반응자(3명의 CR, 9명의 PR), 14명의 무반응자), 및 17명의 RT 환자(13명의 반응자(2명의 CR, 11명의 PR), 4명의 무반응자)에 대해 이용가능하였다. 결과가 표 3 내지 표 16에 제공된다.
- [0184] 하기 표 3 및 표 4는 DLBCL이 있는 반응자 또는 무반응자에서 더 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공하며, 이때 유의성은 Fisher 정확 검정을 사용하여 평가하였다.

[0185]

[표 3]

Fisher 정확 검정 결과에 기초하여 선택된 유전자에 대한 DLBCL 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자	교차비(Odds Ratio)(95 CI)	P-값*
<i>KLHL14</i>	3/10 (30.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.730, Inf)	0.046
<i>RNF213</i>	4/10 (40.0%)	1/16 (6.2%)	9.053 (0.711, 522.371)	0.055
<i>EBF1</i>	0/10 (0.0%)	4/16 (25.0%)	0.000 (0.000, 2.304)	0.136
<i>CAMTA1</i>	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.311, Inf)	0.138
<i>DIDO1</i>	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.311, Inf)	0.138
<i>GIGYF2</i>	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.311, Inf)	0.138
<i>NACA</i>	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.311, Inf)	0.138
<i>SELP</i>	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.311, Inf)	0.138
<i>ZMYM4</i>	2/10 (20.0%)	0/16 (0.0%)	Inf (0.311, Inf)	0.138

* Fisher 정확 검정 결과

[0186]

[0187]

[표 4]

Fisher 정확 검정 결과에 기초하여 선택된 유전자에 대한 DLBCL 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
<i>CAMTA1</i>	ENST00000303635	C/T	gCg/gTg	A385V	반응자
<i>CAMTA1</i>	ENST00000303635	G/A	Gac/Aac	D486N	반응자
<i>DIDO1</i>	ENST00000266070	C/A	caG/caT	Q1539H	반응자
<i>DIDO1</i>	ENST00000266070	G/A	Cga/Tga	R1835*	반응자
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	G/A	Cgc/Tgc	R163C	무반응자
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	T/C	gAa/gGa	E17G	무반응자
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	A/G	Tgt/Cgt	C164R	무반응자
<i>EBF1</i>	ENST00000313708	A/T	aTg/aAg	M232K	무반응자
<i>GIGYF2</i>	ENST00000421778	A/G	Atg/Gtg	M1V	반응자
<i>GIGYF2</i>	ENST00000452341	A/G	Aga/Gga	R851G	반응자
<i>KLHL14</i>	ENST00000583263	G/A	Cca/Tca	P20S	반응자
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	C/A	gaG/gaT	E140D	반응자
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	T/C	Aac/Gac	N124D	반응자
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	C/A	aaG/aaT	K187N	반응자
<i>KLHL14</i>	ENST00000359358	C/T	cGc/cAc	R452H	반응자
<i>NACA</i>	ENST00000454682	G/C	Cag/Gag	Q55E	반응자
<i>NACA</i>	ENST00000454682	C/A	aGg/aTg	R502M	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/A	Ctc/Atc	L475I	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/A	cGt/cAt	R4252H	반응자
<i>SELP</i>	ENST00000263686	C/A	Gtg/Ttg	V758L	반응자
<i>SELP</i>	ENST00000263686	G/A	tCg/tTg	S385L	반응자
<i>ZMYM4</i>	ENST00000314607	G/A	Gac/Aac	D1541N	반응자
<i>ZMYM4</i>	ENST00000314607	A/G	Act/Gct	T313A	반응자

* 종결 코돈이 획득됨.

[0188]

[0189]

하기 표 5 및 표 6는 DLBCL이 있는 반응자 또는 무반응자에서 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공한다.

[0190] [표 5]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 DLBCL 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자
<i>RNF213</i>	4/10 (40.0%)	1/16 (6.2%)
<i>CSMD3</i>	3/10 (30.0%)	7/16 (43.8%)
<i>BCL2</i>	3/10 (30.0%)	6/16 (37.5%)
<i>NBPF1</i>	3/10 (30.0%)	4/16 (25.0%)
<i>LRP1B</i>	3/10 (30.0%)	1/16 (6.2%)
<i>TP53</i>	0/10 (0.0%)	3/16 (18.8%)
<i>TNFRSF14</i>	0/10 (0.0%)	3/16 (18.8%)
<i>ADAMTS20</i>	0/10 (0.0%)	3/16 (18.8%)
<i>AKAP9</i>	0/10 (0.0%)	3/16 (18.8%)
<i>SOCS1</i>	0/10 (0.0%)	3/16 (18.8%)
<i>MYD88</i>	0/10 (0.0%)	2/16 (12.5%)
<i>NFKB1B</i>	0/10 (0.0%)	2/16 (12.5%)

[0191]

[0192] [표 6]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 DLBCL 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	gGc/gCc	G47A	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	tAc/tTc	Y28F	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/T	gCc/gAc	A131D	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A77V	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	aCc/aTc	T125I	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	gCc/gGc	A113G	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cac/Tac	H120Y	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Aca/Gca	T7A	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D34N	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	반응자
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/A	Gtt/Ttt	V382F	반응자
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/G	Gtt/Ctt	V3667L	반응자
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/T	gCt/gAt	A1975D	반응자
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/C	cCa/cGa	P1475R	반응자
<i>LRP1B</i>	ENST00000389484	A/T	Ttt/Att	F1575I	반응자
<i>LRP1B</i>	ENST00000389484	A/T	taT/taA	Y4562*	반응자
<i>LRP1B</i>	ENST00000389484	T/C	gAa/gGa	E4125G	반응자
<i>MYD88</i>	ENST00000417037	G/A	aGc/aAc	S251N	무반응자
<i>MYD88</i>	ENST00000495303	T/C	Tga/Cga	160R**	무반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/C	aAa/aGa	K41R	반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	G/T	Ccc/Acc	P926T	반응자
<i>NFKB1B</i>	ENST00000313582	C/T	Cgg/Tgg	R339W	무반응자
<i>NFKB1B</i>	ENST00000313582	C/T	cCg/cTg	P236L	무반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/A	Ctc/Atc	L4751I	반응자
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/A	cGt/cAt	R4252H	반응자
<i>TNFRSF14</i>	ENST00000355716	T/A	Tgc/Agc	C53S	무반응자
<i>TNFRSF14</i>	ENST00000355716	G/A	tGc/tAc	C57Y	무반응자
<i>TNFRSF14</i>	ENST00000355716	G/T	Gga/Tga	G5*	무반응자
<i>TP53</i>	ENST00000269305	C/A	tGe/tTc	C135F	무반응자
<i>TP53</i>	ENST00000269305	C/T	cGt/cAt	R273H	무반응자
<i>TP53</i>	ENST00000269305	A/T	Ttt/Att	F134I	무반응자
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	C/T	cGc/cAc	R132H	무반응자
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	C/A	gGa/gTa	G1836V	무반응자
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	G/C	aaC/aaG	N1733K	무반응자
<i>ADAMTS20</i>	ENST00000389420	T/G	aaA/aaC	K1684N	무반응자
<i>AKAP9</i>	ENST00000359028	A/C	Agt/Cgt	S2451R	무반응자
<i>AKAP9</i>	ENST00000359028	A/C	gAg/gCg	E775A	무반응자
<i>AKAP9</i>	ENST00000359028	G/A	aGe/aAc	S2789N	무반응자
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	G/A	Ccc/Tcc	P97S	무반응자
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	G/C	agC/agG	S143R	무반응자
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	T/A	aAc/aTc	N5I	무반응자
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	C/G	aGe/aCc	S116T	무반응자
<i>SOCS1</i>	ENST00000332029	C/A	Gca/Tca	A3S	무반응자

* 종결 코돈이 획득됨; ** 시작 코돈이 손실됨.

[0193]

[0194] 반응자 대 무반응자 - DLBCL에서, 반응자에서 관찰되는 가장 빈번한 유전자 변이체는 *KLHL14*(n=3), *RNF213*(n=4), *CSMD3*(n=3), *BCL2*(n=3), *NBPF1*(n=3) 및 *LRP1B*(n=3)를 포함하였다. 반대로, 무반응자에서 관찰되

는 가장 빈번한 유전자 변이체는 *TP53*(*n*=3), *EBF1*(*n*=4), *ADAMTS20*(*n*=3), *AKAP9*(*n*=3) 및 *SOCS1*(*n*=3), 및 BCR 경로의 유전자, 예컨대 *TNFRSF14*(*n*=3), *MYD88*(*n*=2) 및 *NFKB1B*(*n*=2)를 포함하였다. 반응자와 무반응자 사이의 유전자 변이체 빈도의 가장 큰 차이는 *KLHL14* 돌연변이(3/10(30.0%) 대 0/16; 교차비(OR) (95% 신뢰 구간(CI)) inf [0.730-inf]; *P* = 0.046) 및 *RNF213* 돌연변이(4/10(40.0%) 대 1/16(6.2%); OR(95% CI) 9.053(0.711-522.371); *P* = 0.055)에서 관찰되었다. 따라서, DLBCL 환자에서, *RNF213* 및 *KLHL14* 돌연변이를 갖는 환자가 이브루티닙과 니볼루맵에 반응할 가능성이 더 높았다.

[0195] 하기 표 7 및 표 8는 FL이 있는 반응자 또는 무반응자에서 더 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공하며, 이때 유의성은 Fisher 정확 검정을 사용하여 평가하였다.

[0196] [표 7]

Fisher 정확 검정 결과에 기초하여 선택된 유전자에 대한 FL 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자	교차비(95 CI)	P-값*
<i>BCL2</i>	9/12 (75.0%)	4/14 (28.6%)	6.847 (1.019, 62.695)	0.047
<i>CH1A</i>	3/12 (25.0%)	0/14 (0.0%)	Inf (0.515, Inf)	0.085
<i>FES</i>	3/12 (25.0%)	0/14 (0.0%)	Inf (0.515, Inf)	0.085
<i>NCOA2</i>	3/12 (25.0%)	0/14 (0.0%)	Inf (0.515, Inf)	0.085
<i>TPR</i>	3/12 (25.0%)	0/14 (0.0%)	Inf (0.515, Inf)	0.085
<i>NBPF1</i>	0/12 (0.0%)	4/14 (28.6%)	0.000 (0.000, 1.615)	0.1

* Fisher 정확 검정 결과

[0197]

[0198] [표 8]

Fisher 정확 검정 결과에 기초하여 선택된 유전자에 대한 FL 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	aGt/aAt	S203N	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Age/Ggc	S87G	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	A/G	gTg/gCg	V159A	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cca/Tca	P59S	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A2T	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A85T	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	cGc/cAc	R129H	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	Get/Cct	A4P	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	cAg/cTg	Q190L	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	cCa/cTa	P59L	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A60V	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccg/Tcg	P46S	반응자
<i>CH1A</i>	ENST00000324288	C/T	Aca/Tca	P292S	반응자
<i>CH1A</i>	ENST00000324288	C/T	Ccc/Tcc	P16S	반응자
<i>CH1A</i>	ENST00000324288	C/A	Cct/Act	P952T	반응자
<i>FES</i>	ENST00000328850	G/A	cGg/cAg	R246Q	반응자
<i>FES</i>	ENST00000328850	A/T	Atc/Ttc	I431F	반응자
<i>FES</i>	ENST00000328850	C/T	Cgg/Tgg	R191W	반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	무반응자
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	G/C	cCt/cGt	P673R	반응자
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	atA/atG	I427M	반응자
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	AgT/Ggt	S420G	반응자
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	aAc/aGc	N401S	반응자
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	T/C	Acg/Gcg	T390A	반응자
<i>NCOA2</i>	ENST00000452400	C/A	aGt/aTt	S698I	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	G/C	Cag/Gag	Q2287E	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	T/C	aAa/aGa	K315R	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	G/C	caC/caG	H2029Q	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	T/G	Aat/Cat	N2028H	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	C/T	Ggt/AgT	G2027S	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	C/G	gGt/gCt	G2025A	반응자
<i>TPR</i>	ENST00000367478	C/G	aGt/aCt	S1042T	반응자

[0199]

[0200] 하기 표 9 및 표 10는 FL이 있는 반응자 또는 무반응자에서 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공한다.

[0201] [표 9]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 FL 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자
<i>BCL2</i>	9/12 (75.0%)	4/14 (28.6%)
<i>CREBBP</i>	7/12 (58.3%)	9/14 (64.3%)
<i>EZH2</i>	1/12 (8.3%)	4/14 (28.6%)
<i>KMT2D</i>	6/12 (50.0%)	5/14 (35.7%)
<i>MUC17</i>	4/12 (33.3%)	3/14 (21.4%)
<i>NBPF1</i>	0/12 (0.0%)	4/14 (28.6%)
<i>STAT6</i>	1/12 (8.3%)	4/14 (28.6%)

[0202]

[0203] [표 10]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 FL 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	gGc/gCc	G36A	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	Ctg/Gtg	L119V	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	aGt/aAt	S203N	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Agc/Ggc	S87G	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	A/G	gTg/gCg	V159A	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cca/Tca	P59S	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A2T	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gcg/Acg	A85T	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Ggt/Agt	G197S	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cac/Tac	H120Y	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	aGa/aCa	R6T	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	aGt/aCt	S203T	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Acc/Gcc	T187A	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	Cca/Gca	P59A	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	cGc/cAc	R129H	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	aAg/aGg	K239R	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D191N	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	Cag/Gag	Q52E	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	aCa/aTa	T7I	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccc/Tcc	P53S	무반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	Get/Cct	A4P	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	cAg/cTg	Q190L	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	cCa/cTa	P59L	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A60V	반응자
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccg/Tcg	P46S	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/C	Cgc/Ggc	R1664G	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Cga/Tga	R1498*	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Cag/Tag	Q540*	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	Aaa/Taa	K1060*	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	gAt/gTt	D1543V	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	cCt/cTt	P1053L	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/G	cTg/cCg	L1499P	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/G	caG/caC	Q1259H	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/A	cGc/cTc	R1446L	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Cga/Tga	R1341*	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	Tac/Gac	Y1450D	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/T	tgT/tgA	C398*	무반응자

[0204]

<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/T	Tac/Aac	Y1503N	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/T	tgC/tgA	C1408*	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	gAt/gTt	D1521V	무반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/G	cGg/cCg	R2151P	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	Caa/Taa	Q249*	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	C/T	Ggc/Agc	G52S	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/C	Acc/Gcc	T514A	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/G	cAa/cCa	Q513P	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/C	Aca/Gca	T462A	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	Tac/Gac	Y1503D	반응자
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/A	cCt/cTt	P1053L	반응자
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	A/C	Ttt/Gtt	F670V	무반응자
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	A/T	Tac/Aac	Y646N	무반응자
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	G/A	gCa/gTa	A692V	무반응자
<i>EZH2</i>	ENST00000320356	T/A	tAc/tTc	Y646F	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	A/T	tTa/tAa	L957*	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q3720*	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q2004*	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q1703*	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cga/Tga	R2771*	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	A/T	tTa/tAa	L3897*	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/T	taC/taA	Y1771*	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/C	tCa/tGa	S2312*	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q4590*	무반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q764*	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q928*	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/A	gaG/gaT	E1649D	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	A/C	Ttg/Gtg	L1599V	반응자
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Caa/Taa	Q2796*	무반응자
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	A/C	Acc/Ccc	T1447P	반응자
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	C/G	aCt/aGt	T2258S	반응자
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	G/C	aGt/aCt	S546T	반응자
<i>MUC17</i>	ENST00000306151	C/G	cCc/cGc	P4014R	반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	무반응자
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	C/A	Gac/Tac	D419Y	무반응자
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	T/C	gAc/gGc	D419G	무반응자
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	C/T	Gac/Aac	D419N	무반응자
<i>STAT6</i>	ENST00000300134	C/G	Gat/Cat	D519H	무반응자

* 종결 코돈이 획득됨.

[0205]

[0206]

반응자 대 무반응자 - FL에서, 반응자에서 관찰되는 가장 빈번한 유전자 변이체는 *BCL2*(*n*=9), *CREBBP*(*n*=7), *KMT2D*(*n*=6), *MUC17*(*n*=4), *CIITA*(*n*=3), *FES*(*n*=3), *NCOA2*(*n*=3) 및 *TPR*(*n*=3)이었다. 무반응자에서 관찰되는 가장 빈번한 유전자 변이체는 *CREBBP*(*n*= 9), *KMT2D*(*n*= 5), *BCL2*(*n*= 4), *STAT6*(*n*= 4), *NBPF1*(*n*= 4) 및 *EZH2*(*n*= 4)이었다. 반응자와 무반응자 사이의 유전자 변이체 빈도의 차이는 *BCL2*(9/12(75%) 대 4/14(28.6%); OR(95% CI) 6.847(1.019-62.695); *P* = 0.047)에 대해 유의하였다.

[0207]

하기 표 11 및 표 12는 RT가 있는 반응자 또는 무반응자에서 더 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공하며, 이때 유의성은 Fisher 정확 검정을 사용하여 평가하였다.

[0208]

[표 11]

Fisher 정확 검정 결과에 기초하여 선택된 유전자에 대한 RT 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자	교차비(95 CI)	P-값*
<i>ROS1</i>	0/13 (0.0%)	2/4 (50.0%)	0.000 (0.000, 1.431)	0.044
<i>IGLL5</i>	1/13 (7.7%)	2/4 (50.0%)	0.104 (0.001, 2.790)	0.121
<i>PASK</i>	1/13 (7.7%)	2/4 (50.0%)	0.104 (0.001, 2.790)	0.121

* Fisher 정확 검정 결과

[0209]

[0210] [표 12]

Fisher 정확 검정 결과에 기초하여 선택된 유전자에 대한 RT 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/T	Ccc/Tcc	P75S	무반응자
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	G/A	Gtt/Att	V56I	무반응자
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	T/A	gTg/gAg	V8E	무반응자
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/A	Cct/Act	P93T	무반응자
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	G/A	Gag/Aag	E15K	무반응자
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/A	Ctg/Atg	L39M	무반응자
<i>IGLL5</i>	ENST00000532223	C/A	gCc/gAc	A32D	무반응자
<i>PASK</i>	ENST00000358649	C/T	tgG/tgA	W621*	무반응자
<i>PASK</i>	ENST00000358649	G/C	Cca/Gca	P779A	무반응자
<i>ROSI</i>	ENST00000368508	G/C	Ctt/Gtt	L138V	무반응자
<i>ROSI</i>	ENST00000368508	G/T	cCa/cAa	P1614Q	무반응자

* 종결 코돈이 획득됨.

[0211]

[0212] 하기 표 13 및 표 14는 RT가 있는 반응자 또는 무반응자에서 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공한다.

[0213] [표 13]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 RT 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자
<i>KLHL6</i>	3/13 (23.1%)	0/4 (0.0%)
<i>SETX</i>	3/13 (23.1%)	0/4 (0.0%)
<i>SF3B1</i>	3/13 (23.1%)	0/4 (0.0%)
<i>IRF2BP2</i>	3/13 (23.1%)	1/4 (25.0%)
<i>NBPF1</i>	3/13 (23.1%)	1/4 (25.0%)

[0214]

[0215] [표 14]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 RT 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
<i>IRF2BP2</i>	ENST00000366609	G/A	Ccg/Tcg	P150S	반응자
<i>IRF2BP2</i>	ENST00000366609	G/A	gCc/gTc	A214V	반응자
<i>IRF2BP2</i>	ENST00000366609	G/A	Ctc/Ttc	L86F	반응자
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	A/G	aTg/aCg	M67T	반응자
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	A/G	cTg/cCg	L65P	반응자
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	A/G	aTg/aCg	M157T	반응자
<i>KLHL6</i>	ENST00000341319	G/C	Ctt/Gtt	L90V	반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	반응자
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	C/T	cGt/cAt	R938H	반응자
<i>SETX</i>	ENST00000372169	G/C	atC/atG	I787M	반응자
<i>SETX</i>	ENST00000372169	G/A	aCc/aTc	T246I	반응자
<i>SETX</i>	ENST00000372169	G/C	gCa/gGa	A1491G	반응자
<i>SF3B1</i>	ENST00000335508	T/C	tAt/tGt	Y765C	반응자
<i>SF3B1</i>	ENST00000335508	G/A	aCt/aTt	T663I	반응자
<i>SF3B1</i>	ENST00000335508	C/A	Gtt/Ttt	V701F	반응자

[0216]

[0217] 반응자 대 무반응자 - RT에서, 반응자에서 관찰되는 가장 빈번한 유전자 변이체는 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX* 및 *SF3B1*(모두 $n=3$)을 포함하는 반면에, 무반응자에서 관찰되는 가장 빈번한 유전자 변이체는 *ROSI*, *IGLL5* 및 *PASK* (모두 $n=2$)이었다. 반응자와 무반응자 사이의 유전자 변이체 빈도의 차이는 *ROSI*(0/13 대 2/4(50%); OR(95% CI) 0.000(0.000-1.431); $P = 0.044$)에 대해 유의하였다.

[0218]

하기 표 15 및 표 16는 GCB-DLBCL이 있는 반응자 또는 무반응자에서 가장 빈번하게 돌연변이되는 유전자의 돌연변이 빈도 및 특정 유전자 돌연변이를 제공한다.

[0219] [표 15]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 GCB-DLBCL 환자에서의 반응 데이터

유전자	반응자	무반응자
CSMD3	0/6 (0.0%)	5/10 (50.0%)
BCL2	1/6 (16.7%)	6/10 (60.0%)
KMT2D	1/6 (16.7%)	6/10 (60.0%)
CREBBP	0/6 (0.0%)	4/10 (40.0%)
EBF1	0/6 (0.0%)	4/10 (40.0%)
SGK1	0/6 (0.0%)	4/10 (40.0%)
RNF213	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)
NBPF1	2/6 (33.3%)	1/10 (10.0%)

[0220]

[0221] [표 16]

반응자 또는 무반응자에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 GCB-DLBCL 환자에서의 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	반응자군
BCL2	ENST00000333681	A/G	gTc/gCc	V156A	무반응자
BCL2	ENST00000333681	G/C	aCa/aGa	T7R	무반응자
BCL2	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D31N	무반응자
BCL2	ENST00000333681	T/C	Atc/Gtc	I48V	무반응자
BCL2	ENST00000333681	C/T	Gag/Aag	E165K	무반응자
BCL2	ENST00000333681	T/C	aAc/aGc	N143S	무반응자
BCL2	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	무반응자
BCL2	ENST00000589955	G/A	gCa/gTa	A198V	무반응자
BCL2	ENST00000333681	G/C	aaC/aaG	N163K	무반응자
BCL2	ENST00000333681	T/G	gAg/gCg	E179A	무반응자
BCL2	ENST00000333681	G/A	Ccc/Tcc	P53S	무반응자
BCL2	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	무반응자
CREBBP	ENST00000262367	A/C	tTt/tGt	F1185C	무반응자
CREBBP	ENST00000262367	A/C	cTt/cGt	L1181R	무반응자
CREBBP	ENST00000262367	G/C	cCt/cGt	P227R	무반응자
CSMD3	ENST00000297405	A/T	tTg/tAg	L3207*	무반응자
CSMD3	ENST00000297405	A/G	aTg/aCg	M2445T	무반응자
CSMD3	ENST00000297405	C/A	Ggg/Tgg	G2318W	무반응자
CSMD3	ENST00000297405	G/T	aCa/aAa	T604K	무반응자
EBF1	ENST00000313708	G/A	Cgc/Tgc	R163C	무반응자
EBF1	ENST00000313708	T/C	gAa/gGa	E17G	무반응자
EBF1	ENST00000313708	A/G	Tgt/Cgt	C164R	무반응자
KMT2D	ENST00000301067	G/A	Cga/Tga	R2099*	무반응자
KMT2D	ENST00000301067	T/C	gAt/gGt	D5462G	무반응자
KMT2D	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q3265*	무반응자
KMT2D	ENST00000301067	C/A	cGg/cTg	R755L	무반응자
KMT2D	ENST00000301067	G/A	gCc/gTc	A5212V	무반응자
KMT2D	ENST00000301067	G/A	Caa/Taa	Q4322*	무반응자
NBPF1	ENST00000430580	T/C	aAa/aGa	K41R	반응자
NBPF1	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	반응자
NBPF1	ENST00000430580	G/T	Ccc/Acc	P926T	반응자
RNF213	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	반응자
RNF213	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	반응자
SGK1	ENST00000237305	T/G	Atc/Ctc	I25L	무반응자
SGK1	ENST00000367858	C/A	aGg/aTg	R127M	무반응자
SGK1	ENST00000367857	G/A	Ccg/Tcg	P3S	무반응자

[0222]

[0223] 반응자 대 무반응자 - GCB-DLBCL에서, 반응자($n=6$)에서 관찰되는 가장 빈번한 유전자 돌연변이는 *RNF213*($n=2$) 및 *NBPF1*($n=2$)을 포함하였다. 무반응자($n=10$)에서, 이들은 *KMT2D*($n=6$), *BCL2*($n=6$), *CSMD3*($n=5$), *CREBBP*($n=4$), *EBF1*($n=4$) 및 *SGK1*($n=4$)이었다. GCB 아형을 갖는 반응자와 무반응자 사이의 유전자 변이체 빈도에는 유의미한 차이가 없었다(데이터는 도시되어 있지 않음).

[0224] 체세포 돌연변이 부하 - DLBCL, FL 또는 RT가 있는 반응자와 무반응자 사이의 전체 체세포 돌연변이 수에서 유의미한 차이가 관찰되지 않았지만, GCB DLBCL에서 수는 무반응자보다 반응자에서 유의하게 낮았다($P = 0.003$)

(데이터는 도시되지 않음). 체세포 돌연변이 변이체의 수는 DLBCL가 있고, PFS > 24개월 대 그렇지 않은 경우 ($P = 0.0288$)인 환자에서 유의하게 더 낮았다(데이터는 도시되지 않음).

[0225] 24개월 초과 동안 지속되는 무진행 생존기간(PFS)

[0226] DLBCL 환자에서 PFS가 24개월 초과 동안 지속되는 경우 대 그렇지 않은 경우를 분석하였다. 결과가 하기 표 17 및 표 18에 제공된다.

[0227] [표 17]

PFS가 24개월 초과 동안 지속되는 환자 세트 또는 PFS가 더 짧은 환자 세트에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 DLBCL 환자에서 PFS24 돌연변이 빈도 데이터

유전자	Ongoing24	Not
<i>BCL2</i>	3/7 (42.9%)	6/20 (30.0%)
<i>CSMD3</i>	2/7 (28.6%)	8/20 (40.0%)
<i>NBPF1</i>	3/7 (42.9%)	4/20 (20.0%)
<i>KMT2D</i>	1/7 (14.3%)	8/20 (40.0%)
<i>RNF213</i>	3/7 (42.9%)	2/20 (10.0%)
<i>CREBBP</i>	0/7 (0.0%)	6/20 (30.0%)

[0228]

[0229] [표 18]

PFS가 24개월 초과 동안 지속되는 환자 세트 또는 PFS가 더 짧은 환자 세트에서 빈도가 높은 변이체를 갖는 것에 기초하여 선택된 유전자에 대한 DLBCL 환자에서 유전자 변이체

유전자	전사체 ID	대립유전자	코돈 변화	AA 변화	Ongoing24 군
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/T	aaC/aaA	N163K	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	A/G	gTc/gCc	V156A	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	aCa/aGa	T7R	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	aCc/aTc	T125I	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Cac/Tac	H120Y	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	gCc/gCc	A113G	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D34N	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Aca/Gca	T7A	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/T	gCc/gAc	A131D	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	gCc/gTc	A77V	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/G	gGc/gCc	G47A	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/A	tAc/tTc	Y28F	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/A	Ccc/Tcc	P53S	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	Atc/Gtc	I48V	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gat/Aat	D31N	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Gag/Aag	E165K	Ongoing24
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	C/T	Get/Act	A76T	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	G/A	gCa/gTa	A198V	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/T	Gca/Aca	A198T	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000589955	C/G	Ggt/Cgt	G197R	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/G	gAg/gCg	E179A	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	G/C	aaC/aaG	N163K	Not
<i>BCL2</i>	ENST00000333681	T/C	aAc/aGc	N143S	Not
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	tTt/tGt	F1185C	Not
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	A/C	cTt/cGt	L1181R	Not
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/T	Caa/Aaa	Q1491K	Not
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	G/C	cCt/cGt	P227R	Not
<i>CREBBP</i>	ENST00000262367	T/A	Aaa/Taa	K1060*	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/G	Gtt/Ctt	V3667L	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/A	Gtt/Ttt	V382F	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/T	Cac/Aac	H350N	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	A/T	tTg/tAg	L3207*	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	A/G	aTg/aCg	M2445T	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	C/T	gGc/gAc	G609D	Not
<i>CSMD3</i>	ENST00000297405	G/T	aCa/aAa	T604K	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	T/C	gAt/gGt	D5462G	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cga/Tga	R2099*	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q3265*	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/A	cGg/cTg	R755L	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/A	cGg/cTg	R1388L	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	gCc/gTc	A5212V	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	C/T	Ggg/Agg	G5295R	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Cag/Tag	Q2004*	Not
<i>KMT2D</i>	ENST00000301067	G/A	Caa/Taa	Q4322*	Not
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/A	aAg/aTg	K623M	Ongoing24
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	T/C	aAa/aGa	K41R	Ongoing24
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	C/A	Gaa/Taa	E688*	Ongoing24
<i>NBPF1</i>	ENST00000430580	G/T	Ccc/Acc	P926T	Ongoing24
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/A	Ctc/Atc	L4751I	Ongoing24
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	G/C	Gaa/Caa	E4942Q	Ongoing24
<i>RNF213</i>	ENST00000508628	C/T	gCc/gTc	A2744V	Ongoing24

* 종결 코돈이 획득됨; ** 시작 코돈이 손실됨.

[0230]

[0231] DLBCL에서 PFS가 24개월 초과로 지속되는 경우 대 그렇지 않은 경우 - DLBCL에서 가장 빈번한 유전자 돌연변이는 PFS가 24개월 초과인 환자에서는 *RNF213*, *NBPF1* 및 *BCL2*(각각 3/7[42.9%])이었고, 그렇지 않은 환자에서는 *KMT2D*(8/20[40.0%]) 및 *CSMD3*(8/20[40.0%])이었다. 체세포 돌연변이 부하는 특히 배중심 B-세포-DLBCL에서, 그리고 PFS > 24개월 대 그렇지 않은 경우의 DLBCL 환자에서 무반응자에 비해 반응자에서 낮았다.

- [0232] 상기 분석으로 이브루티닙과 니볼루맙의 조합에 대한 반응 또는 지속성 PFS와 관련된 DLBCL, FL 및 RT 환자 중에서 유전자 변이체를 확인하였다. 이브루티닙은 브루톤(Bruton)의 티로신 키나제-의존성 경로를 억제하지만, 치료 결과에 영향을 줄 수 있는 대체 유전자 경로 변이체가 확인되었다. 미세환경으로의 면역 세포 침투는 이러한 면역 조합에 의한 차등 치료 반응과 관련되며, 조직학에 따라 다르다.
- [0233] 베이스라인 TP53 돌연변이 및 분자적 관해는 재발성/불응성 DLBCL에서 이브루티닙 치료의 이점에 대한 예후 바이오마커이다
- [0234] 2가지 과정의 화학면역요법 후의 ctDNA 로드와 2- \log_{10} 감소 및 베이스라인 TP53 돌연변이(분자 관해기, MR)는 모두 비치료된 미만성 거대 B-세포 림프종(DLBCL)에서의 예후 바이오마커이다. 표적화 제제로 치료된 재발성 DLBCL의 세팅에서 이들의 예후적 가치는 여전히 잘 이해되지 않는다. LYM1002 시험은 재발성/불응성 B-세포 악성종양에서 이브루티닙과 니볼루맙의 조합의 안전성 및 활성을 시험하는 것을 목표로 하는 전향적 1/2a상 연구이다. 여기서, LYM1002 시험 내에서 이브루티닙과 니볼루맙으로 치료된 DLBCL에서 베이스라인 돌연변이 및 MR의 예후 영향을 ctDNA를 사용하여 시험하였다.
- [0235] 방법
- [0236] 이러한 보조적 생물학적 연구에 있어서의 선정 기준은 베이스라인 및 C3D1에서 수집된 혈액의 이용 가능성이었다. 이용 가능한 경우, 질환 진행/치료 종료 시에 수집된 혈액이 또한 분석에 포함되었다. CAPP-seq를 ctDNA 유전형 결정 및 ctDNA 정량화에 사용하였다. 분석 감도는 0.3%였다.
- [0237] 결과
- [0238] LYM1002 시험에 동원된 37명의 재발성/불응성 DLBCL 환자 중에서 27명이 선정 기준을 충족시켰다. 연구 코호트(GCB 78% 대 ABC 5% 대 중간 17%)에서 GCB DLBCL이 상대적으로 풍부해진 것과 일치하게, *HIST1H1E*, *KMT2D*, *MEF2B*, *TP53*, *BCL2*, *BTG1*, *EP300*, *ZNF292*, *MGA*, *HIST1H1C*, *XPO1*, *BTG1*, *CARD11*, *CREBBP*, *EZH2*, *PIMI1*, *CIITA*, *DDX3X*, *MYC*, *TNFRSF14*를 포함하는 환자의 10% 초과에서 유전자는 유사하지 않은 체세포 돌연변이에 의해 반복적으로 영향을 받았다. 10% 초과에서 돌연변이된 유전자를 고려한 후, TP53 돌연변이 상태만이 열등한 무진행 생존기간과 유의하게 관련이 있었다(TP53 돌연변이된 경우의 0%가 12개월 PFS 대 TP53 야생형의 경우 53.6%가 12개월 PFS; $p=0.002$)(도 4a). 이브루티닙과 니볼루맙의 2가지 과정 후의 ctDNA에서의 2- \log_{10} 감소는 더 긴 PFS와 관련이 있다(12개월 PFS 66.7% 대 21.4%; $p=0.05$)(도 4b). 베이스라인에서 그리고 이브루티닙과 니볼루맙의 2가지 과정 후 MR에서 야생형 TP53을 특징으로 하는 재발성/불응성 DLBCL의 하위군은(케이스의 19%) 유망한 오래 지속되는 관해를 보여주었다(12개월 PFS: 80%; $p=0.06$)(도 4c). 진행시 수집된 ctDNA를 제공받은 10명의 환자 중에서, 제한된 비율(2 경우; 20%)이 1명의 환자에서 *BTK* 및 *PLCG2* 및 제2 환자에서 *FOXO1*에서를 포함하는 B-세포 수용체 신호전달 유전자에서 돌연변이를 획득하였다. DLBCL 대상으로부터의 ctDNA 샘플에서 관찰된 TP53 돌연변이가 표 19에 제공된다.
- [0239] LYM1002 시험에서 모집된 만성 림프구성 백혈병(CLL)(리히터 증후군으로도 알려짐)에서 형질전환된 20개의 DLBCL 중 14개가 선정 기준을 충족하였다. 환자의 10% 초과에서 유사하지 않은 체세포 돌연변이에 의해 반복적으로 영향을 받은 유전자는 TP53, NOTCH1, HIST1H1E, EGR2, SF3B1, ATM, ASXL1, CHEK2, MGA, NRAS이었다. 새로운 DLBCL과의 차이에서 베이스라인 TP53 돌연변이는 이브루티닙과 니볼루맙으로 치료한 리히터 증후군에서 PFS에 유의미한 영향을 미치지 않았으며(도 4d), 이는 이브루티닙이 CLL에서 TP53 이상의 부정적인 영향을 적어도 부분적으로 극복한다는 개념과 일치하였다. 또한, 이브루티닙이 CLL에서 최소의 잔류 질환을 박멸시키지 않는다는 개념과 일치하여, 단지 하나의 리히터 증후군 환자가 2가지 치료 과정 후에 MR을 달성하였다(도 4e).
- [0240] 결론
- [0241] 베이스라인 TP53 돌연변이 상태 및 2가지 과정 후의 MR은 재발성/불응성 DLBCL에서 이브루티닙 치료의 이점의 예후 바이오마커이지만, 리히터 증후군에서는 그렇지 않다.

[0242] [표 19]

DLBCL 대상으로부터의 ctDNA 샘플에서 TP53 돌연변이가 관찰됨

샘플	Cycle	Chr	위치	Ref	Var	역순	유형	C.	P.	변이형 대립유전자 빈도
ES10002004	C1D1	chr17	7577120	C	T	EX8	미스센스	c.818G>A	p.R273H	12.37%
ES10002004	C1D1	chr17	7577556	C	T	EX7	미스센스	c.725G>A	p.C242Y	12.24%
ES10002004	C3D1	chr17	7577120	C	T	EX8	미스센스	c.818G>A	p.R273H	4.76%
ES10002004	C3D1	chr17	7577556	C	T	EX7	미스센스	c.725G>A	p.C242Y	4.43%
ES10002004	EOT	chr17	7577120	C	T	EX8	미스센스	c.818G>A	p.R273H	7.15%
ES10002004	EOT	chr17	7577556	C	T	EX7	미스센스	c.725G>A	p.C242Y	4.61%
ES10003002	C1D1	chr17	7577539	G	A	EX7	미스센스	c.742C>T	p.R248W	0.74%
ES10003002	C1D1	chr17	7577575	A	G	EX7	미스센스	c.706T>C	p.Y236H	1.23%
ES10003002	C1D1	chr17	7577100	T	C	EX8	미스센스	c.838A>G	p.R280G	2.11%
ES10003002	C3D1	chr17	7577539	G	A	EX7	미스센스	c.742C>T	p.R248W	2.46%
ES10003002	C3D1	chr17	7577575	A	G	EX7	미스센스	c.706T>C	p.Y236H	3.59%
ES10003002	C3D1	chr17	7577100	T	C	EX8	미스센스	c.838A>G	p.R280G	1.62%
ES10003002	EOT	chr17	7577100	T	C	EX8	미스센스	c.838A>G	p.R280G	13.03%
ES10003002	EOT	chr17	7577539	G	A	EX7	미스센스	c.742C>T	p.R248W	4.05%
ES10003002	EOT	chr17	7577575	A	G	EX7	미스센스	c.706T>C	p.Y236H	2.96%
IL10001005	C1D1	chr17	7577498	C	A	EX7	스플라이스-도너	c.782+1G>T		1.31%
IL10001005	C3D1	chr17	7577498	C	A	EX7	스플라이스-도너	c.782+1G>T		4.96%
IL10001009	C1D1	chr17	7578406	C	T	EX5	미스센스	c.524G>A	p.R175H	10.02%
IL10001009	C3D1	chr17	7578406	C	T	EX5	미스센스	c.524G>A	p.R175H	3.73%
IL10001009	EOT	chr17	7578406	C	T	EX5	미스센스	c.524G>A	p.R175H	4.89%
IL10002008	C1D1	chr17	7577538	C	A	EX7	미스센스	c.743G>T	p.R248L	28.13%
IL10002008	C3D1	chr17	7577538	C	A	EX7	미스센스	c.743G>T	p.R248L	14.06%
IL10002008	EOT	chr17	7577538	C	A	EX7	미스센스	c.743G>T	p.R248L	6.30%
TR10001007	C1D1	chr17	7578551	A	-GTACT	EX5	프레임시프트	c.376-2_378Del5		34.86%
TR10001007	C3D1	chr17	7578551	A	-GTACT	EX5	프레임시프트	c.376-2_378Del5		2.27%
TR10001007	EOT	chr17	7578551	A	-GTACT	EX5	프레임시프트	c.376-2_378Del5		10.18%
US10001009	C1D1	chr17	7577093	C	T	EX8	미스센스	c.845G>A	p.R282Q	47.37%
US10001009	EOT	chr17	7577093	C	T	EX8	미스센스	c.845G>A	p.R282Q	16.06%

[0243]

[0244]

당업자는 다수의 변화 및 변형이 본 발명의 바람직한 실시 형태에 대해 이루어질 수 있으며, 그러한 변화 및 변형은 본 발명의 사상을 벗어나지 않고서 이루어질 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 첨부된 청구범위는 모든 그러한 동등한 변형을 본 발명의 사상 및 범주 내에 포함시키고자 한다.

[0245]

이 문서에 인용되거나 기재된 각각의 특허, 특허 출원, 및 간행물의 개시내용은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0246]

실시 형태

[0247]

하기 목록의 실시 형태는 이전의 설명을 대신하거나 교체하기 보다는 보완하도록 의도된다.

[0248]

실시 형태 1. 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법으로서,

[0249]

이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서

[0250]

a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;

[0251]

b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;

[0252]

c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 가지거나;

[0253]

d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 방법.

[0254]

실시 형태 2. B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 실시 형태 1의 방법.

[0255]

실시 형태 3. 대상은 *KLHL14*, *RNF213*, 또는 이들의 조합에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 실시 형태 2의 방법.

[0256]

실시 형태 4. B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는 제1 실시 형태의 방법.

[0257]

실시 형태 5. B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 실시 형태 1의 방법.

[0258]

실시 형태 6. 대상은 *BCL2*에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 실시 형태 5의 방법.

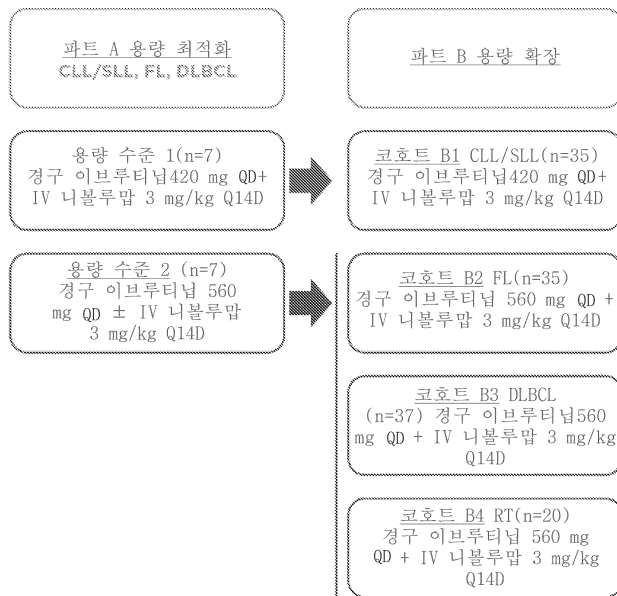
- [0259] 실시 형태 7. B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖는, 실시 형태 1의 방법.
- [0260] 실시 형태 8. 대상에서 B-세포 악성종양을 치료하는 방법으로서,
- [0261] 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 대상에 투여하여 B-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함하며, 여기서
- [0262] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0263] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0264] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않거나;
- [0265] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROSI*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 방법.
- [0266] 실시 형태 9. B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 대상은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 실시 형태 8의 방법.
- [0267] 실시 형태 10. B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 실시 형태 8의 방법.
- [0268] 실시 형태 11. B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 실시 형태 8의 방법.
- [0269] 실시 형태 12. B-세포 악성종양은 RT이고, 대상은 *ROSI*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 실시 형태 8의 방법.
- [0270] 실시 형태 13. 대상은 *ROSI*에 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이를 갖지 않는, 실시 형태 12의 방법.
- [0271] 실시 형태 14. 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량은 560 mg의 이브루티닙 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 포함하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 13 중 어느 하나의 방법.
- [0272] 실시 형태 15. 항-PD-1 항체가 정맥내 투여되고, 이브루티닙이 경구 투여되는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 14 중 어느 하나의 방법.
- [0273] 실시 형태 16. 항-PD-1 항체는 14일 주기로 투여되고, 이브루티닙은 1일 1회 투여되는, 실시 형태 15의 방법.
- [0274] 실시 형태 17. 항-PD-1 항체가 니볼루맙인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 16 중 어느 하나의 방법.
- [0275] 실시 형태 18. 치료는 대상에서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 초래하는, 실시 형태 1 내지 실시 형태 17 중 어느 하나의 방법.
- [0276] 실시 형태 19. 대상은
- [0277] a) DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환)를 갖는 대상;
- [0278] b) ≥ 1 개의 이전 요법(FL의 경우 ≥ 2 개의 이전 요법)을 받았지만 4회 이하의 이전 치료를 받았던 대상;
- [0279] c) ECOG 활동 지수가 ≤ 2 였던 대상;
- [0280] d) 측정 가능한 질환을 갖는 대상; 및
- [0281] e) 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법을 받지 않았던 대상인, 실시 형태 1 내지 실시 형태 18 중 어느 하나의 방법.
- [0282] 실시 형태 20. B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, 여기서

- [0283] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0284] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 대상은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0285] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 대상은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0286] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;
- [0287] 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 방법.
- [0288] **실시 형태 21.**B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *KLHL14*, *RNF213*, *CSMD3*, *BCL2*, *NBPF1*, *LRP1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 실시 형태 20의 방법.
- [0289] **실시 형태 22.***KLHL14*, *RNF213*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 실시 형태 21의 방법.
- [0290] **실시 형태 23.**B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *RNF213*, *NBPF1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 실시 형태 20의 방법.
- [0291] **실시 형태 24.**B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *BCL2*, *CREBBP*, *KMT2D*, *MUC17*, *CIITA*, *FES*, *NCOA2*, *TPR*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 실시 형태 20의 방법.
- [0292] **실시 형태 25.**상기 방법은 *BCL2*의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 실시 형태 24의 방법.
- [0293] **실시 형태 26.**B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *IRF2BP2*, *NBPF1*, *KLHL6*, *SETX*, *SF3B1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 반응성을 나타내는, 실시 형태 20의 방법.
- [0294] **실시 형태 27.**B-세포 악성종양을 갖는 대상에서 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 무반응성일 가능성을 예측하는 방법으로서, 여기서
- [0295] a) B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOCS1*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0296] b) B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;
- [0297] c) B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하거나;

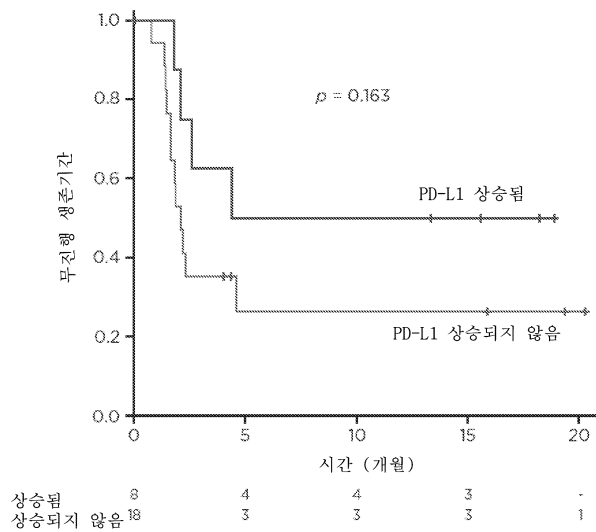
- [0298] d) B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *ROSI*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며;
- [0299] 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 방법.
- [0300] **실시 형태 28.**B-세포 악성종양은 DLBCL이고, 상기 방법은 *TP53*, *EBF1*, *ADAMTS20*, *AKAP9*, *SOC31*, *TNFRSF14*, *MYD88*, *NFKB1B*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 4 또는 표 6에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 실시 형태 27의 방법.
- [0301] **실시 형태 29.**B-세포 악성종양은 GCB-DLBCL이고, 상기 방법은 *KMT2D*, *BCL2*, *CSMD3*, *CREBBP*, *EBF1*, *SGK1*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 16에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 실시 형태 27의 방법.
- [0302] **실시 형태 30.**B-세포 악성종양은 FL이고, 상기 방법은 *CREBBP*, *KMT2D*, *BCL2*, *STAT6*, *NBPF1*, *EZH2*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 8 또는 표 10에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 실시 형태 27의 방법.
- [0303] **실시 형태 31.**B-세포 악성종양은 RT이고, 상기 방법은 *ROSI*, *IGLL5*, *PASK*, 또는 이들의 조합으로부터 선택된 유전자의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 유전자의 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 실시 형태 27의 방법.
- [0304] **실시 형태 32.***ROSI*의 표 12 또는 표 14에 열거된 하나 이상의 돌연변이에 대해 대상으로부터의 샘플을 분석하는 단계를 포함하며, 하나 이상의 돌연변이는 조합에 대한 무반응성을 나타내는, 실시 형태 31의 방법.
- [0305] **실시 형태 33.**대상은
- [0306] a) DLBCL, FL 또는 RT(오직 CLL/SLL로부터의 형질전환)를 갖는 대상;
- [0307] b) ≥ 1 개의 이전 요법(FL의 경우 ≥ 2 개의 이전 요법)을 받았지만 4회 이하의 이전 치료를 받았던 대상;
- [0308] c) ECOG 활동 지수가 ≤ 2 였던 대상;
- [0309] d) 측정 가능한 질환을 갖는 대상; 및
- [0310] e) 이브루티닙 또는 항-PD-1 이전 요법을 받지 않았던 대상인, 실시 형태 20 내지 실시 형태 32 중 어느 하나의 방법.
- [0311] **실시 형태 34.**대상이 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합에 대한 반응성을 나타내는 유전자의 하나 이상의 돌연변이를 갖고/갖거나, 대상에 상기 조합에 대한 무반응성을 나타내는 유전자에 하나 이상의 돌연변이가 없는 경우, 이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량을 상기 대상에게 투여하여 B-세포 악성세포를 치료하는 단계를 추가로 포함하는, 실시 형태 20 내지 실시 형태 33 중 어느 하나의 방법.
- [0312] **실시 형태 35.**이브루티닙과 항-PD-1 항체의 조합의 치료적 유효량은 560 mg의 이브루티닙 및 3 mg/kg의 항-PD-1 항체를 포함하는, 실시 형태 34의 방법.
- [0313] **실시 형태 36.**항-PD-1 항체가 정맥내 투여되고, 이브루티닙이 경구 투여되는, 실시 형태 34 또는 실시 형태 35의 방법.
- [0314] **실시 형태 37.**항-PD-1 항체는 14일 주기로 투여되고, 이브루티닙은 1일 1회 투여되는, 실시 형태 36의 방법.
- [0315] **실시 형태 38.**항-PD-1 항체가 니블루맙인, 실시 형태 34 내지 실시 형태 37 중 어느 하나의 방법.
- [0316] **실시 형태 39.**치료는 대상에서 완전 반응(CR) 또는 부분 반응(PR)을 초래하는, 실시 형태 34 내지 실시 형태 38 중 어느 하나의 방법.

도면

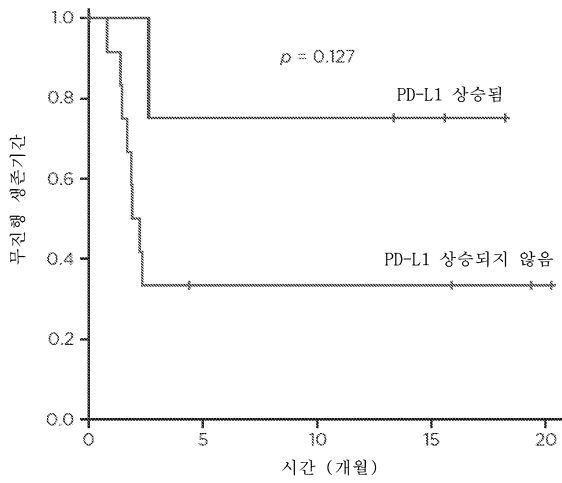
도면1



도면2

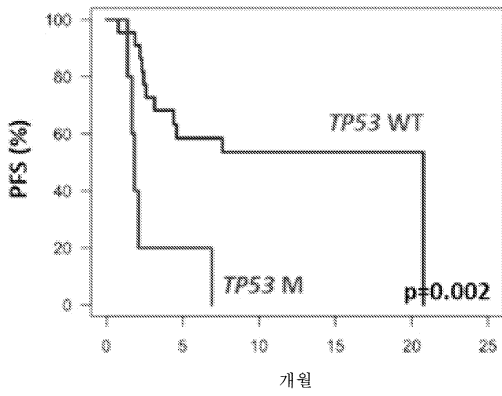


도면3

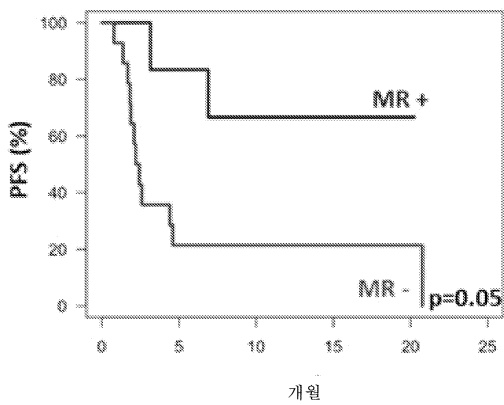


상승됨	4	3	3	2	-
상승되지 않음	13	3	3	3	1

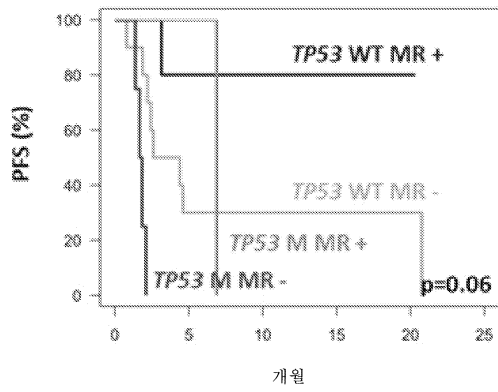
도면4a



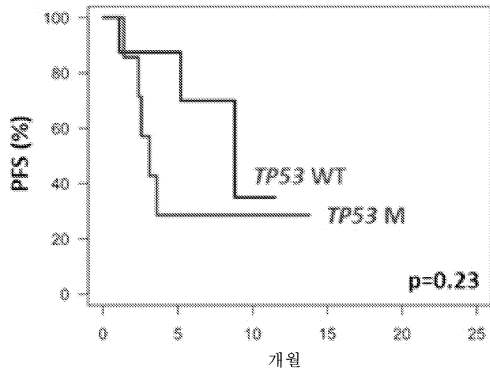
도면4b



도면4c



도면4d



도면4e

