

Lymphom  
Kompetenz  
**KOMPAKT**



**KML-Experten berichten**  
**16<sup>th</sup> ICML 2021 Virtual**



**Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus**

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin | Klinikum Stuttgart

# ZNS-Lymphome

## Offenlegung potentieller Interessenskonflikte

LymphomKompetenz KOMPAKT – ICML2021 wird in Kooperation mit vier unterstützenden Firmen durchgeführt.  
Meine persönlichen Disclosures betreffen:

<b>Anstellungsverhältnis, Führungsposition</b>	
<b>Beratungs-/ Gutachtertätigkeit</b>	Riemser
<b>Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds</b>	
<b>Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz</b>	
<b>Honorare</b>	
<b>Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen</b>	
<b>Andere finanzielle Beziehungen</b>	
<b>Immaterielle Interessenkonflikte</b>	

## Inhalt:

Optimale Erstlinientherapie für Patienten  $\leq 70$  Jahre  
Langzeit-Follow-up der IELSG32 Studie

Stellenwert zirkulierender Tumor-DNA in der Diagnostik und  
Verlaufskontrolle von ZNS-Lymphomen

Intensivierte ZNS-Prophylaxe bei Hoden-Lymphomen

# Kapitel 1

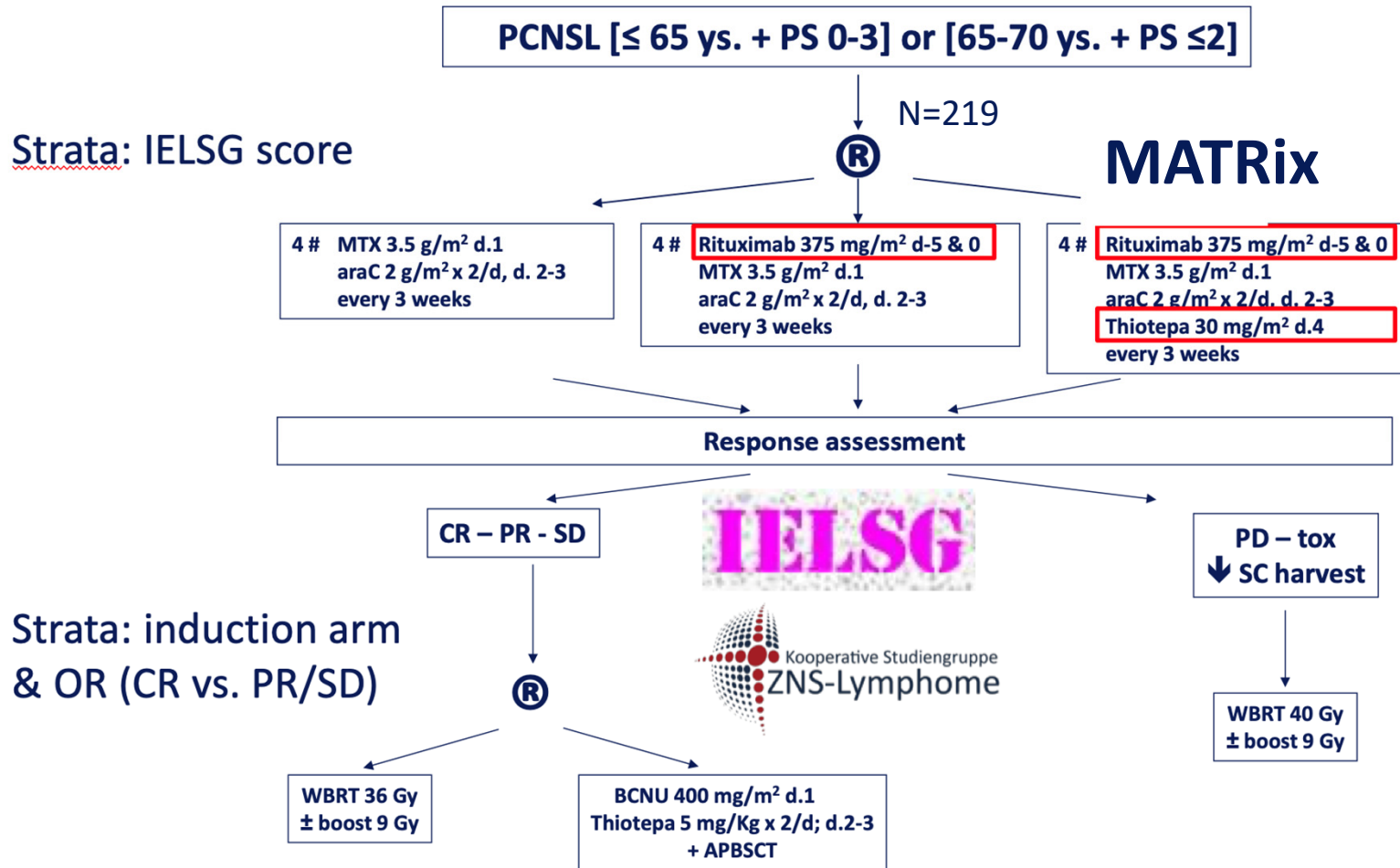
Welche Therapie beim primären ZNS-Lymphom ist am effektivsten?

# **MATRix induction followed by autologous stem cell transplant or whole-brain irradiation in primary CNS lymphoma. 7-year results of the IELSG32 randomized trial**

Andrés J M Ferreri, Kate Cwynarski, Elisa Pulczynski, Christopher P Fox, Elisabeth Schorb, Claudia Celico, Monica Falautano, Alessandro Nonis, Paul La Rosée, Mascha Binder, Alberto Fabbri, Fiorella Ilariucci, Mauro Krampera, Alexander Roth, Claire Hemmaway, Peter W Johnson, Kim M Linton, Tobias Pukrop, Jette Sønderskov Gørløv, Monica Balzarotti, Georg Hess, Ulrich Keller, Stephan Stilgenbauer, Jens Panse, Alessandra Tucci, Lorella Orsucci, Francesco Pisani, Manuela Zanni, Stefan W Krause, Hans J Schmoll, Bernd Hertenstein, Mathias Rummel, Jeffery Smith, Lorenz Thurner, Giuseppina Cabras, Elsa Pennese, Maurilio Ponzoni, Martina Deckert, Letterio S Politi, Jürgen Finke, Antonella Ferranti, K. Cozens, Elvira Burger, Nicoletta Ielmini, Franco Cavalli, Emanuele Zucca, Gerald Illerhaus.

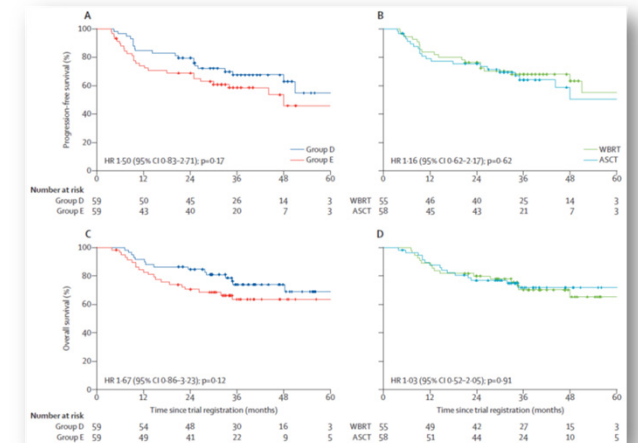
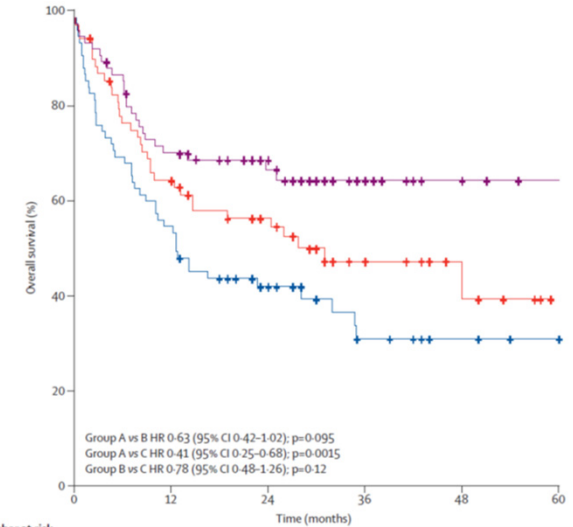
On behalf of the International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG)

## Studiendesign



## Erste Analyse (2016/2017, med fu: 30 mo)

- MATRix war hinsichtlich ORR, PFS und OS überlegen  
→ ohne unerwartete schwere Toxizität  
→ keine erhöhte Therapieabbruchrate
- HDT und ASCT gleich auf bzgl. ORR, PFS und OS
- WBRT zeigte bereits in der ersten Analyse ein schlechteres neurokognitives Outcome



Ferreri et al. Lancet Haematol. 2016  
Ferreri et al. Lancet Haematol. 2017



## Events at a Median Follow-up of 88 Months

	Arm A (n=75)	Arm B (n=69)	Arm C (n=75)	WBRT* (n=70)	ASCT* (n=60)
Toxic deaths (1 <sup>st</sup> line) (n= 15)	8 (11%)	4 ( 6%)	3 ( 4%)	0 ( 0%)	2 ( 3%)
Progressive disease (n= 60)	29 (39%)	18 (26%)	13 (17%)	3 ( 4%)	1 ( 2%)
Relapse after response (n= 57)	21 (28%)	19 (28%)	17 (23%)	23 (33%)	20 (33%)
Salvage therapy (n=77)	31 (62%)	23 (62%)	23 (76%)	16 (62%)	18 (86%)
Toxic deaths (salvage therapy) (n=7)	4 (13%)	0 ( 0%)	3 (13%)	2 (13%)	2 (11%)
Deaths of lymphoma (n= 96)	43 (57%)	32 (46%)	21 (28%)	19 (27%)	16 (27%)
Second tumors (n=8) <sup>#</sup>	1 / 38 ( 3%)	2 / 47 ( 4%)	5 / 59 ( 8%)	5 / 67 ( 7%)	3 ( 5%)
Deaths in relapse-free pts (n=14) <sup>§</sup>	2 / 17 (12%)	6 / 28 (21%)	6 / 42 (14%)	9 / 44 (20%)	3 / 37 (8%)

\* Actually delivered consolidation regardless of random allocation.

<sup>#</sup> Denominator: patients who completed the first-line treatment.

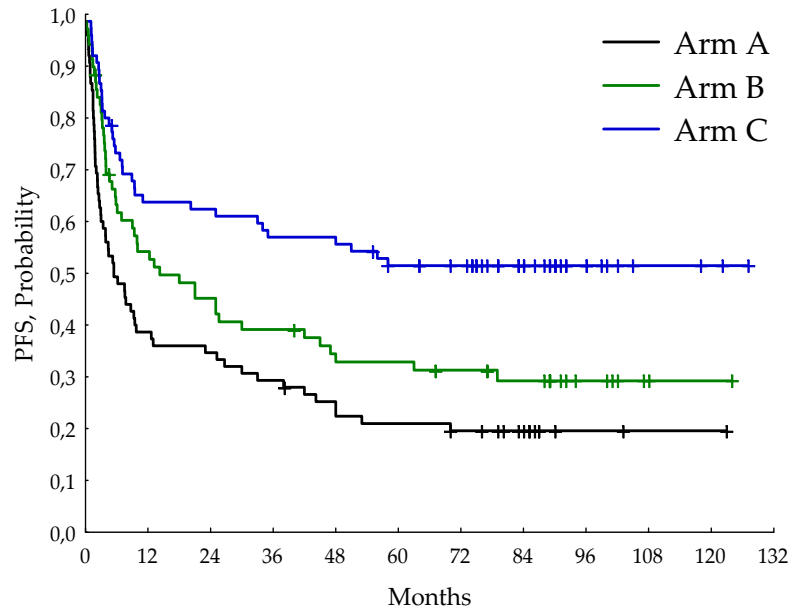
<sup>§</sup> Cause of deaths: infections (4), sudden death (4), cognitive decline (3), second tumor (2), car accident (1).

Ferreri et al. ICML 2021

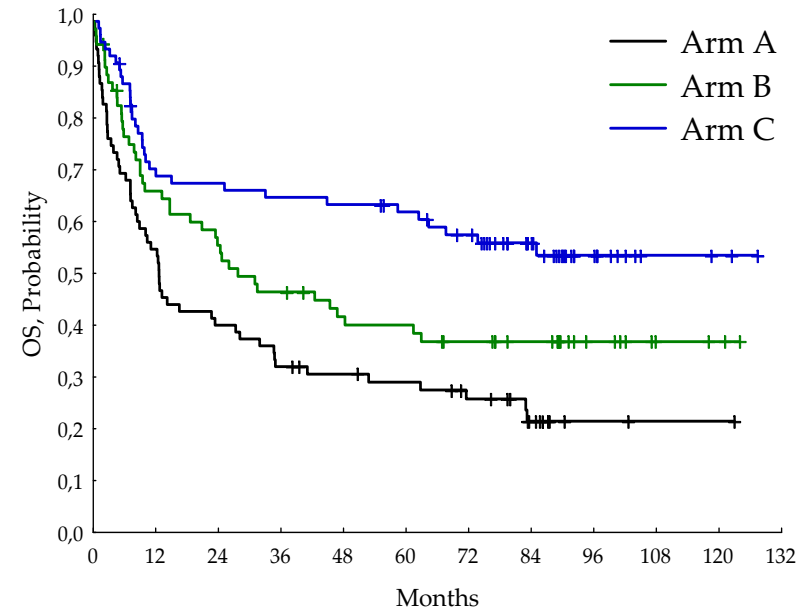
## Sekundärmalignome

IELSG32	WBRT	ASCT	Treatment	Status
Arm A	Melanoma (11 months)		Resection	Relapse-free (36 months)
Arm B	Melanoma (36 months)		Resection	Relapse-free (24 months)
		Prostate cancer (85 months)	Resection	Relapse-free (4 months)
Arm C	High-grade glioma (70 months) Colon cancer (19 months) Paget disease (74 months)		None Resection Resection	Deceased (2 months) Relapse-free (72 months) Relapse-free (16 months)
		Acute erythroid leukemia (58 months) Basal cell carcinoma (24 months)	None Resection	Deceased (2 months) Relapse-free (60 months)

## Outcome unabh. von Konsolidierung - med fu: 88 Monate (IQR 77-99)



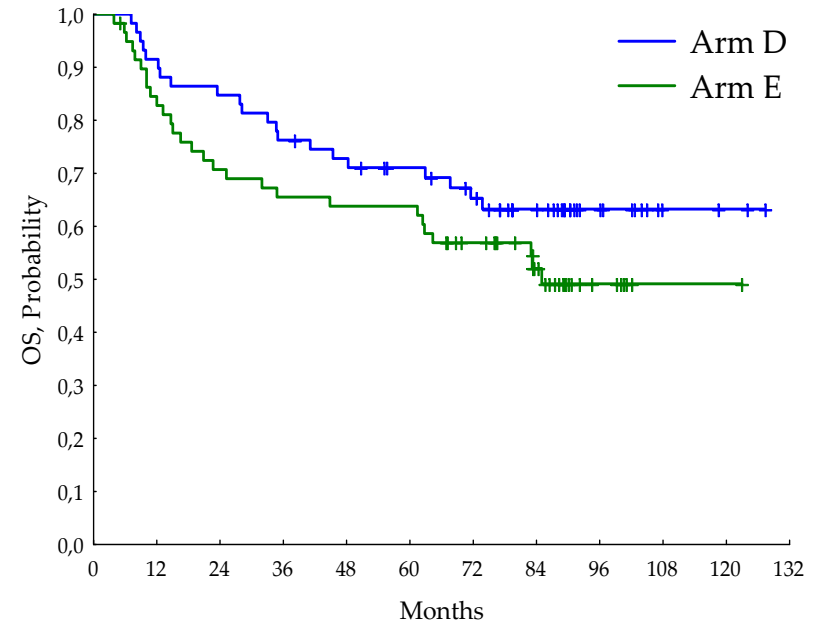
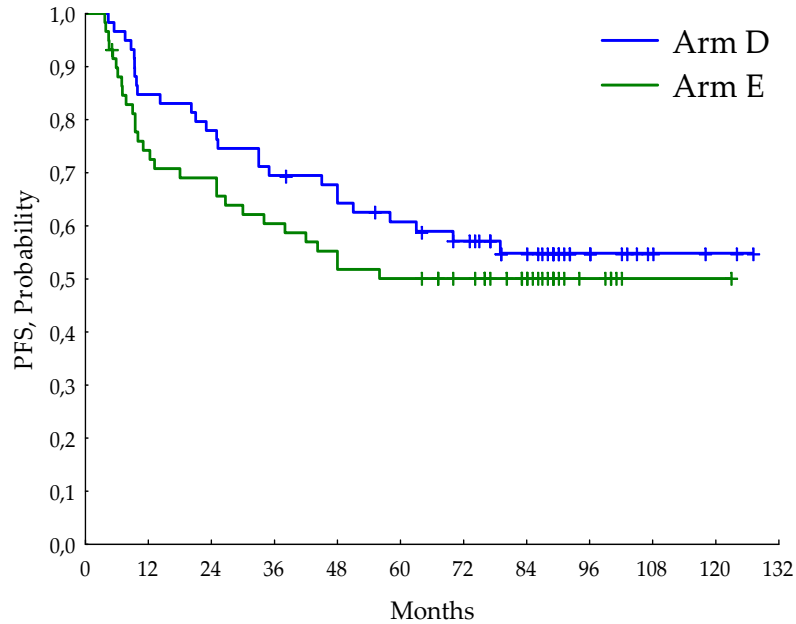
	HR	95%CI	p
A vs. B	0.66	0.43 - 1.02	0.06
A vs. C	0.41	0.21 - 0.61	0.00001
B vs. C	0.63	0.42 - 0.92	0.01



	HR	95%CI	p
A vs. B	0.64	0.41 - 0.99	0.049
A vs. C	0.42	0.24 - 0.64	0.00005
B vs. C	0.66	0.44 - 0.98	0.044

Ferreri et al. ICML 2021

## 2. Randomisierung - Konsolidation

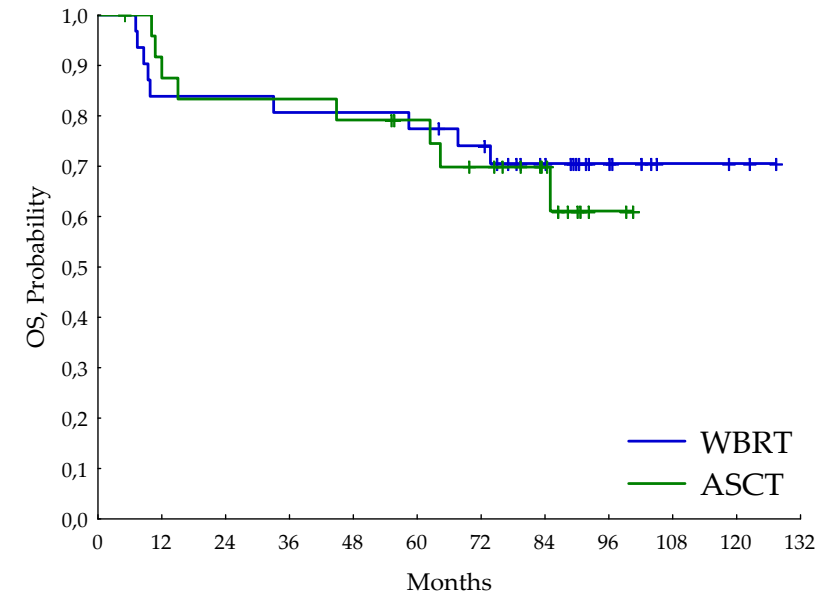
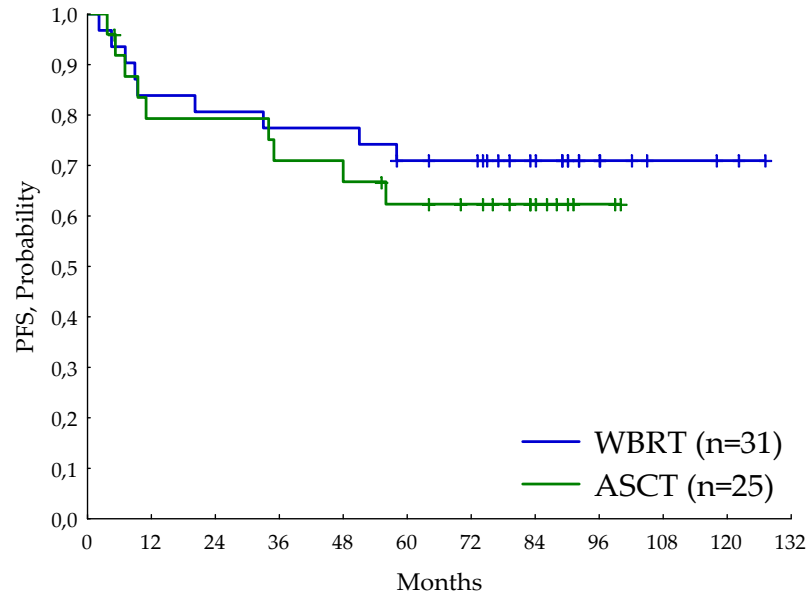


	HR	95%CI	p
<b>D vs. E</b>	<b>1.15</b>	<b>0.78 - 1.68</b>	<b>0.46</b>

	HR	95%CI	p
<b>D vs. E</b>	<b>1.25</b>	<b>0.84 - 1.88</b>	<b>0.26</b>

Ferreri et al. ICML 2021

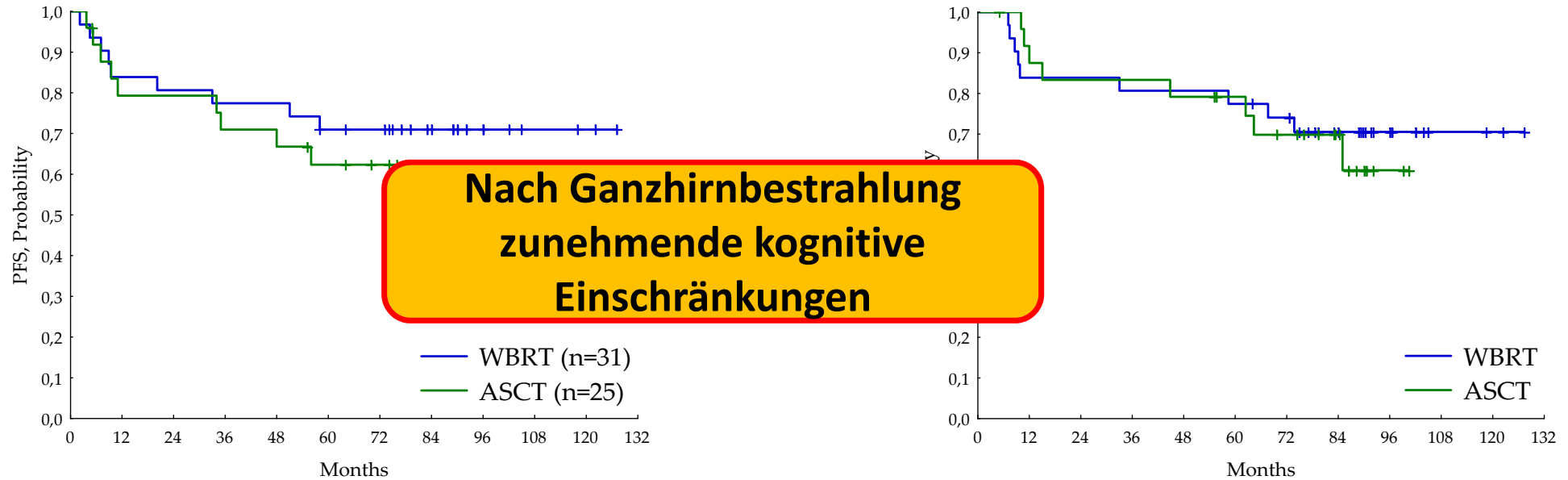
## Outcome nach MATRix-Induktion



**7-year OS von 70%,**

**Kein Unterschied zwischen WBRT and ASCT.**

## Outcome nach MATRix-Induktion



7-year OS von 70%,

Kein Unterschied zwischen WBRT and ASCT.

## Fazit

- Die Therapie mit MATRix war mit ausgezeichnetem langanhaltendem Überleben bei PCNSL-Pts  $\leq 70$  ys verbunden.
- WBRT und ASCT zeigen ähnliche Wirksamkeit.
- MATRix gefolgt von ASCT waren nicht mit höherer NRM und Inzidenz von Sekundärtumoren verbunden.
- Beeinträchtigung bestimmter kognitiver Funktionen nach WBRT im Follow-up bestätigt.

## Kapitel 2

Gibt es einen Biomarker für zerebrale Lymphome?

Ist die Liquid Biopsy als Verlaufsparmeter, Risikofaktor und für die Diagnostik geeignet?



# Noninvasive detection, classification, and risk stratification of CNS lymphomas by ctDNA profiling

Mutter JA\*, Alig S\*, Lauer EM, Esfahani MS, Mitschke J, Kurtz DM, Olsen M, Liu CL, Jin MC, Bleul S, Macaulay CW, Neidert NN, Heiland DH, Finke J, Duyster J, Wehrle J, Prinz M, Illerhaus G, Reinacher PC, Schorb E, Diehn M, Alizadeh AA, Scherer F



Mutter et al. ICML 2021

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin | Klinikum Stuttgart

Seite 17

## Hintergrund

- Zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) als Biomarker bei systemische DLBCL
- hohe Empfindlichkeit (98-100%) und Spezifität
- Spiegelung der Tumorbelastung und Tumorerheterogenität
- ctDNA-Monitoring ermöglicht frühzeitige Vorhersage von DLBCL-Rückfällen
- ctDNA-Dynamik prognostizieren klinische Ergebnisse

## Methoden

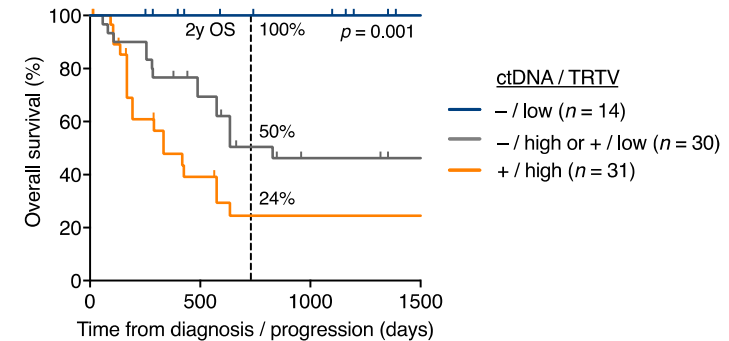
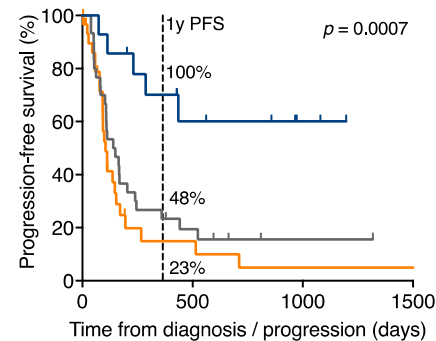
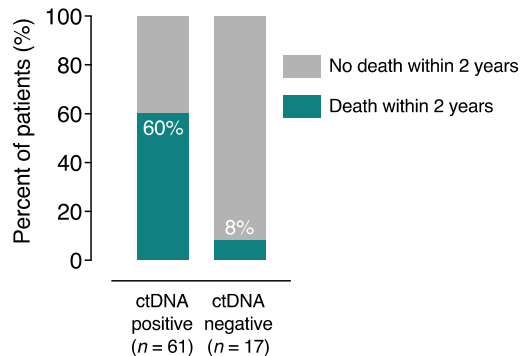
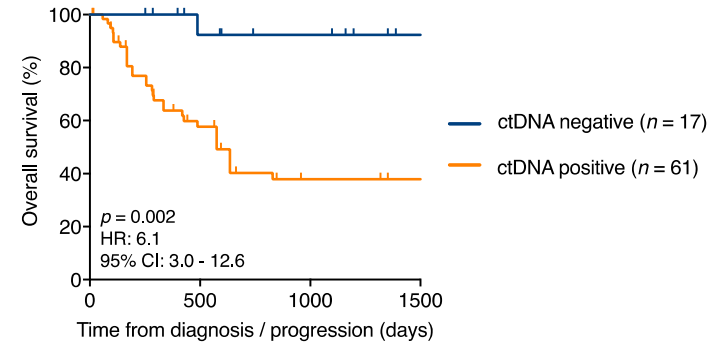
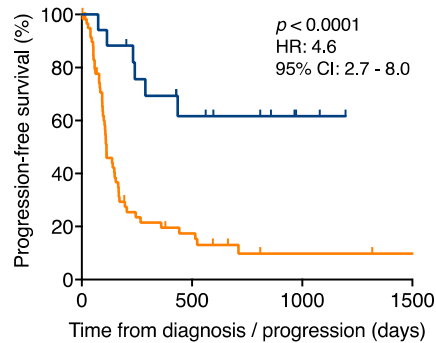
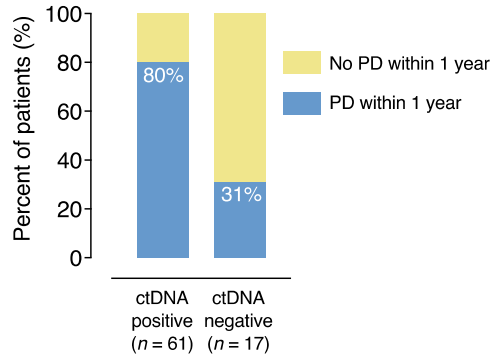
### **Tumor und nichtinvasive Genotypisierung – CAPP-Seq**

- Targeted Capture high throughput sequencing-Technologie
- Sequenzierungspanel: 199 kb, Erfassung von 580 genetischen Regionen

### **Ultraempfindliche ctDNA-Überwachung – PhasED-Seq**

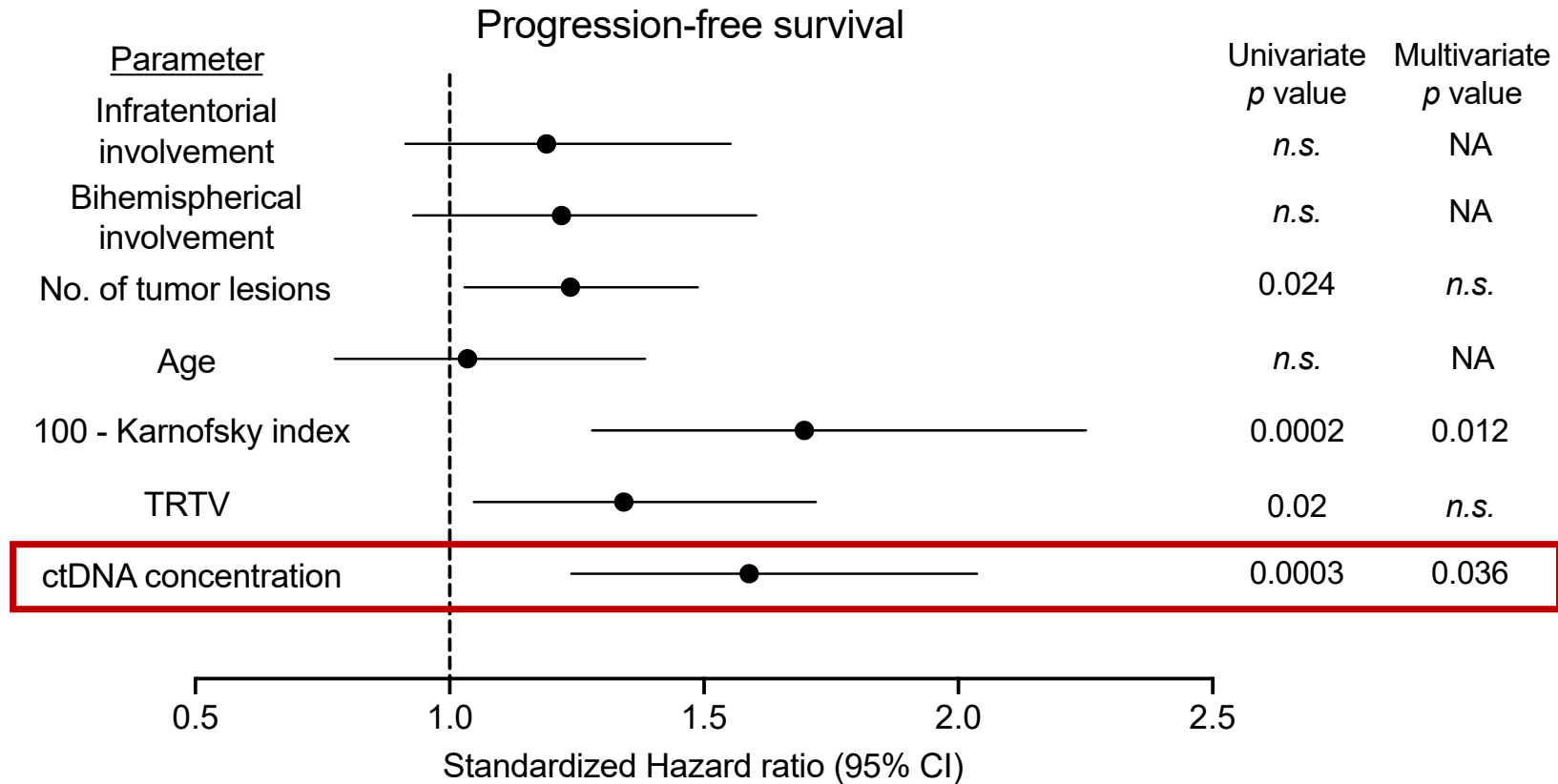
- ca.  $1:2.000.000 = 0,00005\%$

## ctDNA korreliert mit Ansprechen und Überleben



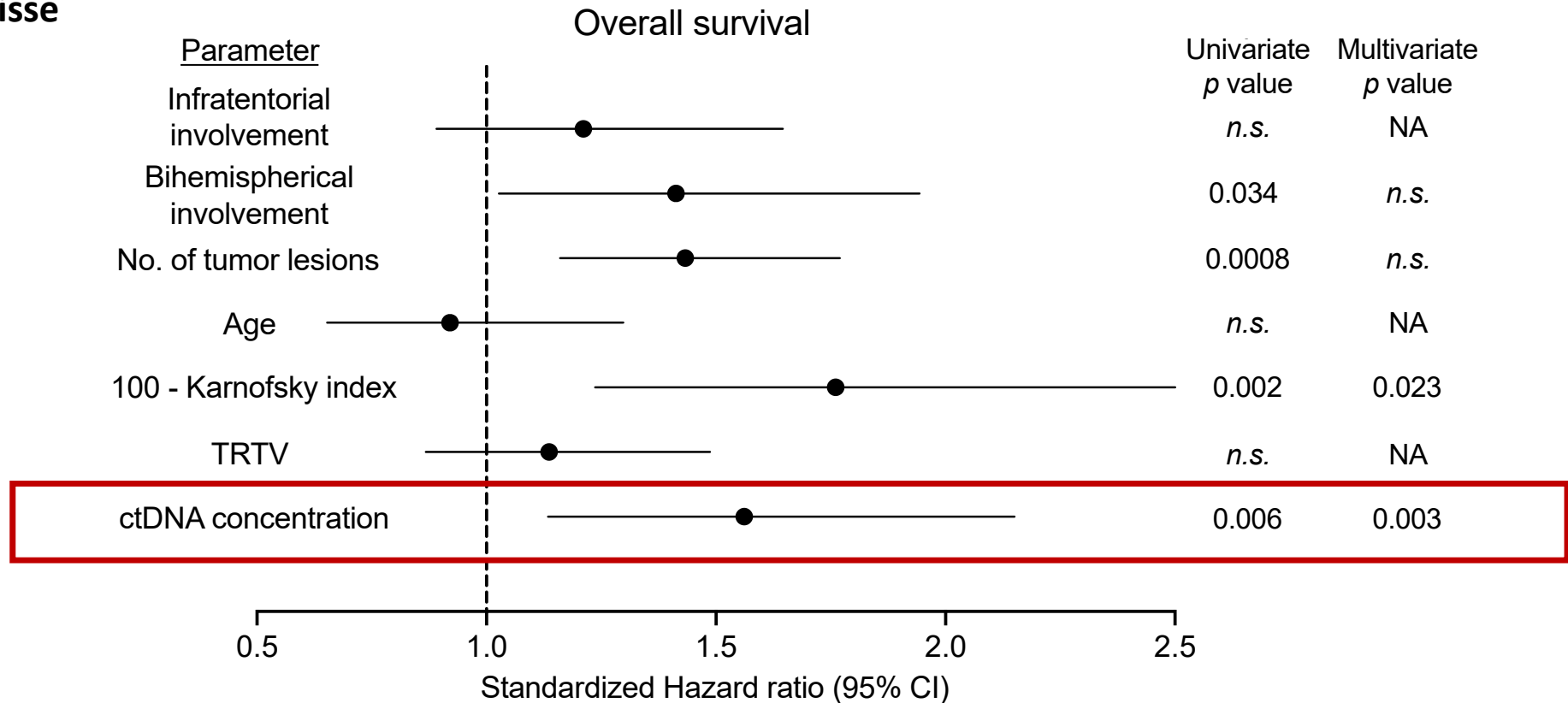
Mutter et al. ICML 2021

## Ergebnisse

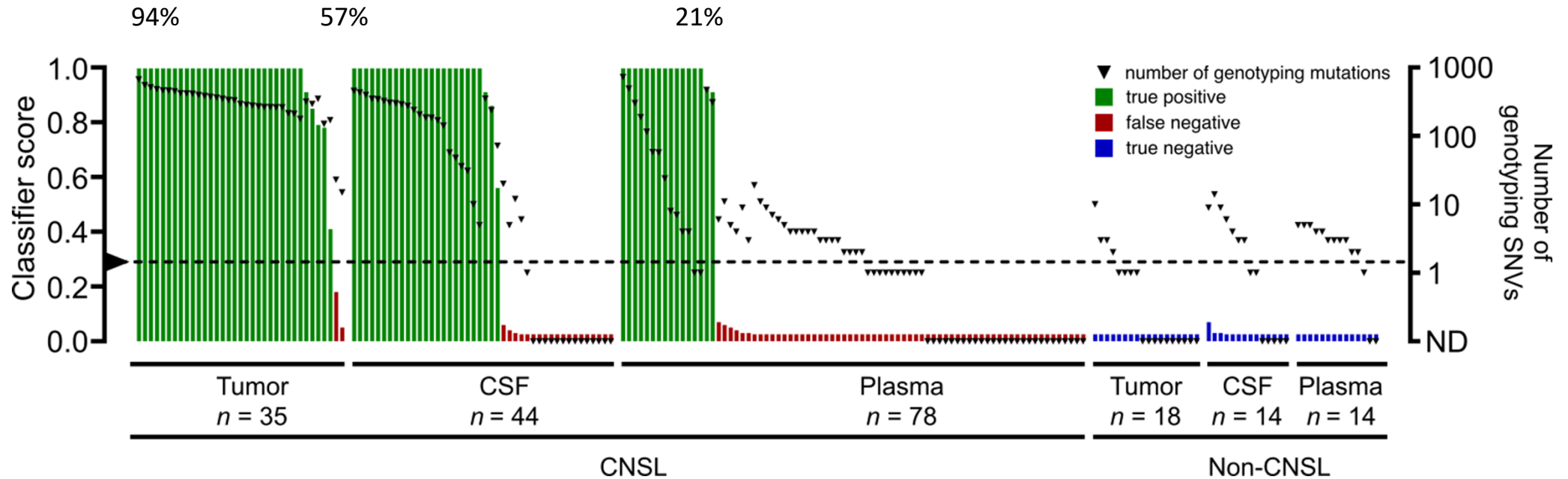


# Primäre ZNS-Lymphome – Liquid Biopsy

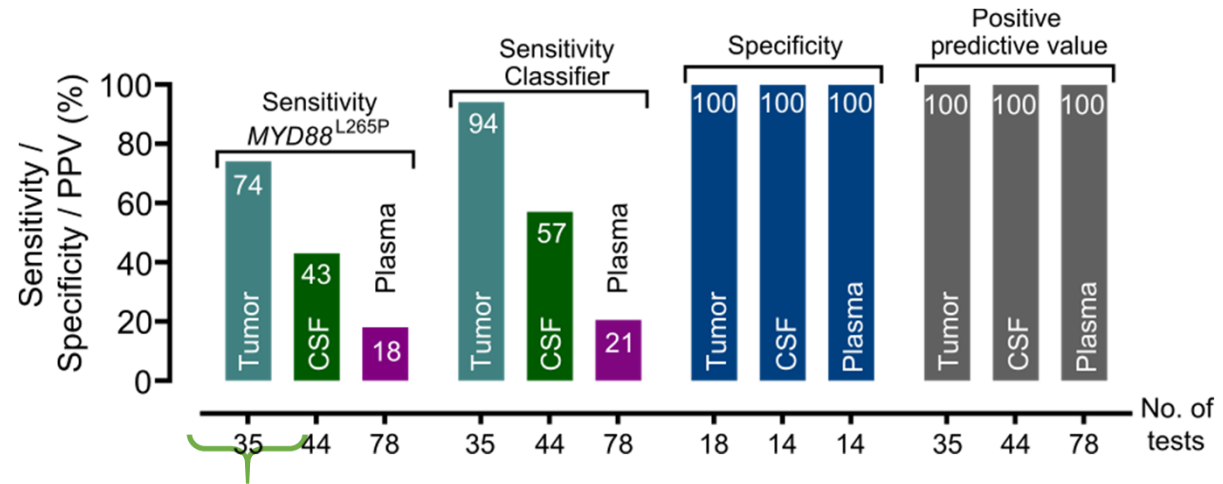
## Ergebnisse



## PCNSL-Diagnose aus Plasma und CSF ctDNA

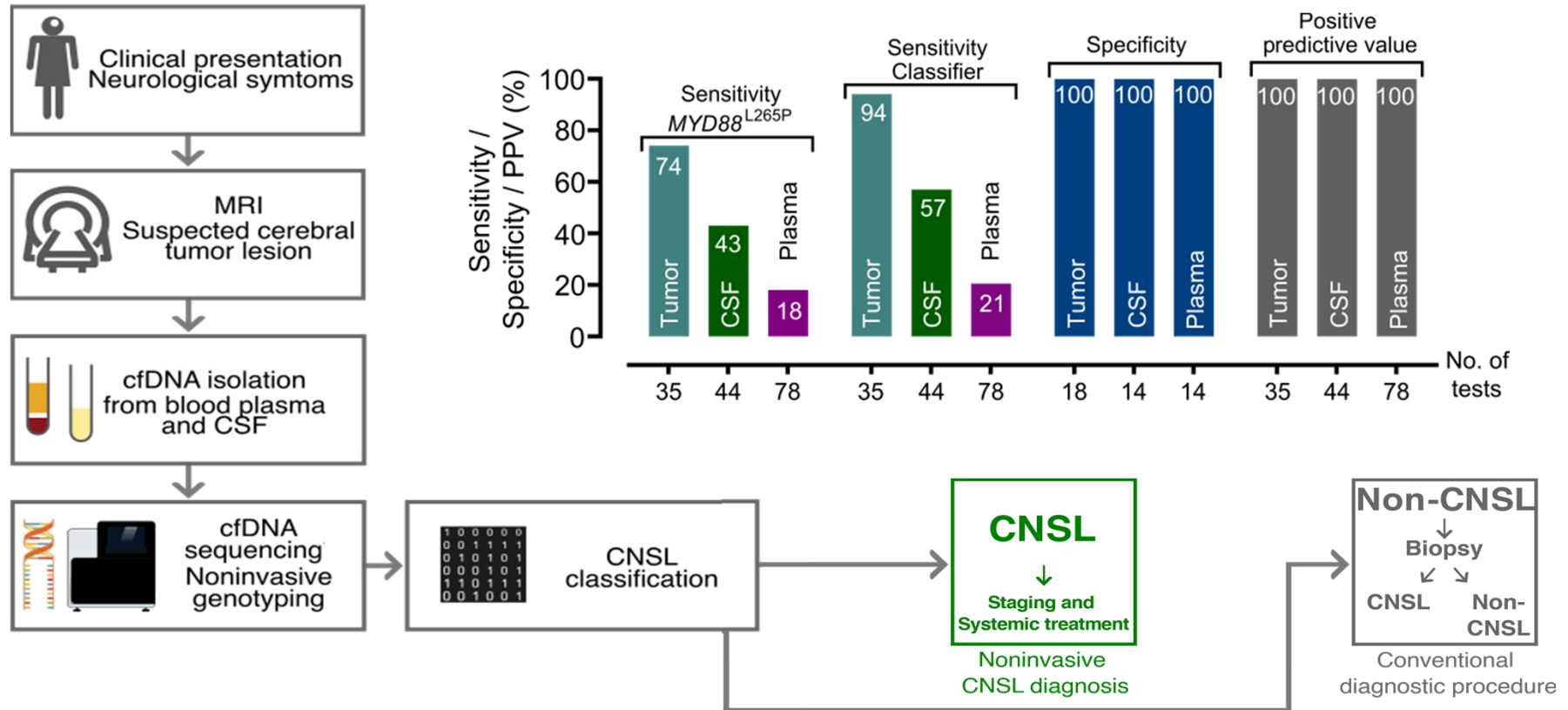


## CNSL-Diagnose aus Plasma und CSF ctDNA





## CNSL-Diagnose aus Plasma und CSF ctDNA



Mutter et al. ICML 2021

## Fazit

- ctDNA ist bei ZNS-Lymphom leicht nachweisbar
- ctDNA spiegelt Tumorzellen wider
- ctDNA-Nachweis und Konzentrationen sind starke prognostische Marker
- Die Kombination von ctDNA und Tumorzellen definiert PCNSL-Gruppen mit besonders schlechtem oder günstigem klinischen Ergebnis
- MRD-Monitoring durch ctDNA während der Behandlung könnte klinische Ergebnisse vorausagen
- Die minimalinvasive ctDNA-Bewertung in CSF könnte eine operationsfreie Diagnose eines großen Anteils von ZNSL-Patienten mit 100% Spezifität und PPV

# Kapitel 3

## ZNS-Prophylaxe beim Hoden-Lymphom

## Hintergrund

# ASH 2020 - Stellenwert der ZNS-Prophylaxe bei fortgeschrittenen DLBCL strittig

478: CNS Prophylaxis during Front-Line Therapy in Aggressive Non-Hodgkin Lymphomas: Real-World Outcomes and Practice Patterns from 19 US Academic Institutions (2013-2019).

*Orellana-Noia V.M. et al., Atlanta, USA*

477: High-Dose Methotrexate for Prevention of CNS Relapse

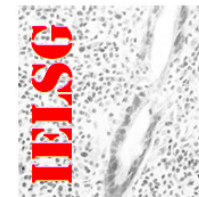
*Puckrin R. et al., Toronto, Kanada*



→ Beide Studien zeigten keine Verbesserung der ZNS-Rezidivrate bei Hochrisiko DLBCL durch die Prophylaxe

# Intensified (intravenous and intrathecal) CNS prophylaxis in primary testicular diffuse large B-cell lymphoma: 5-year results of the IELSG30 trial

Annarita Conconi, Annalisa Chiappella, Lorella Orsucci, Gianluca Gaidano, Andrés JM Ferreri, Monica Balzarotti, Alessandra Tucci, Barbara Botto, Alden Moccia, Anna Vanazzi, Francesco Merli, Monica Tani, Fabiana Esposito, Luisella Bonomini, Umberto Vitolo, Emanuele Zucca



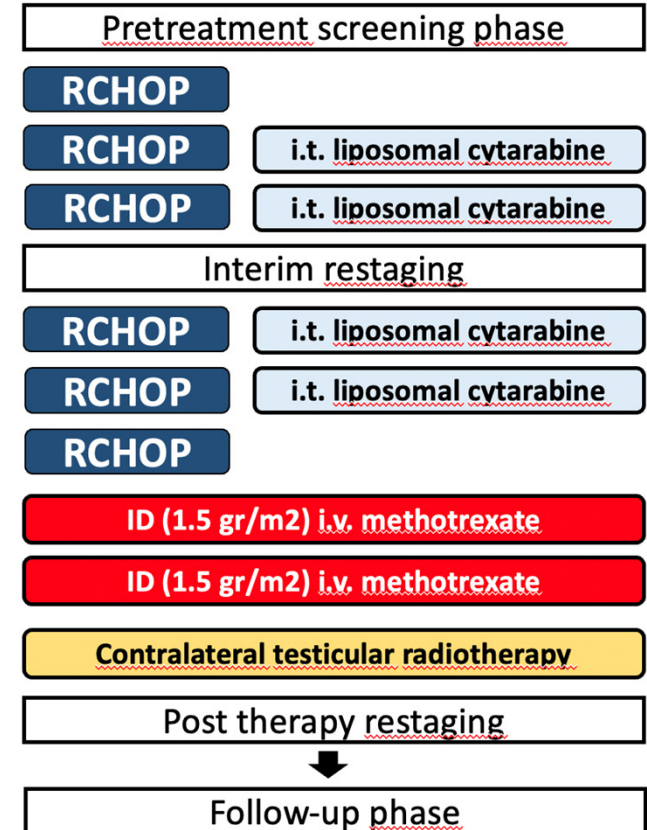
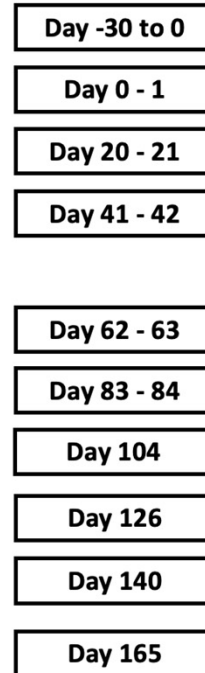
INTERNATIONAL EXTRANODAL LYMPHOMA STUDY GROUP

## Intensivierte intrathekale und systemische Prophylaxe

Stage I-II patients (n=54)  
Median follow-up: 6.1 years



### Study design

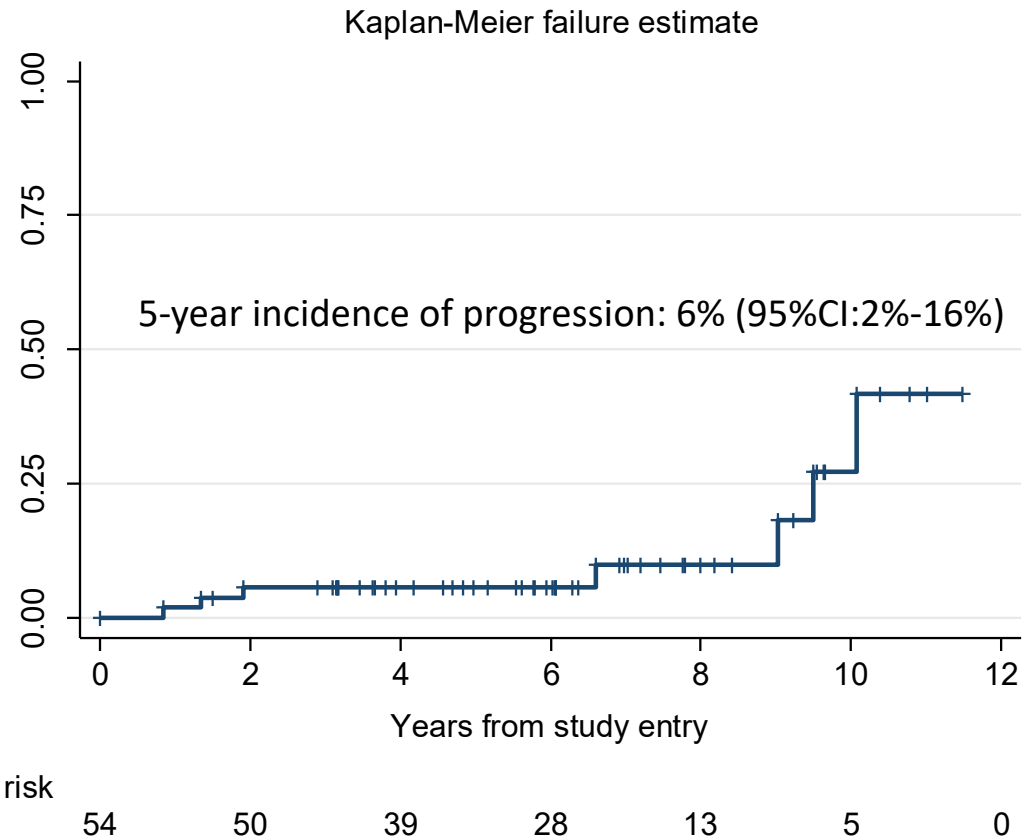


## Intensivierte intrathekale und systemische Prophylaxe

Site of relapse	nr
GI, pleura, lymph nodes	1
Kidney, lymph nodes	1
Adrenal gland	1
Testis, lymph nodes	1
Skin	1
Spinal canal, lymph nodes	1
Lymph nodes	1
Total	7

- 4 out of 7 relapses after 6-10 yrs from diagnosis

- no CNS relapse



## Fazit

- Bei testikulären Lymphomen ist bei circa 10 % der Fälle mit einem cerebralen Rezidiv zu rechnen.
- Diese Studie zeigt die Machbarkeit und möglicherweise (CAVE: kleine Fallzahl) auch die hohe Effektivität dieser Prophylaxe
- Hauptproblem ist die Verfügbarkeit von liposomalem AraC



**Haben Sie Fragen zu diesem Thema?  
Schreiben Sie uns!**

**[icml2021@lymphome.de](mailto:icml2021@lymphome.de)**



# Vielen Dank!

Die Kurzpräsentationen sind online unter

**[www.lymphome.de/icml2021](http://www.lymphome.de/icml2021)**

Für den Inhalt verantwortlich:

Prof. Dr. med. Gerald Illerhaus

Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin | Klinikum Stuttgart



Das Informationsprojekt wird unterstützt von den Firmen



Diese hatten keinen Einfluss auf die Inhalte.