

***Symposium des KML \* DGIM 2020 \* 24. April 2020***

## ***Speed-Date:***

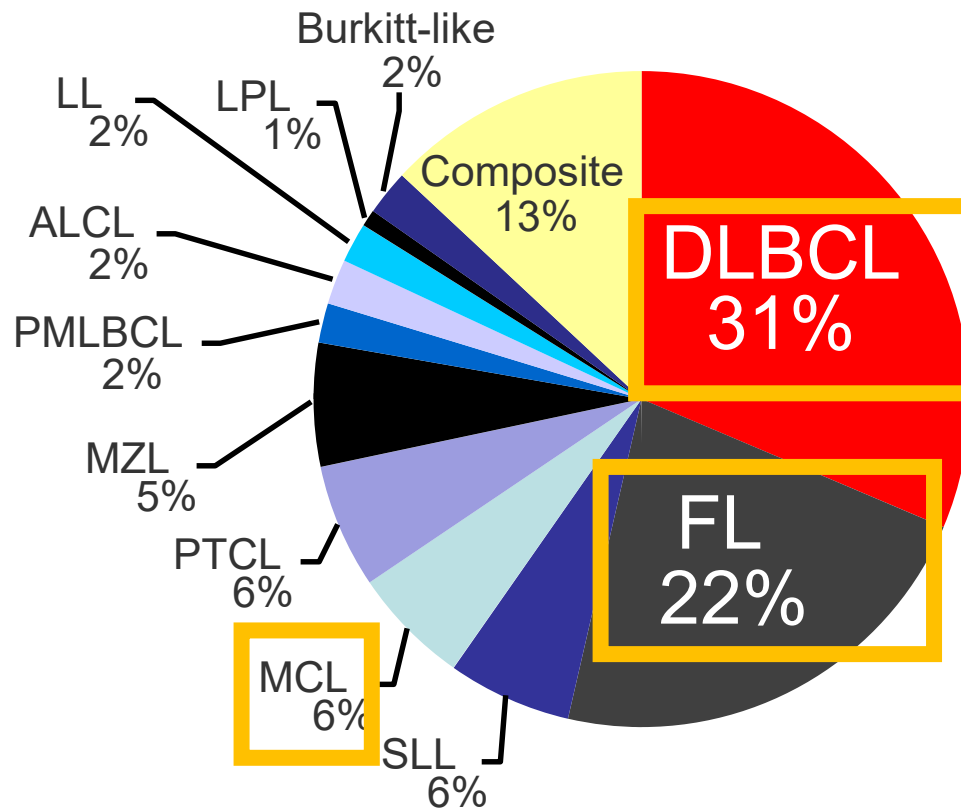
# ***Agressive und Indolente NHL***

**Prof. Dr. M. Dreyling  
Med. Klinik III  
Klinikum Grosshadern  
LMU/München**



# Aggressive und indolente NHL

## Histologische Subtypen



# Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

## Klinische Charakteristika

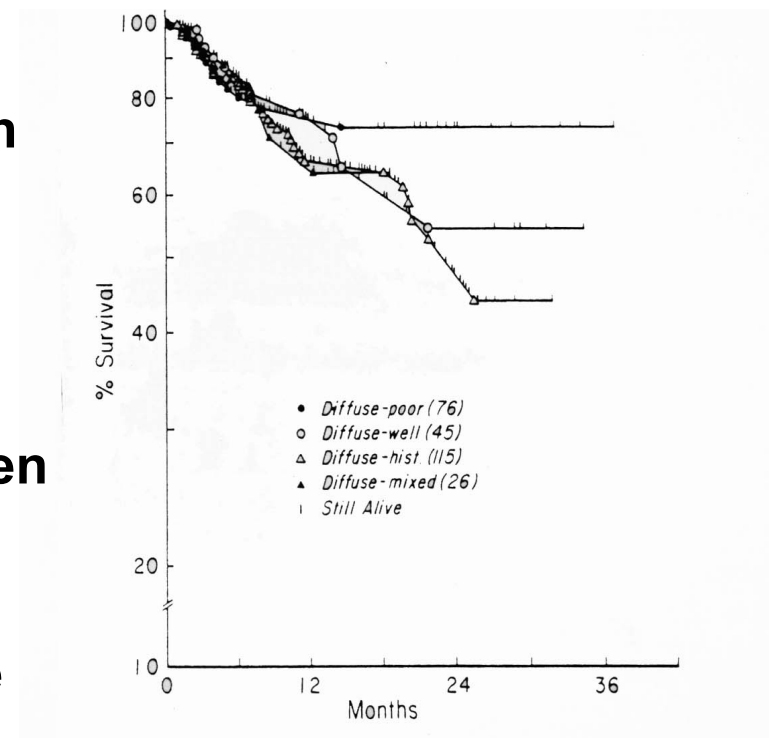
schnell wachsend = aggressiv

unbehandelt in wenigen Wochen tödlich

häufig in *frühen* Stadien entdeckt  
(ausgeprägte Symptomatik !)

häufig *Befall* außerhalb der Lymphknoten

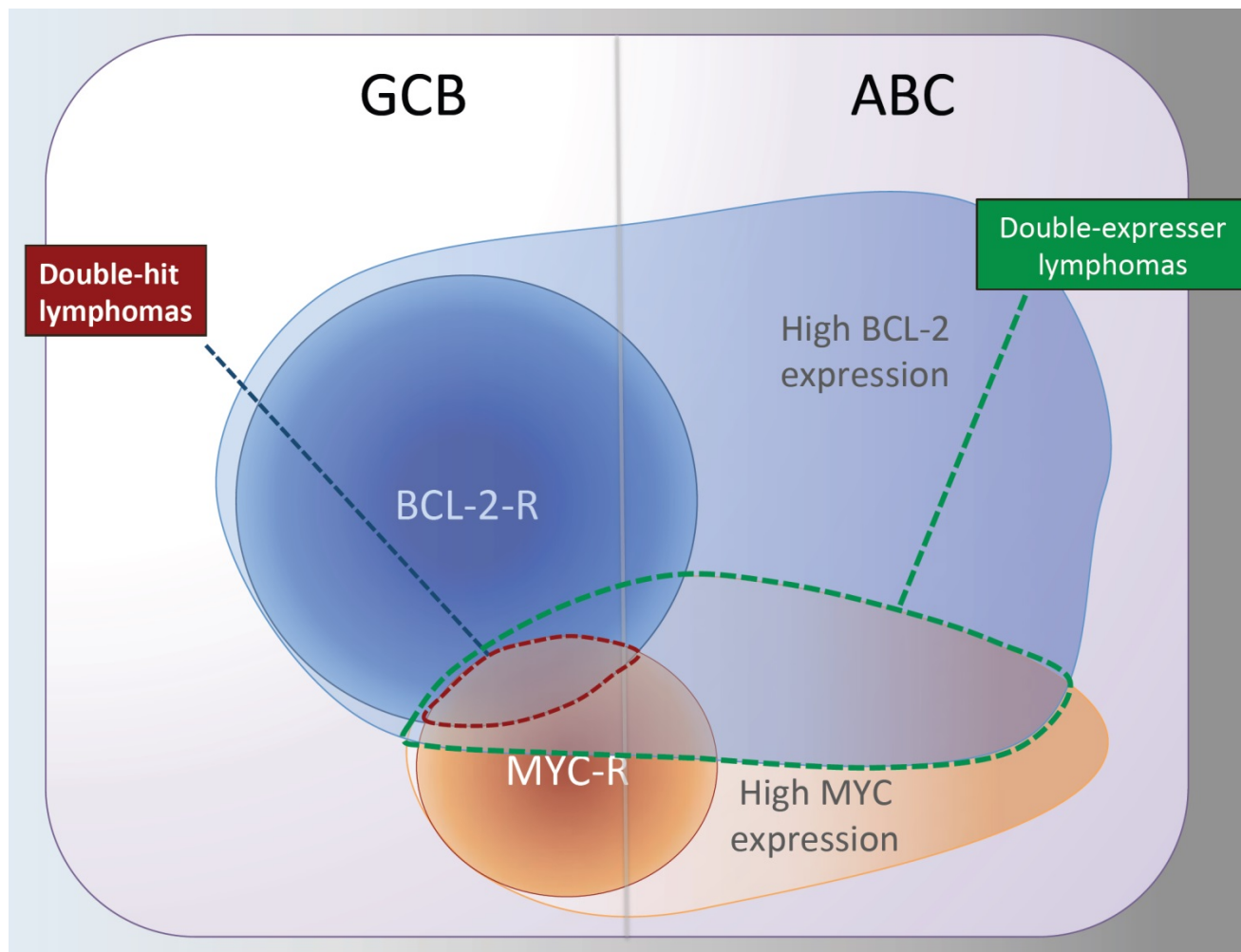
hohe *Wachstumsfraktion* =  
prinzipiell *heilbar* durch Chemotherapie



McKelvey et al. 1976

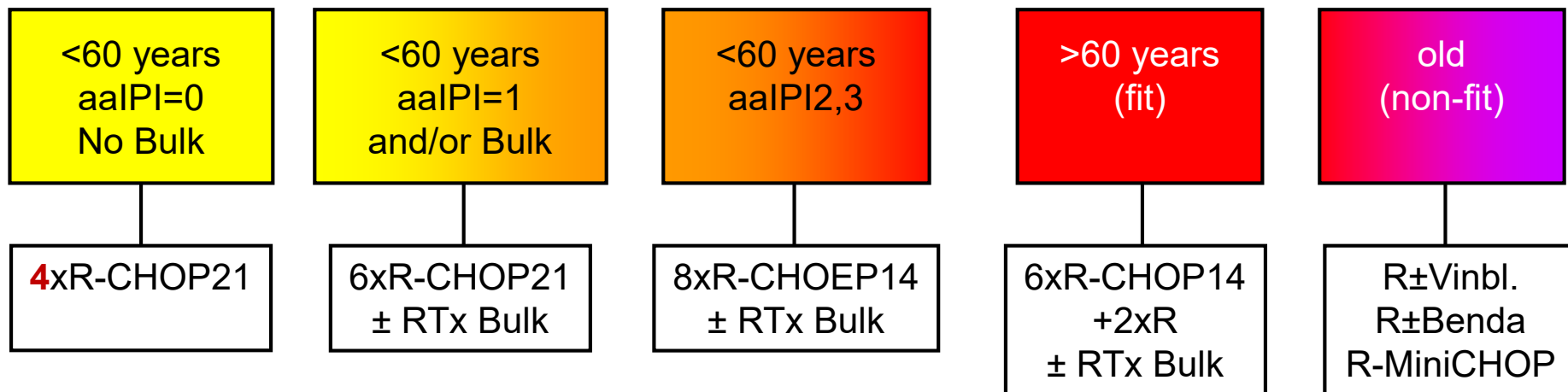
# Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

## Double Hit Lymphome



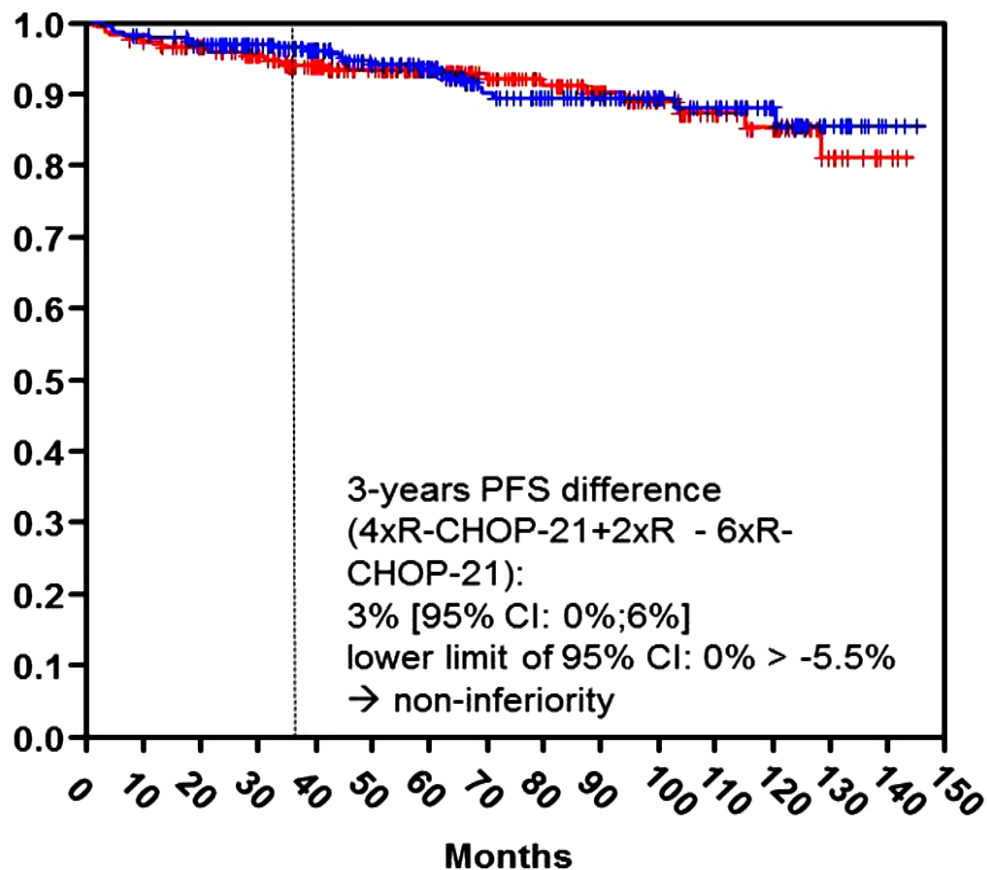
# Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

## Chemotherapie (Erstlinie)



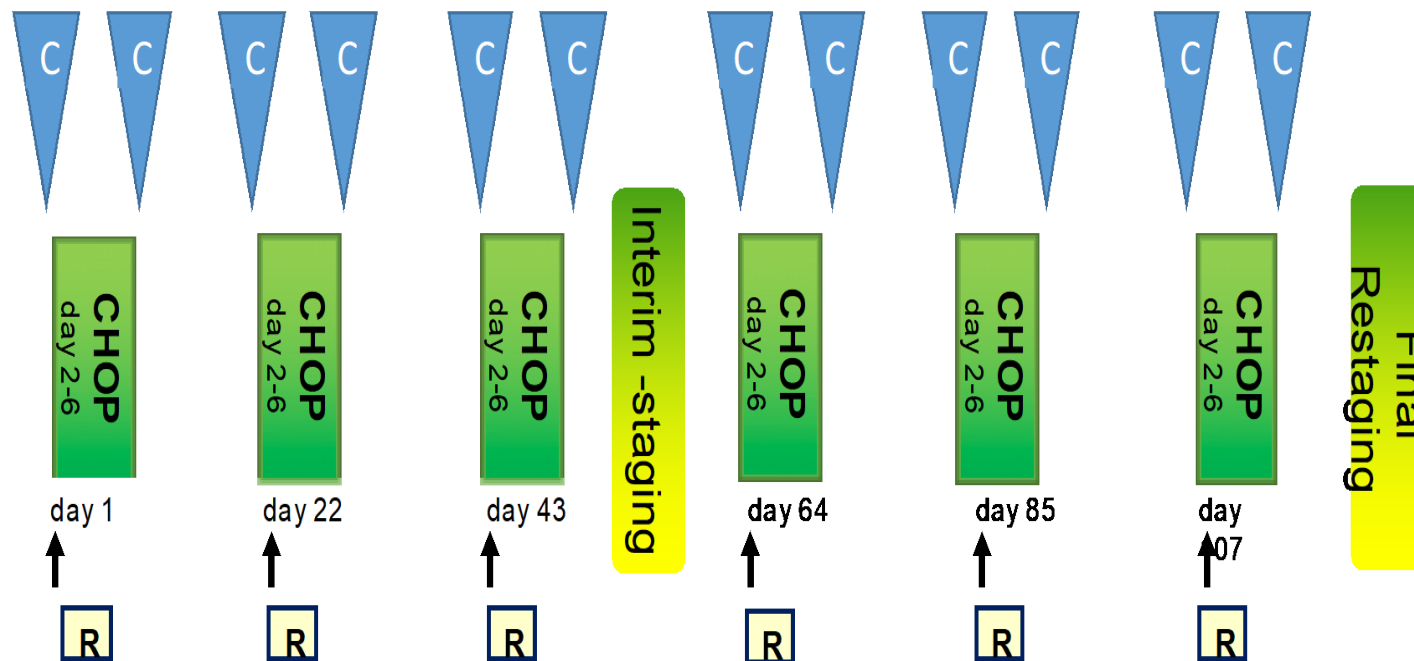
# Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

## FLYER: Progressions-freies Überleben



# Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

## Copa-R-CHOP: (Phase II)



R-CHOP-Copanlisib-Treatment per therapy cycle:



Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> day 2



Cyclophosphamide (750 mg/m<sup>2</sup>)  
 Doxorubicin (50 mg/m<sup>2</sup>)  
 Vincristine (1.4 mg/m<sup>2</sup>)  
 (Vincristine dose capped at 2 mg)  
 Prednisolone (100 mg) per day

day 2  
 day 2  
 day 2



Copanlisib 60 mg (abs.)  
 day 1 and day 8

day 2-6

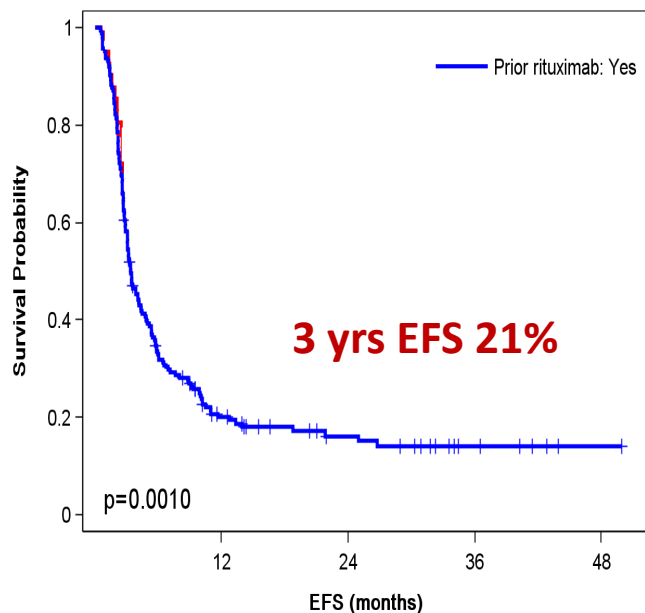
Lenz, Leukemia 2020

# Reziviviertes DLBCL

## Progressions-freies Überleben

### DLBCL

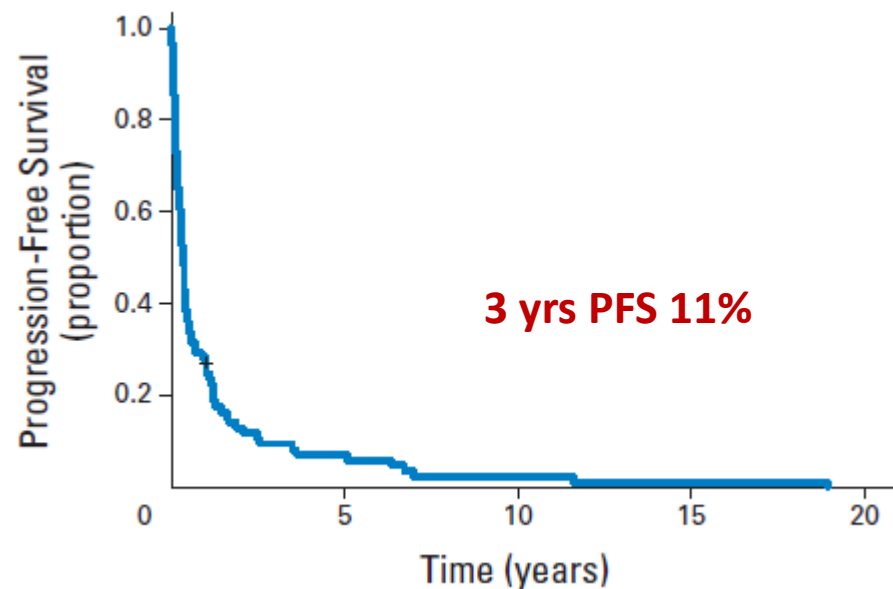
Coral Trial:  
relapse after 1st line rituximab



*Gisselbrecht, JCO, 2010*

### Peripheral T cell Lymphoma

British Columbia Cancer Agency  
Lymphoid Cancer database:



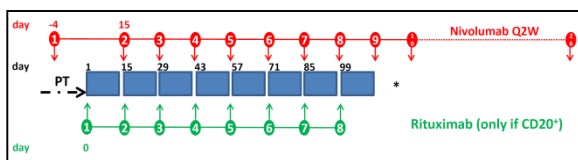
*Mak, JCO, 2013*



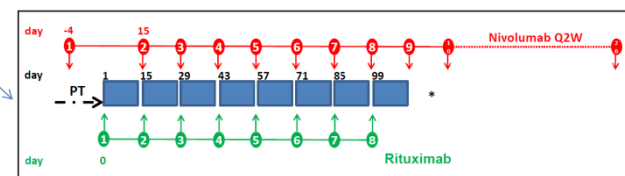
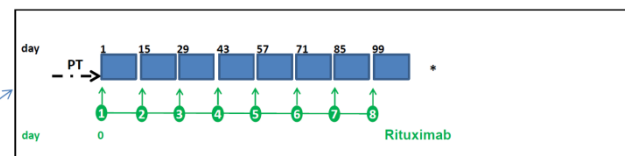
# Reziviviertes DLBCL

## Progressions-freies Überleben

### Safety run-in



### Randomized Phase



- Safety analysis
- Substantial amendment

- Safety analysis after 30 pts in experimental arm

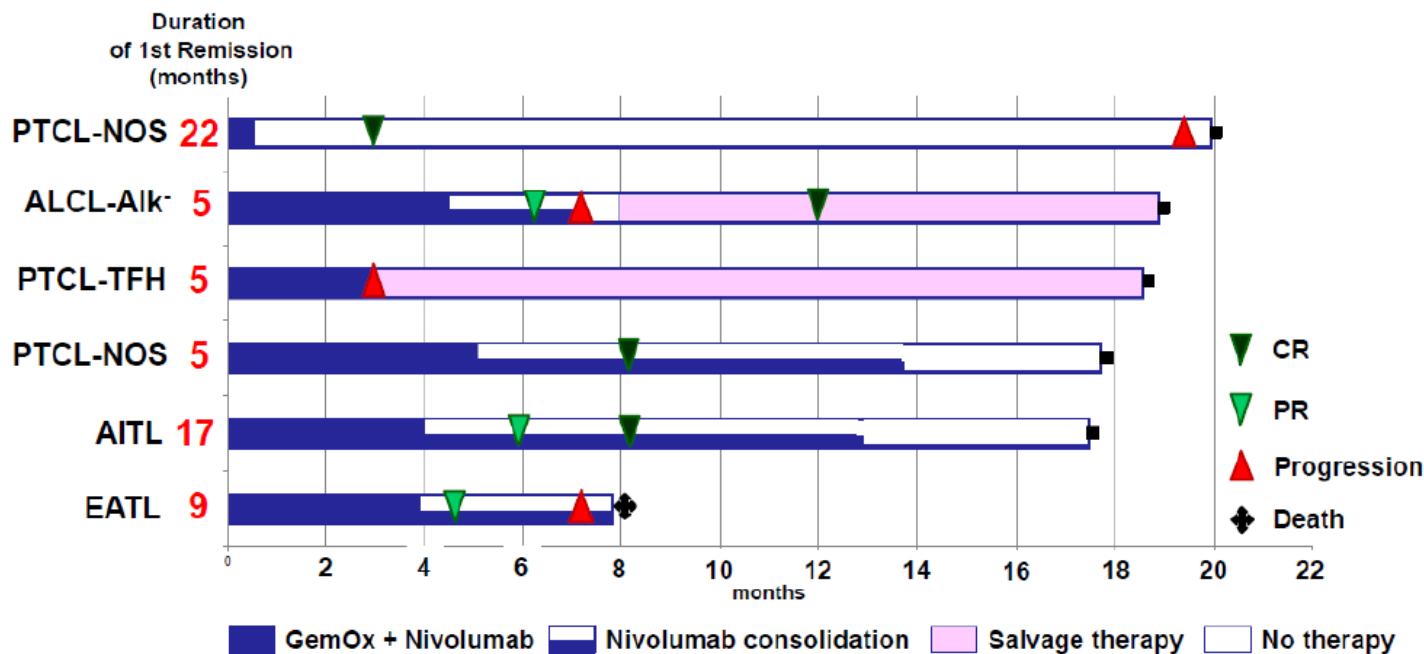
- Interim analysis for efficacy

# Reziziviertes DLBCL

## Niveau: R-GemOx +/- Nivolumab

### Safety run-in Phase:

### Outcome of peripheral T-cell Lymphoma - no sign of hyperprogression



Held, ASH 2019

# Diffus großzelliges B-Zell Lymphom

## Corvid-19: Empfehlungen der Med. Klinik III

Eine Verschiebung einer systemischen Chemotherapie sollte immer individuell vor Beginn des entsprechenden Therapieabschnitts (Induktion, Konsolidierung, Erhaltung) in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten diskutiert werden, zur Orientierung soll obige Tabelle gelten.

### Agressive Lymphome:

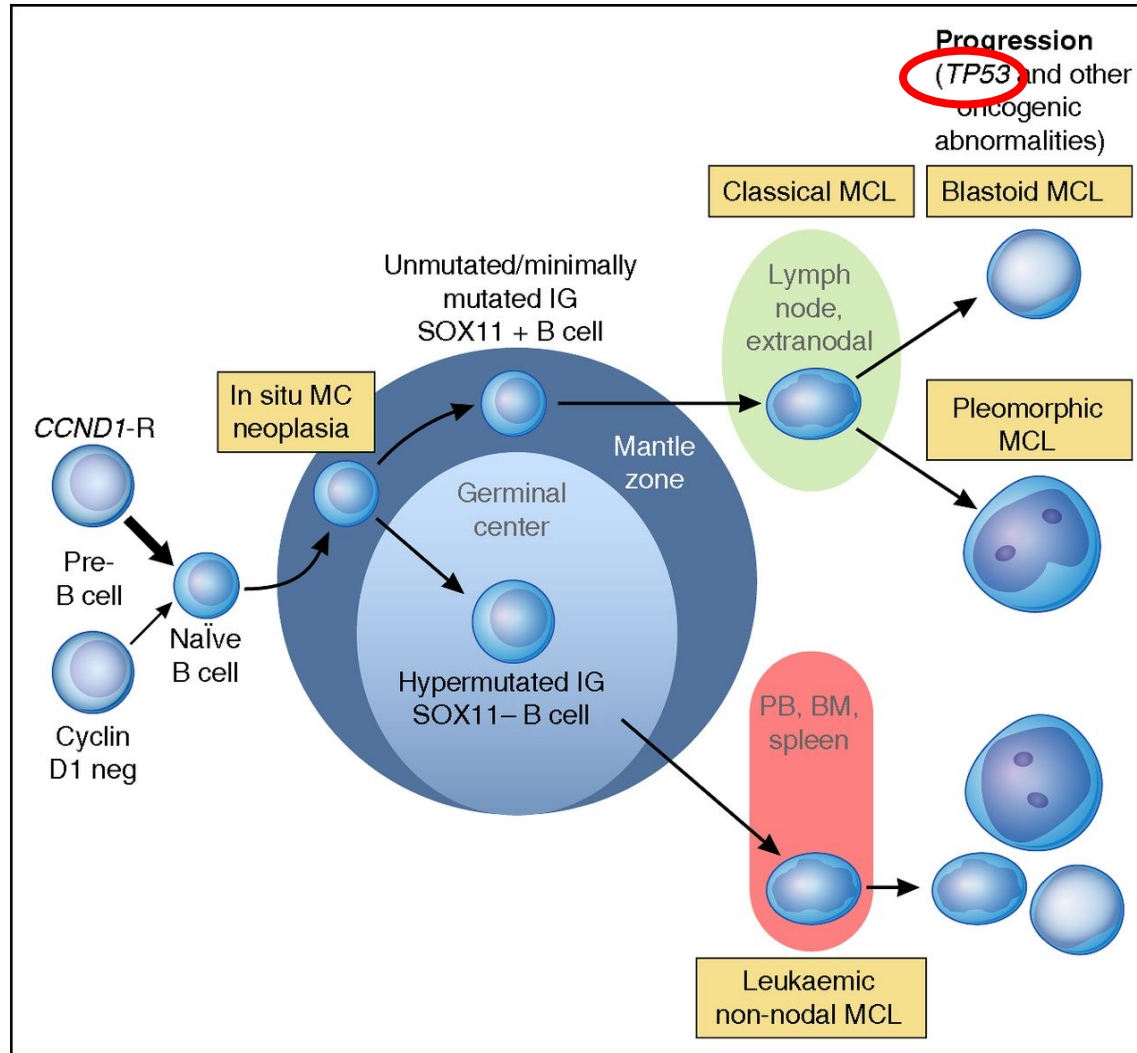
#### -Chemotherapie zeitgerecht durchführen

Unter laufender Therapie wird in Abwägung der individuellen Situation (s. Tabelle) und mit dem obersten Ziel der Kontrolle der Krebserkrankung folgendes Vorgehen empfohlen:

- a) ein Patient ohne Erkältungssymptome und mit einem niedrigen Risiko für SARS-CoV-2 Infektion sollte jede Therapie ohne Verzögerung bekommen, vorsichtshalber Isolation
- b) ein Patient ohne Erkältungssymptome und mit einem hohen Risiko für SARS-CoV-2 Infektion sollte die längste klinisch vertretbare Zeit (in akuten onkologischen Fällen 4 Tage anstreben, in kontrollierten onkologischen Fällen 14 Tage) in Quarantäne sein und anschließend jede notwendige Therapie bekommen
- c) ein Patient mit klinisch relevanten Erkältungssymptomen jeder Art sollte **möglichst** keine Chemotherapie bekommen bis er wieder infektfrei ist.

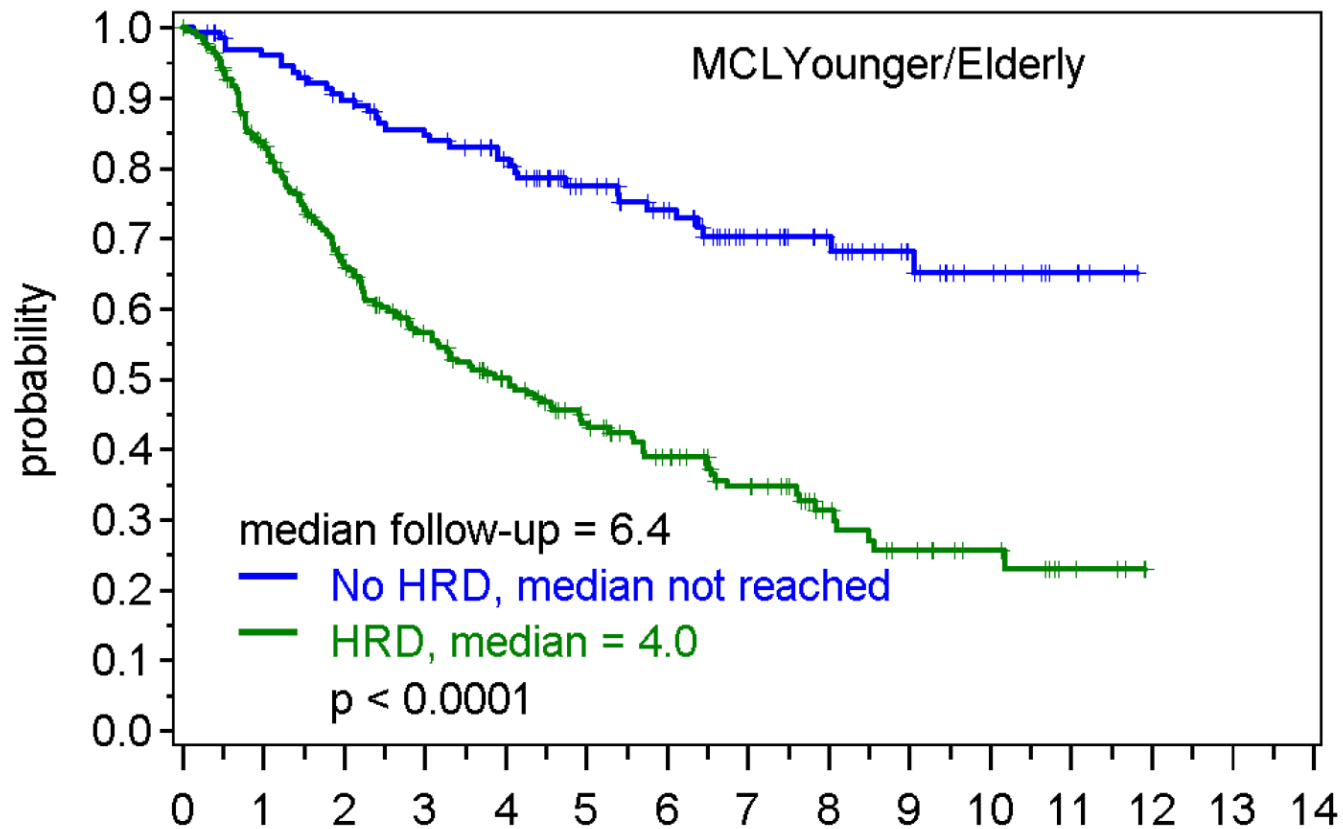
# Mantle cell lymphoma

## Two kind of diseases



# MCL Risikofaktoren

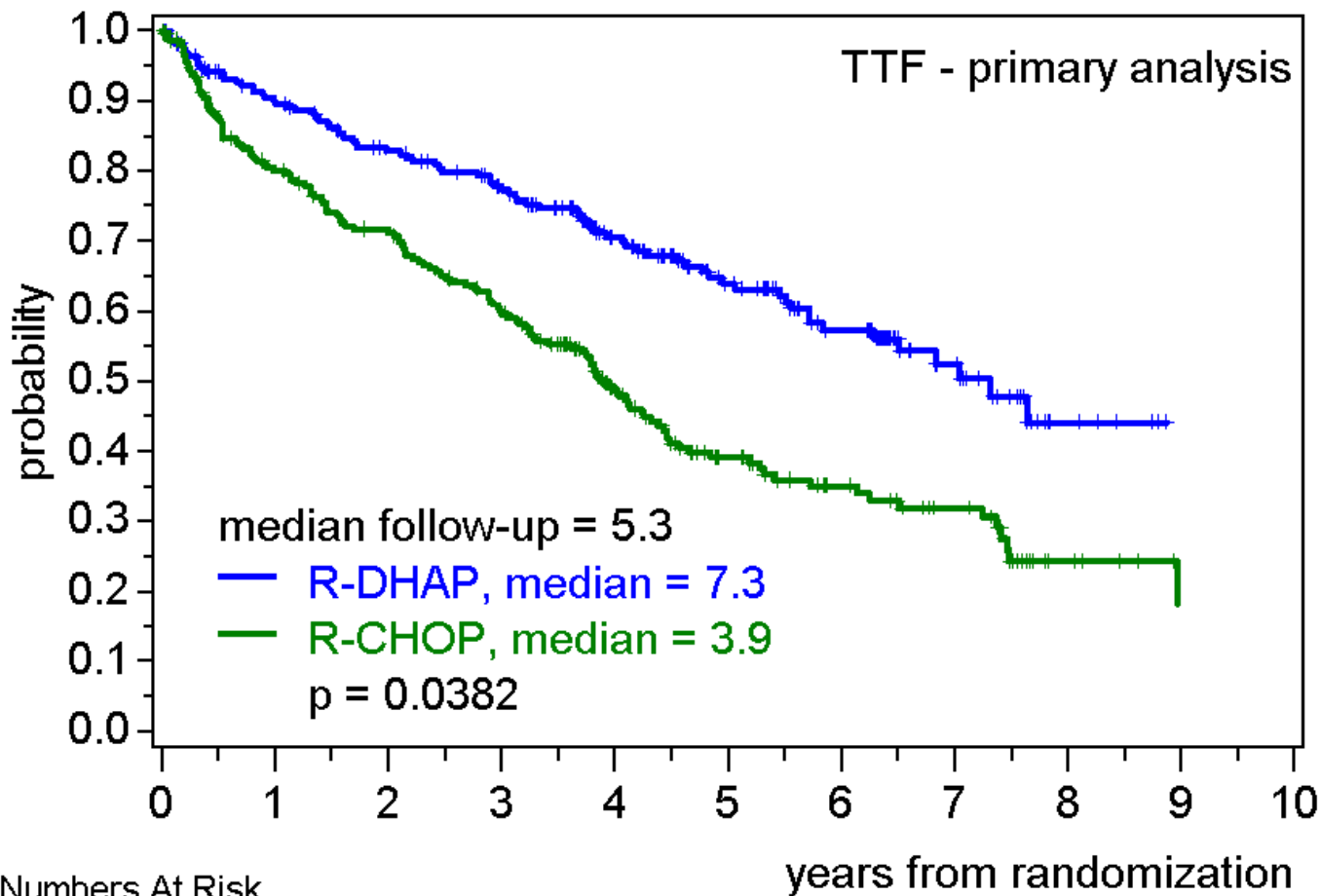
*Blastoid, Ki-67 > 30% oder p53 mut*



	Numbers At Risk												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
No HRD	132	121	111	101	91	72	61	44	33	22	12	5	0
HRD	233	183	138	108	88	70	54	39	23	16	11	5	0

# MCL younger

## Time to treatment failure



**young patient ( $\leq 65$ )**

**elderly patient ( $>65$ )**

**compromised patient**



**First line treatment**

**dose-intensified  
immuno-chemotherapy**  
(e.g. R-CHOP, high dose Ara-C)  
⇒ Autologous SCT  
⇒ Rituximab maintenance

**conventional  
immuno-chemotherapy**  
(e.g. R-CHOP, VR-CAP, BR, R-BAC)  
↓  
Rituximab maintenance

**Best supportive care?**  
R-Chlorambucil  
BR (dose-reduced)  
R-CVP

**1. relapse**

**immuno-chemotherapy**  
(e.g. R-BAC, BR)  
or targeted approaches  
↓  
discuss:  
- allogeneic SCT

**immuno-chemotherapy**  
(e.g. BR, R-BAC)  
or targeted approaches  
↓  
discuss:  
- Rituximab maintenance  
- radioimmunotherapy

**Immuno-chemotherapy**  
(e.g. BR)  
or targeted approaches

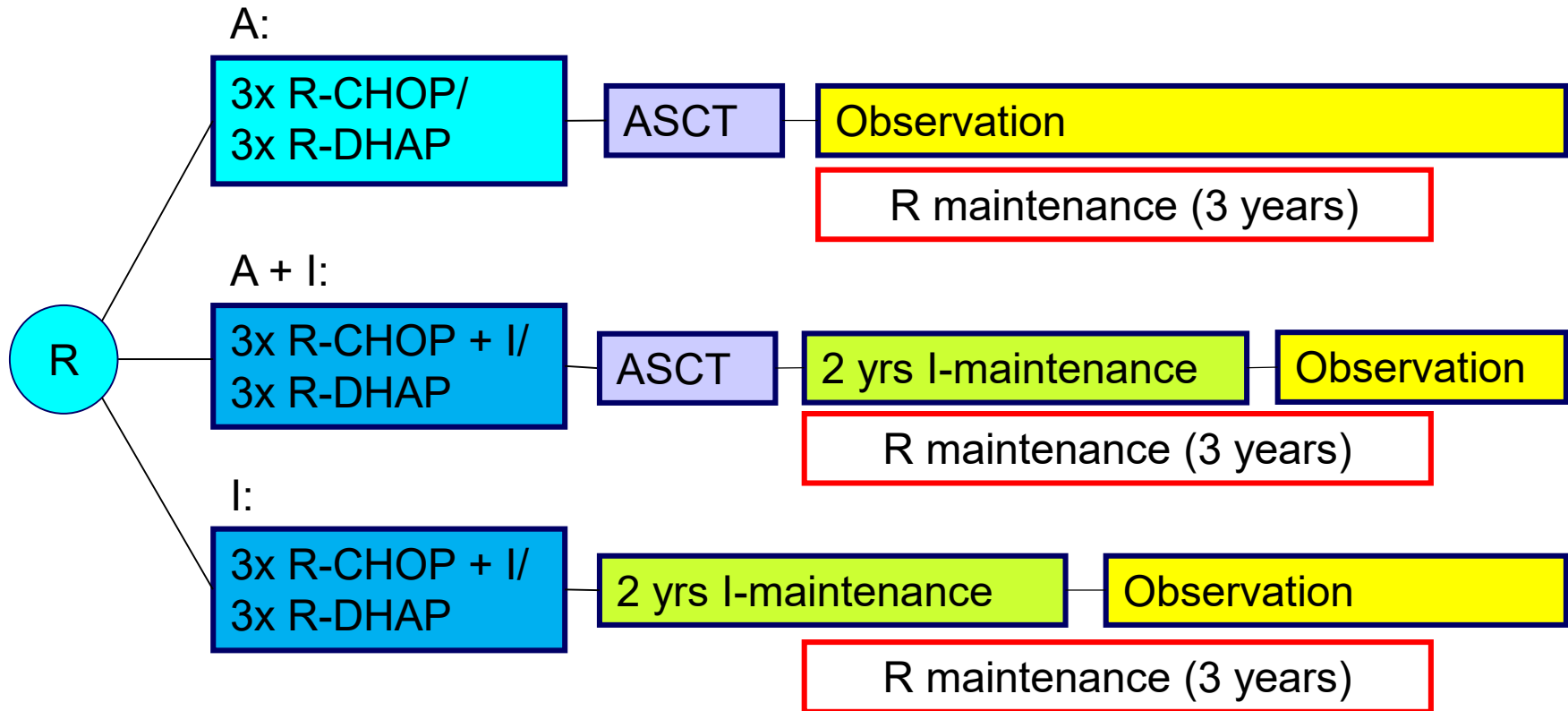
**higher relapse**

**Targeted approaches: Ibrutinib, Lenalidomide,  
Temsirrolimus, Bortezomib (preferable in combination)  
Alternatively: repeat previous therapy (long remissions)**



# MCL younger 2

## TRIANGLE: +/-Ibrutinib



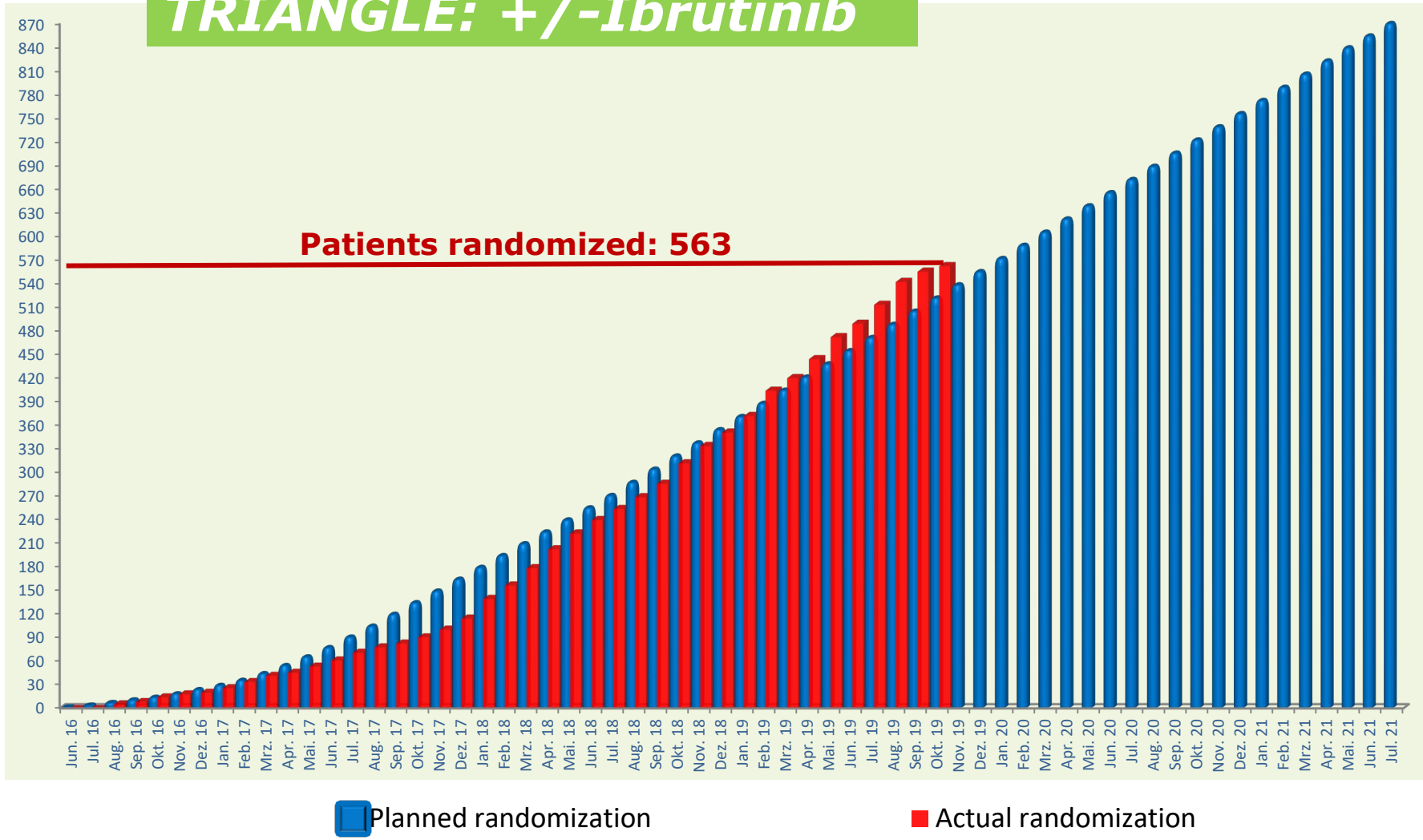
superiority/non-inferiority: time to treatment failure  
HR: 0.60; 65% vs. 77% vs. 49% at 5 years





# MCL younger 2

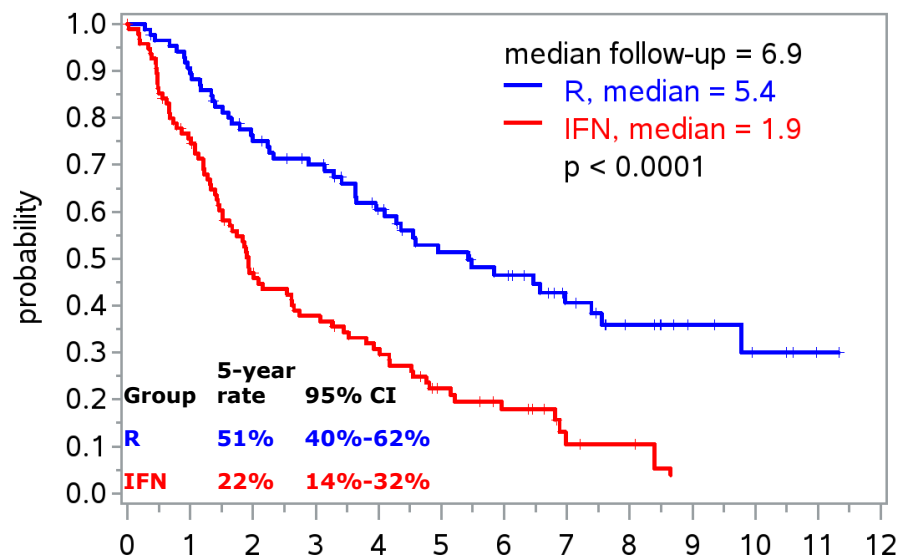
## TRIANGLE: +/-Ibrutinib



# MCL elderly

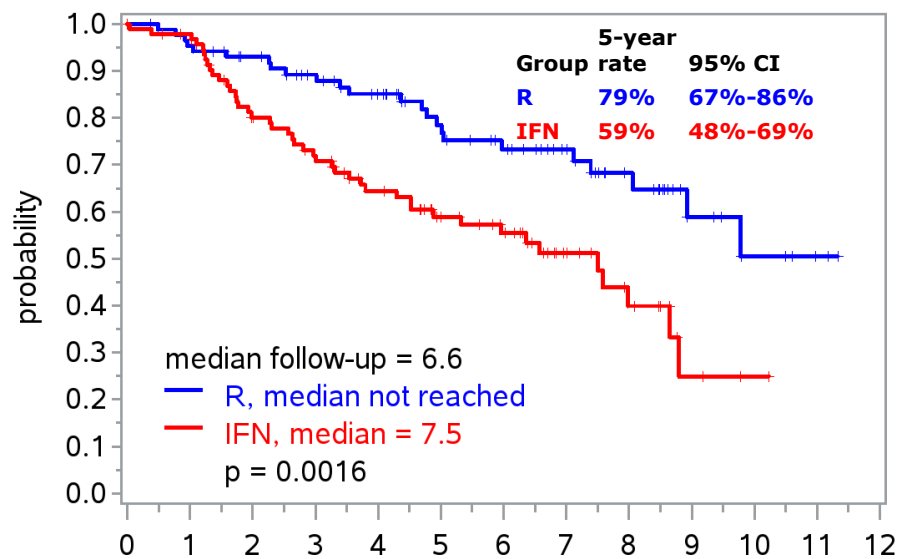
## R-CHOP +/- R maintenace

**PFS**



	years from 2nd randomization												
Numbers At Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R	87	76	61	54	42	33	28	19	12	7	4	1	0
IFN	97	70	42	33	26	16	11	4	3	0			

**OS**

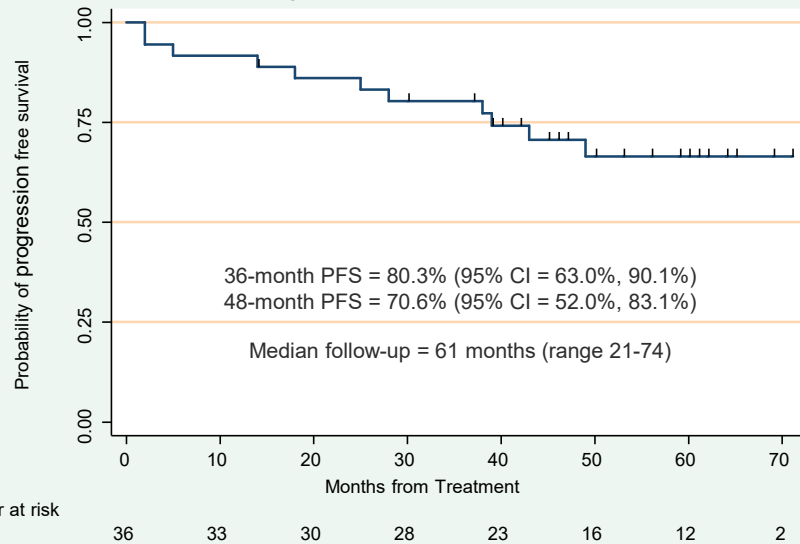


	years from 2nd randomization												
Numbers At Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R	87	82	75	67	59	47	39	31	20	9	5	2	0
IFN	97	91	70	61	49	38	31	17	10	3	1	0	

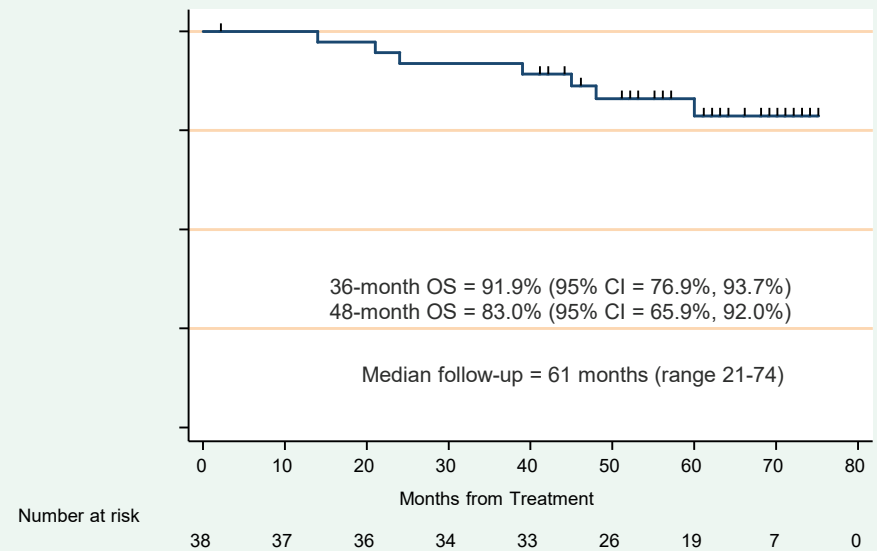
# MCL Erstlinientherapie

## Rituximab-Lenalidomid

Progression-Free Survival

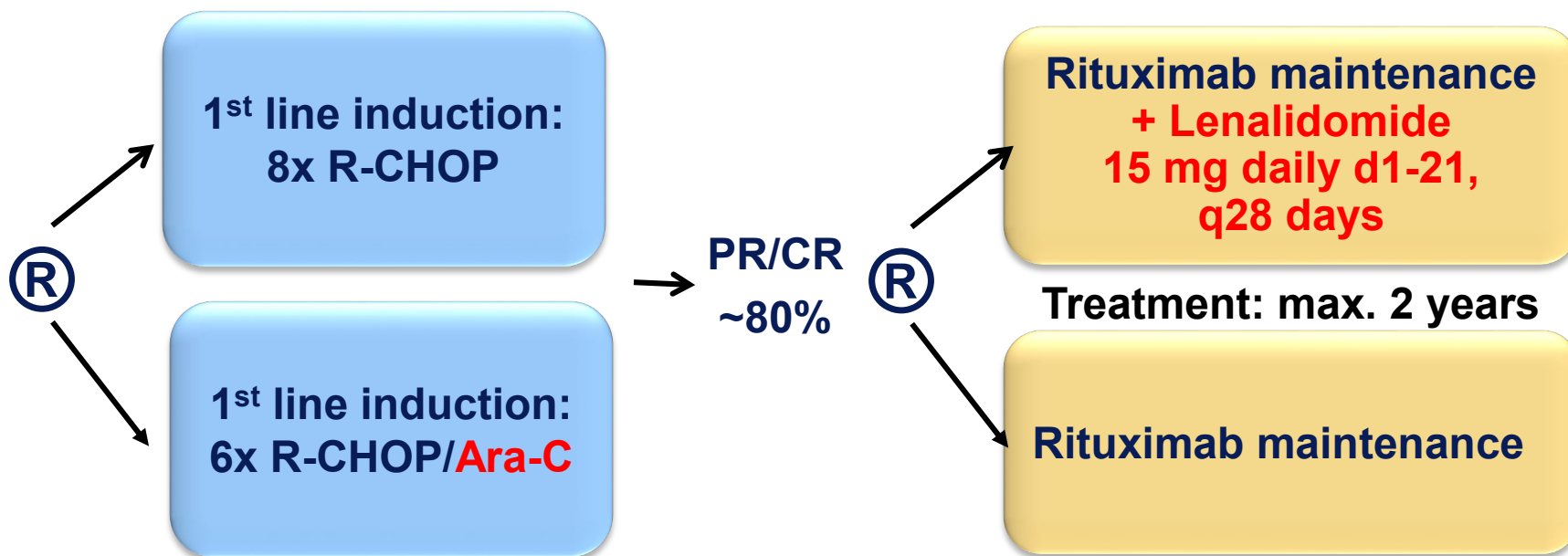


Overall Survival



# MCL elderly R2

## Studiendesign



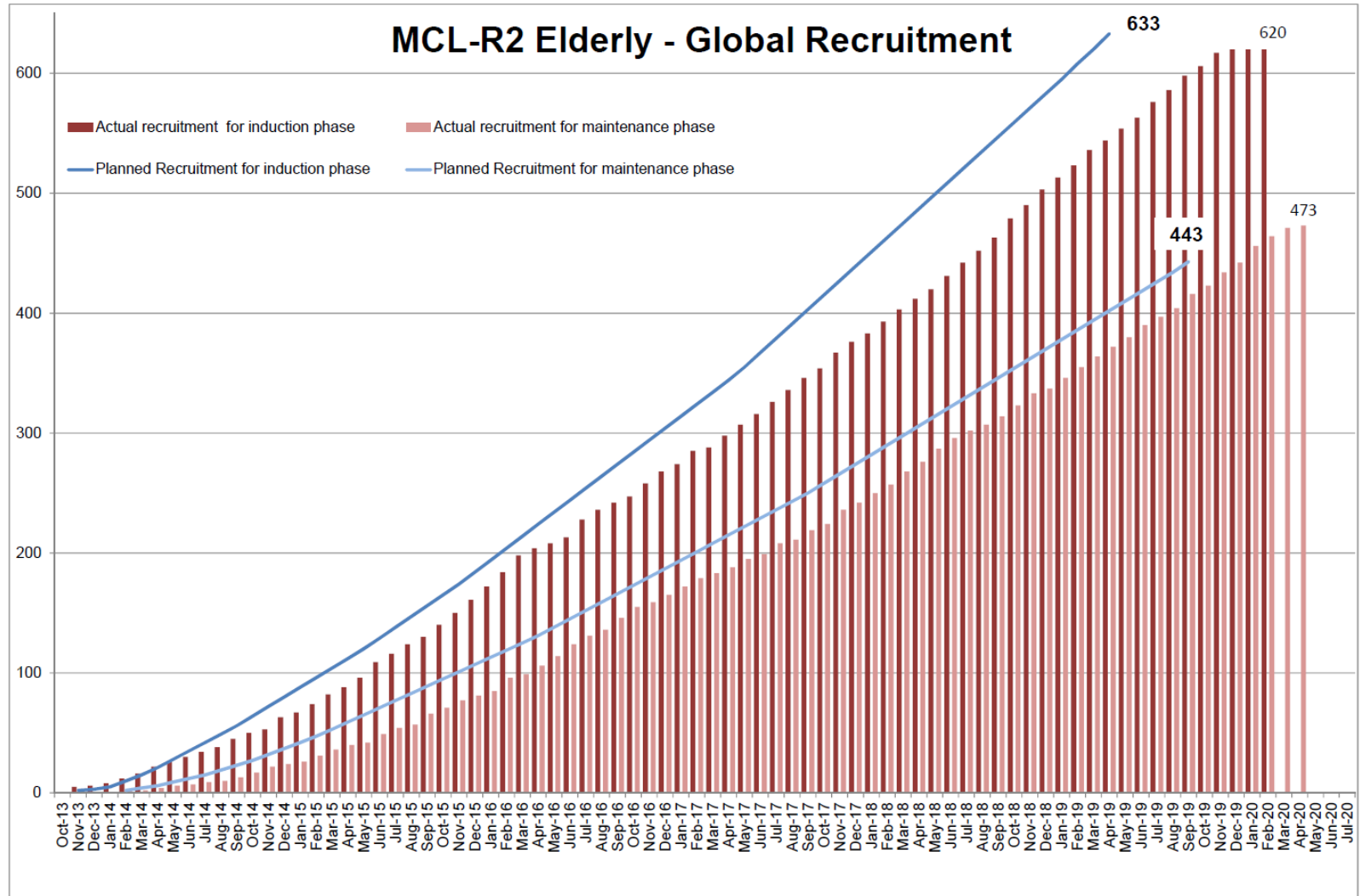
sponsor: LYSARC

central pathology: W. Klapper

MRD diagnostics: M. Ladetto, C. Pott, MH Delfau

# MCL elderly R2

## Rekrutierung



# European MCL Network Study generation 2019

< 65 years

*MCL younger:*

R-CHOP/DHAP =>ASCT

R-CHOP/DHAP+I =>ASCT => I

R-CHOP/DHAP + I => I

> 60 years

*MCL elderly R2:*

R-CHOP vs R-CHOP/Ara-C

=> Rituximab M

+/- Lenalidomide

> 65 years

*MCL elderly I:*

BR +/- Ibrutinib

=> Rituximab M

+/- Ibrutinib

## Relapse

Ibrutinib/  
Bortezomib

R-HAD +/- Bortezomib

Ibrutinib +/-  
ABT-199

# Mantelzell-Lymphom

## Corvid-19: Empfehlungen der Med. Klinik III

Eine Verschiebung einer systemischen Chemotherapie sollte immer individuell vor Beginn des entsprechenden Therapieabschnitts (Induktion, Konsolidierung, Erhaltung) in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten diskutiert werden, zur Orientierung soll obige Tabelle gelten.

### Mantelzell-Lymphom:

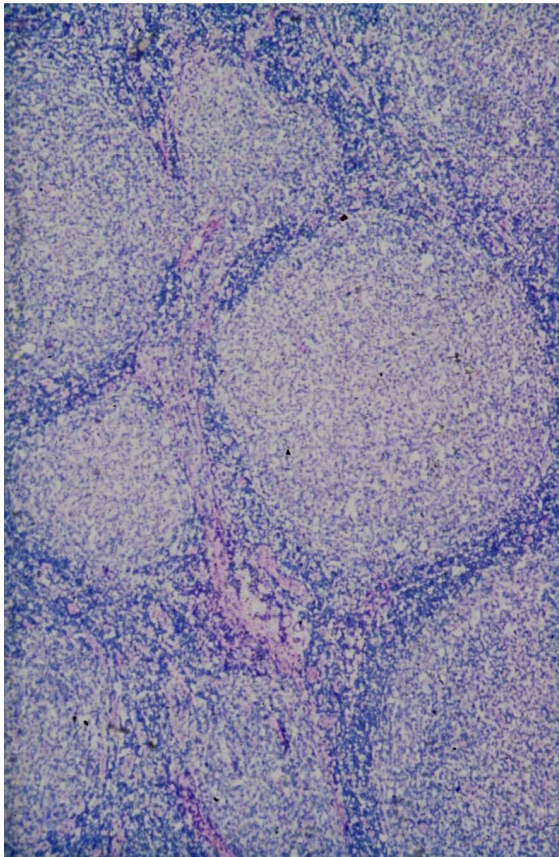
- **Chemotherapie zeitgerecht durchführen (agressiv) oder**
- **1-2 Monate verschieben (indolent)**

Unter laufender Therapie wird in Abwägung der individuellen Situation (s. Tabelle) und mit dem obersten Ziel der Kontrolle der Krebserkrankung folgendes Vorgehen empfohlen:

- a) ein Patient ohne Erkältungssymptome und mit einem niedrigen Risiko für SARS-CoV-2 Infektion sollte jede Therapie ohne Verzögerung bekommen, vorsichtshalber Isolation
- b) ein Patient ohne Erkältungssymptome und mit einem hohen Risiko für SARS-CoV-2 Infektion sollte die längste klinisch vertretbare Zeit (in akuten onkologischen Fällen 4 Tage anstreben, in kontrollierten onkologischen Fällen 14 Tage) in Quarantäne sein und anschließend jede notwendige Therapie bekommen
- c) ein Patient mit klinisch relevanten Erkältungssymptomen jeder Art sollte **möglichst** keine Chemotherapie bekommen bis er wieder infektfrei ist.

# Folikuläres Lymphom

## Klinisches Bild

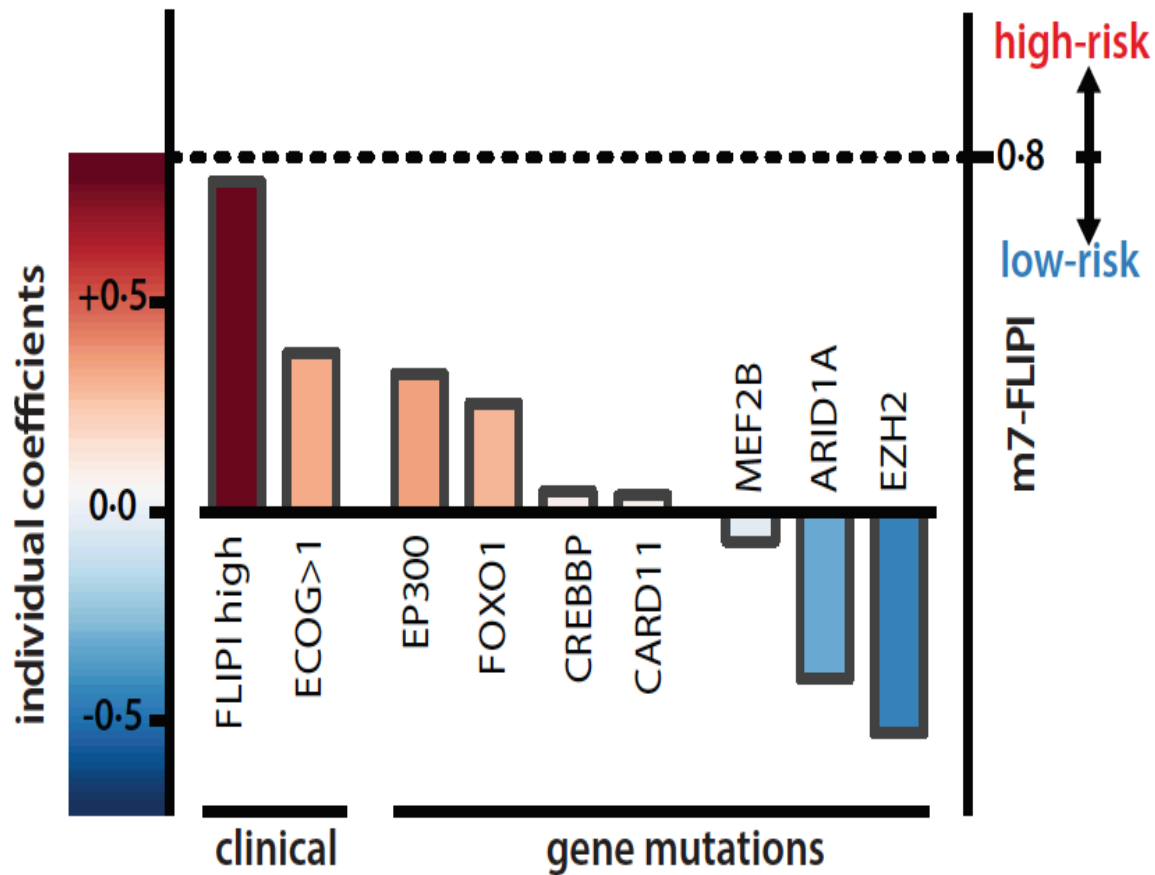


- **ca. 25% aller Lymphome**
- **mittleres Alter 60-65 Jahre**
- **ca. 85% Stadium III/IV**
- **schleichender Verlauf**  
**(mittleres Überleben 15-20 Jahre)**
- **auch im Rückfall empfindlich auf**  
**Chemotherapie**



# Folikuläres Lymphom

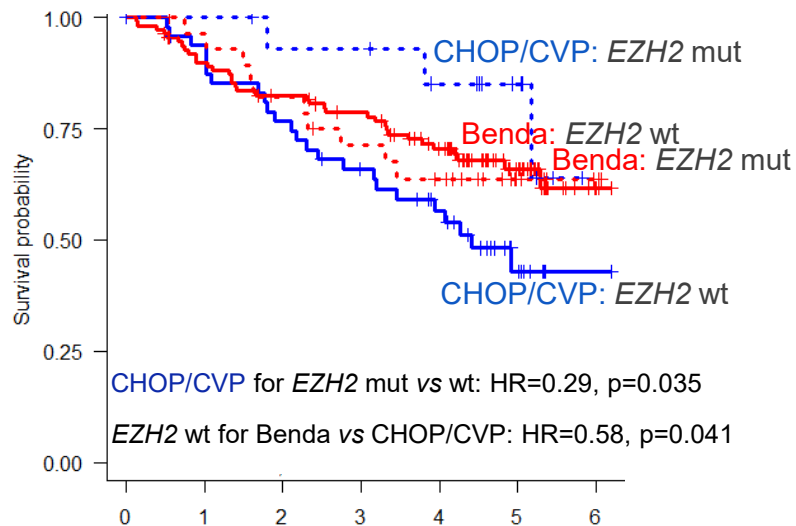
## m7FLIPI Risiko Score



# Folikuläres Lymphom

## Risikoparameter EZH2

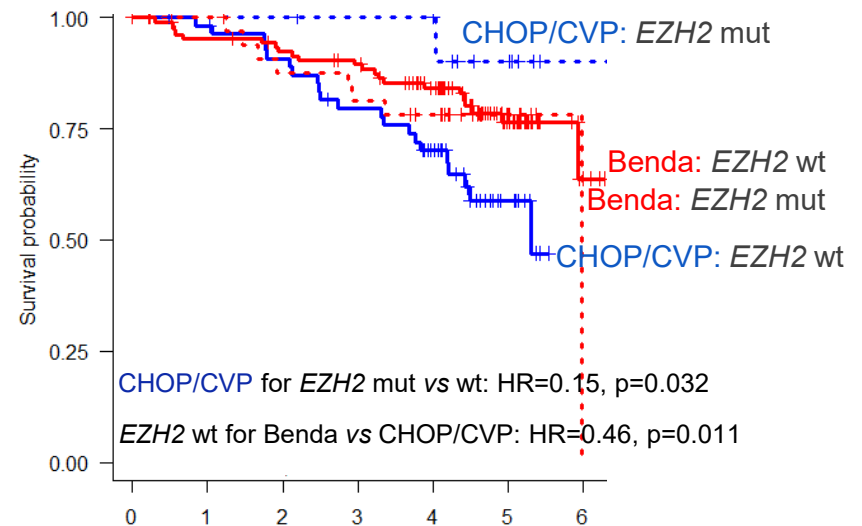
Rituximab (R) arm:



Progression-free survival in years

CHOP/CVP, EZH2 wt	49	44	36	29	22	8	1
CHOP/CVP, EZH2 mut	15	15	13	13	10	6	0
Bendamustine, EZH2 wt	111	97	87	80	63	29	2
Bendamustine, EZH2 mut	29	27	23	19	16	6	2

Obinutuzumab (G) arm:

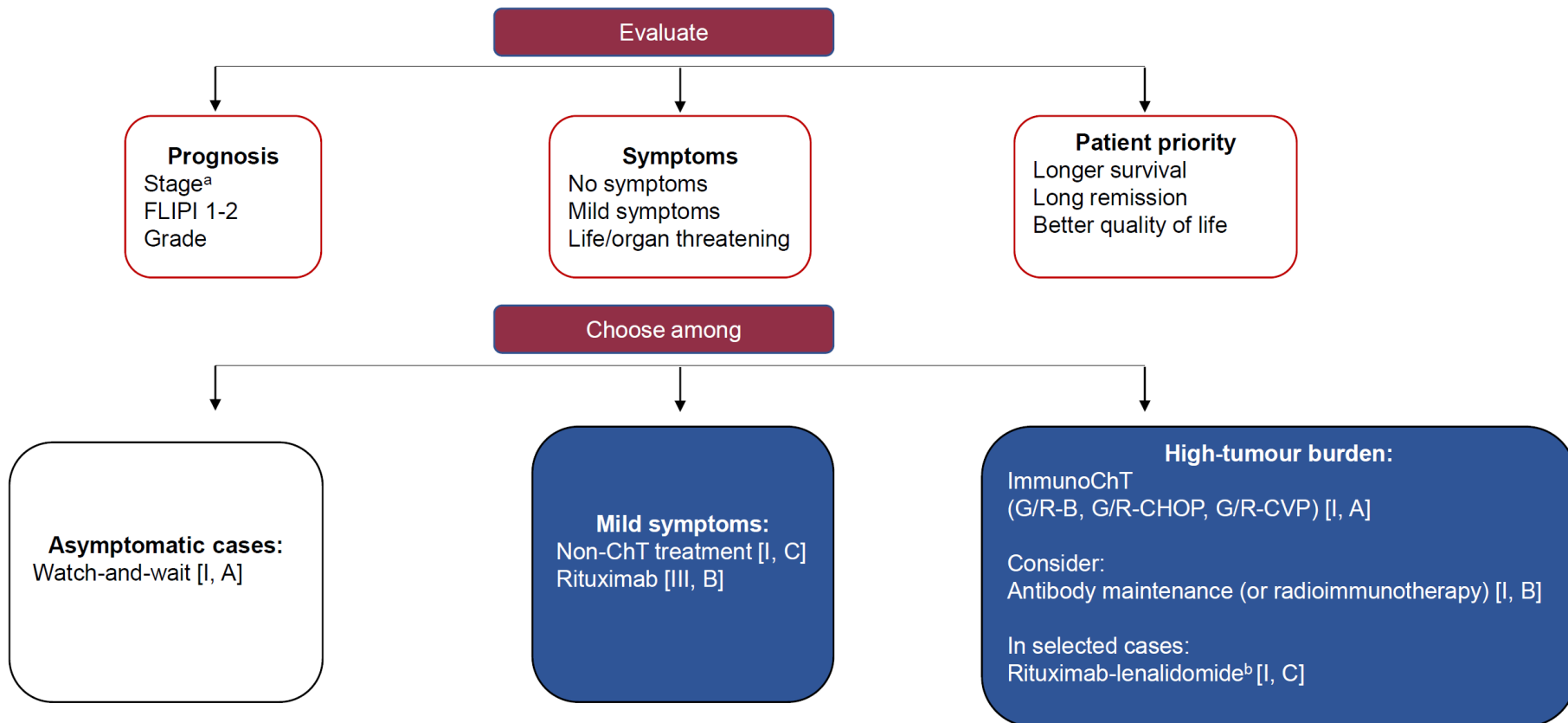


Progression-free survival in years

CHOP/CVP, EZH2 wt	56	54	49	42	31	10	0
CHOP/CVP, EZH2 mut	15	14	14	13	13	6	1
Bendamustine, EZH2 wt	109	100	95	90	74	33	3
Bendamustine, EZH2 mut	34	33	28	26	23	6	0

# Therapie-Richtlinien beim FL (Erstlinie)

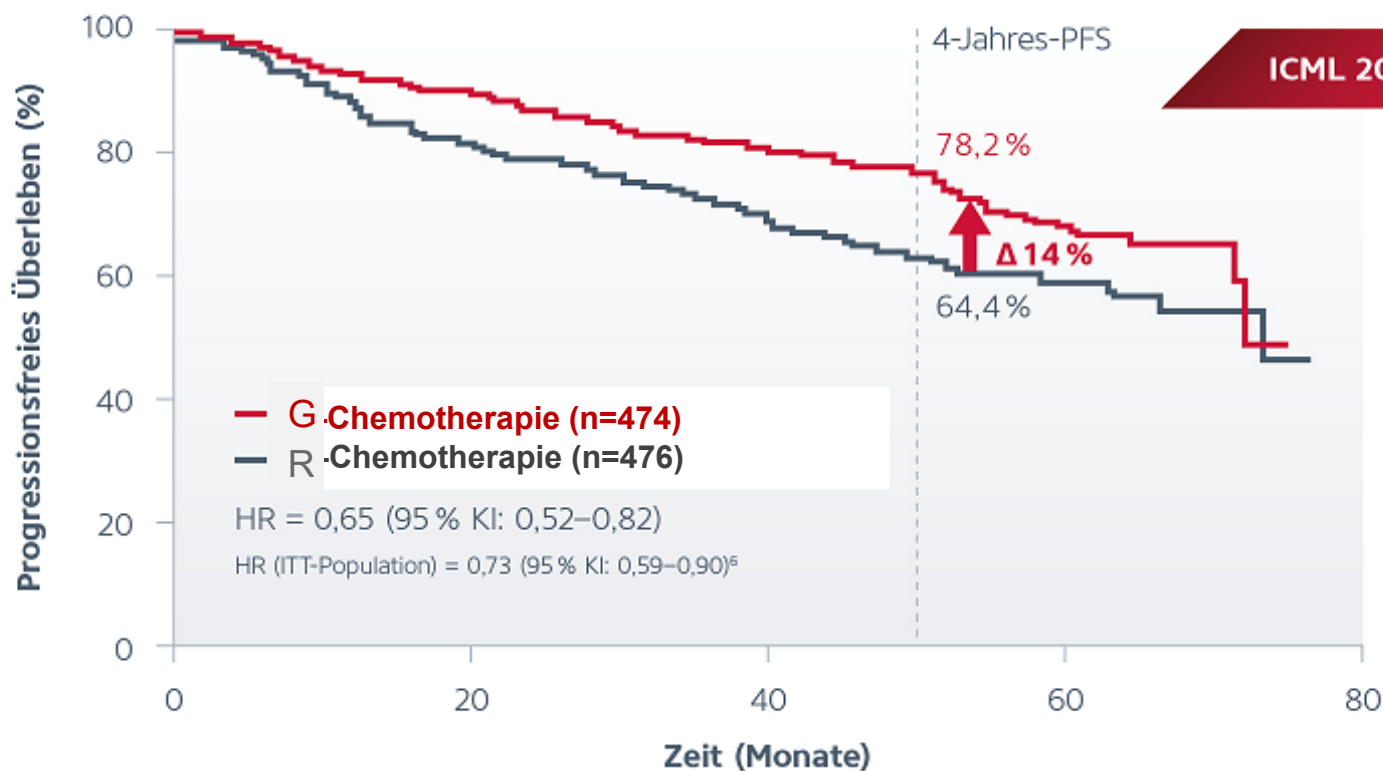
## Therapiealgorithmus



# Gallium: G-Chemo vs R-Chemo

## Progressions-freies Überleben (FLIPI 2-5)

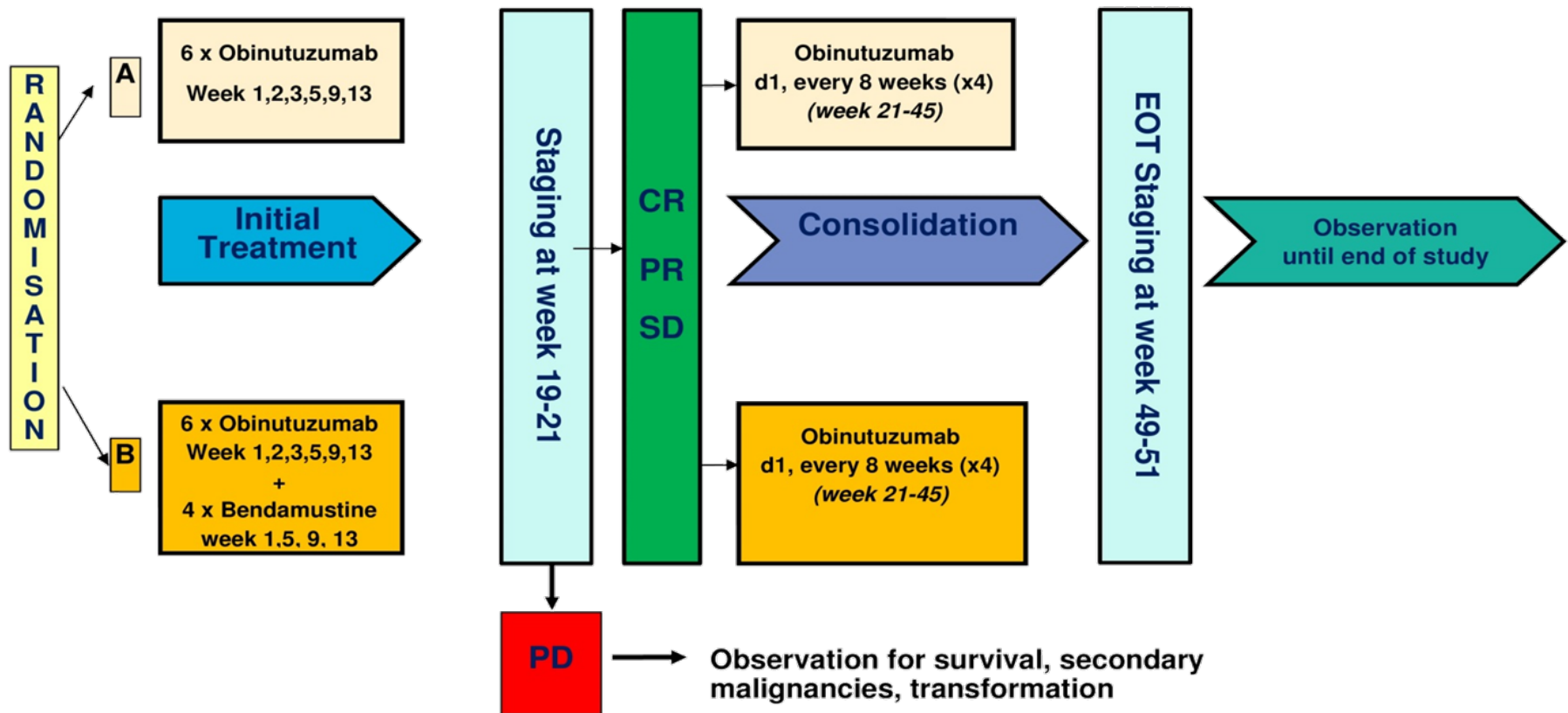
Medianes Follow-up: 57,3 Monate



474	399	337	96	0
476	362	292	97	0

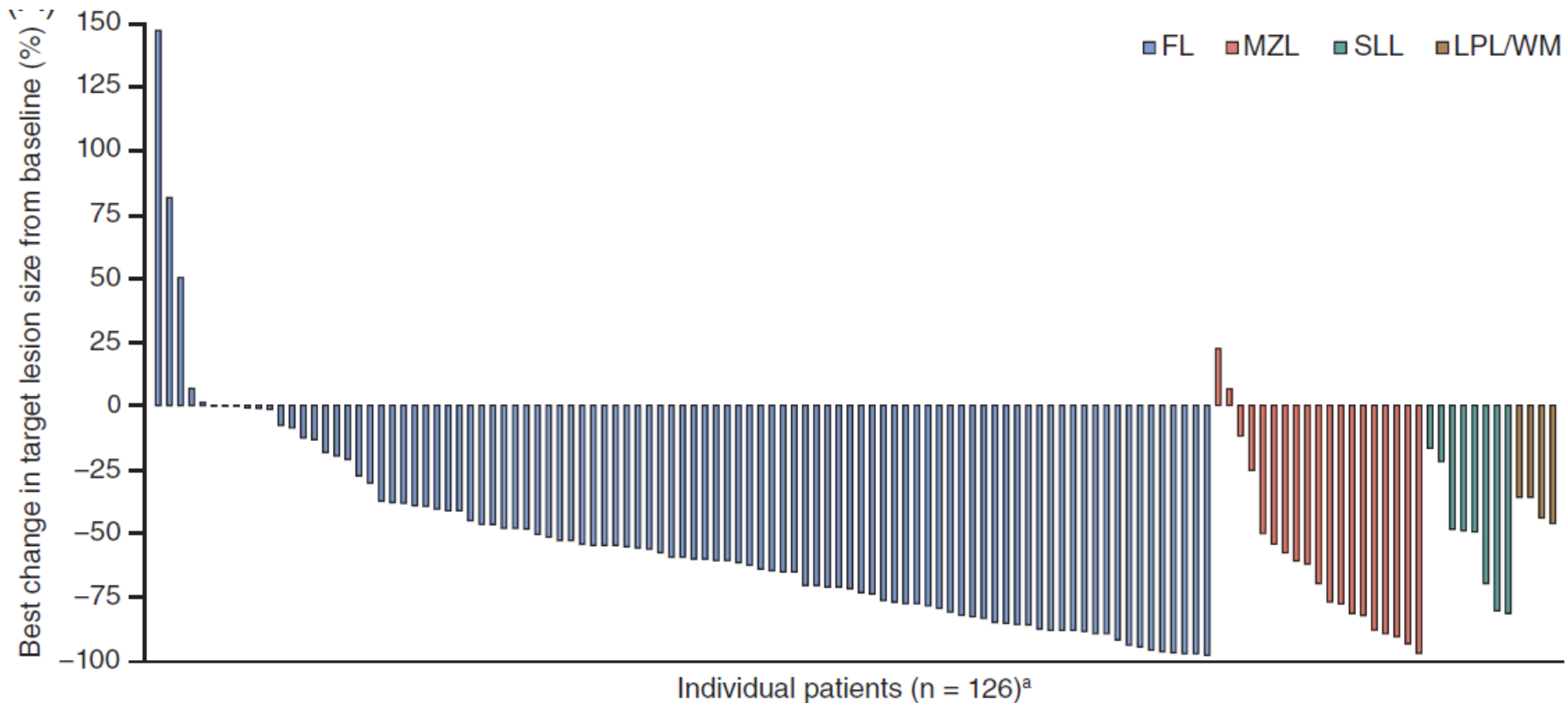
# GaBe: G +/- Chemo)

## Studiendesign (Phase II)



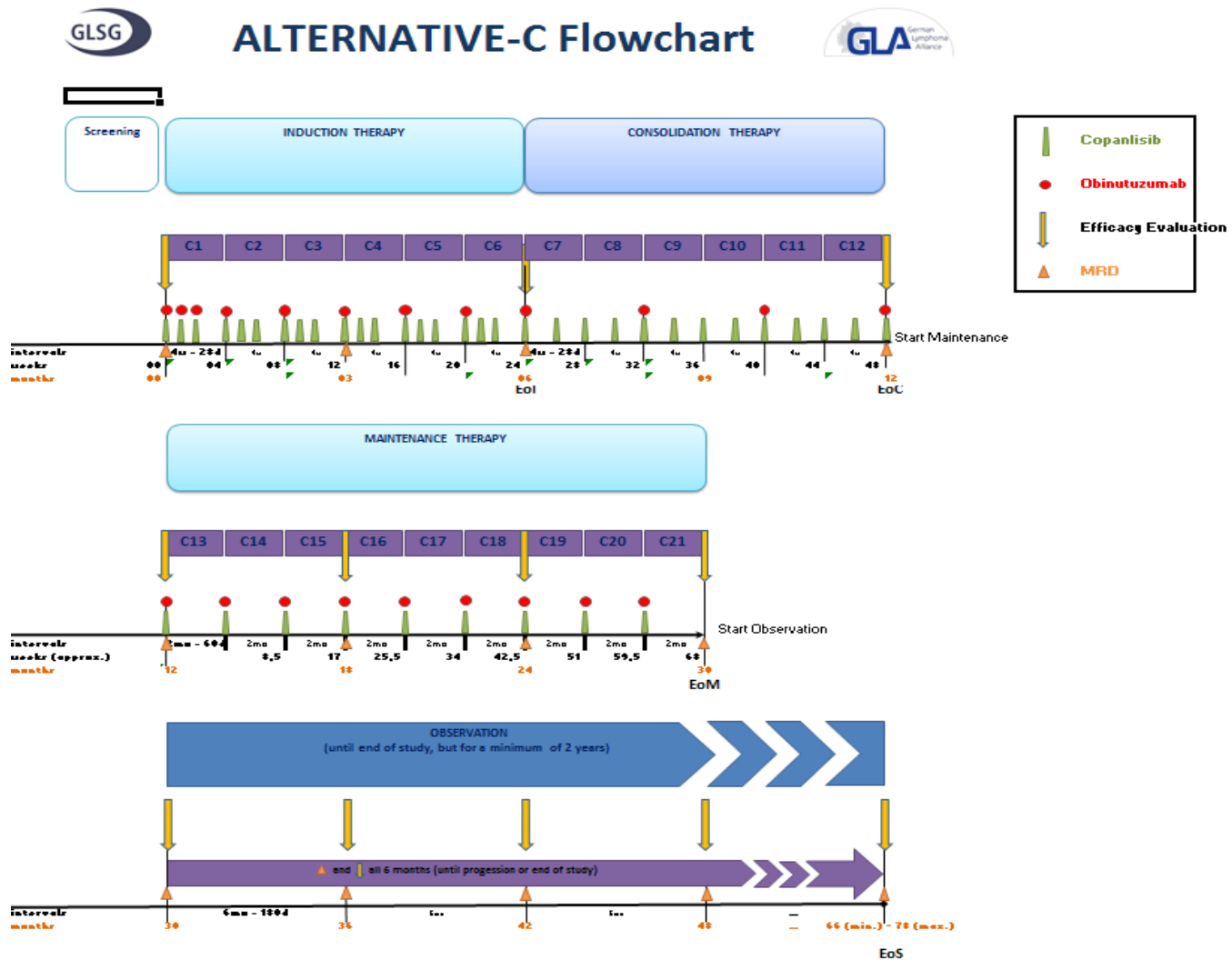
# Rezidiertes FL: Copanlisib

## Ansprechrate



# Alternative C

## Studiendesign (Phase II)



# Follicular lymphoma GLA Studies 2020

## **Alternative 1:**

G-Ibru



G-Ibru  
maintenance

## **Alternative 2:**

G-Copanlisib



G-Copanlisib  
maintenance

## **GaBe:**

G +/- Bendamustine



G maintenance

## **Relapse**

## **FLAZ:**

ASCT vs. RIT

## **BeRT:**

R-BendaTemsirrolimus

## **ReBeL:**

R2 +/- Benda



R-maintenance



# Folikuläres Lymphom

## Corvid-19: Empfehlungen der Med. Klinik III

Eine Verschiebung einer systemischen Chemotherapie sollte immer individuell vor Beginn des entsprechenden Therapieabschnitts (Induktion, Konsolidierung, Erhaltung) in Abhängigkeit vom Risikoprofil des Patienten diskutiert werden, zur Orientierung soll obige Tabelle gelten.

### Folikuläres Lymphom:

#### - 1-2 Monate verschieben (indolent)

Unter laufender Therapie wird in Abwägung der individuellen Situation (s. Tabelle) und mit dem obersten Ziel der Kontrolle der Krebserkrankung folgendes Vorgehen empfohlen:

- a) ein Patient ohne Erkältungssymptome und mit einem niedrigen Risiko für SARS-CoV-2 Infektion sollte jede Therapie ohne Verzögerung bekommen, vorsichtshalber Isolation
- b) ein Patient ohne Erkältungssymptome und mit einem hohen Risiko für SARS-CoV-2 Infektion sollte die längste klinisch vertretbare Zeit (in akuten onkologischen Fällen 4 Tage anstreben, in kontrollierten onkologischen Fällen 14 Tage) in Quarantäne sein und anschließend jede notwendige Therapie bekommen
- c) ein Patient mit klinisch relevanten Erkältungssymptomen jeder Art sollte **möglichst** keine Chemotherapie bekommen bis er wieder infektfrei ist.

# Acknowledgements

