

Neue molekulare Risikofaktoren

Dr. Moritz Fürstenau, Uniklinik Köln

Etablierte Risikofaktoren

Kontext Chemo(immun)therapie

Molekulare Risikofaktoren

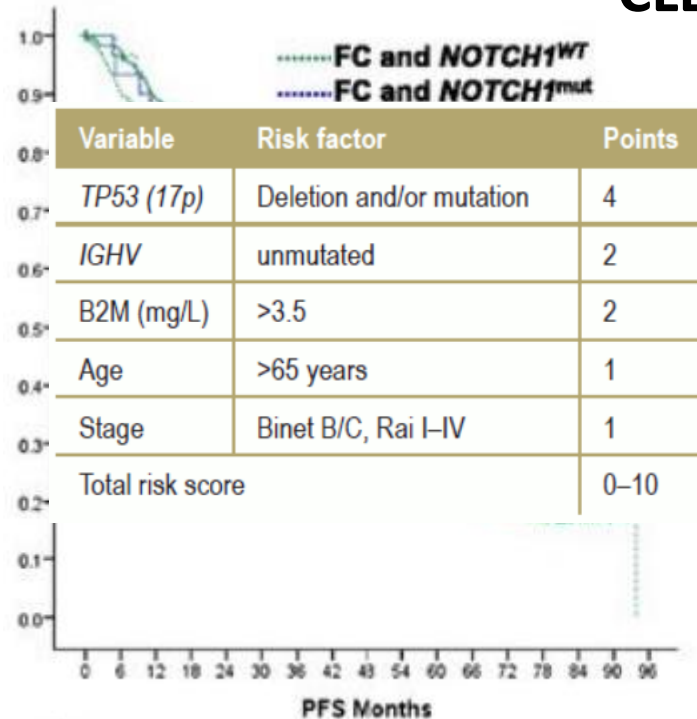
IGHV-Status

TP53-Status

Komplexer Karyotyp

Sonst. Aberrationen (del11q)

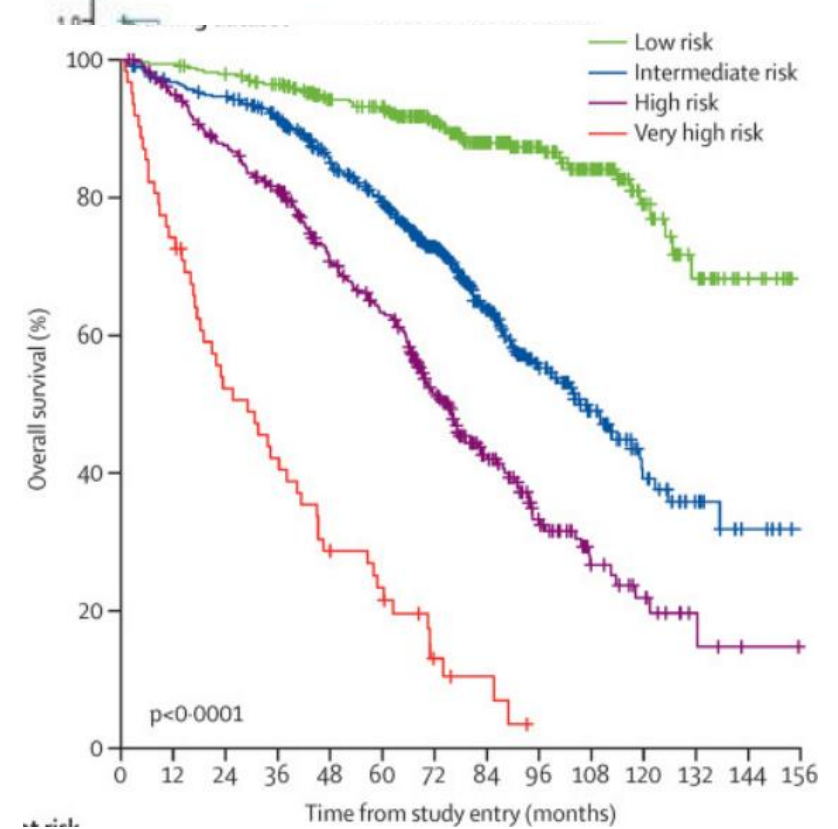
Weitere Gen-Mutationen



Stilgenbauer S et al. Blood 2014

Döhner H et al. NEJM 2000

CLL-IPI



The International CLL-IPI working group, Lancet Oncol 2016

Fragen

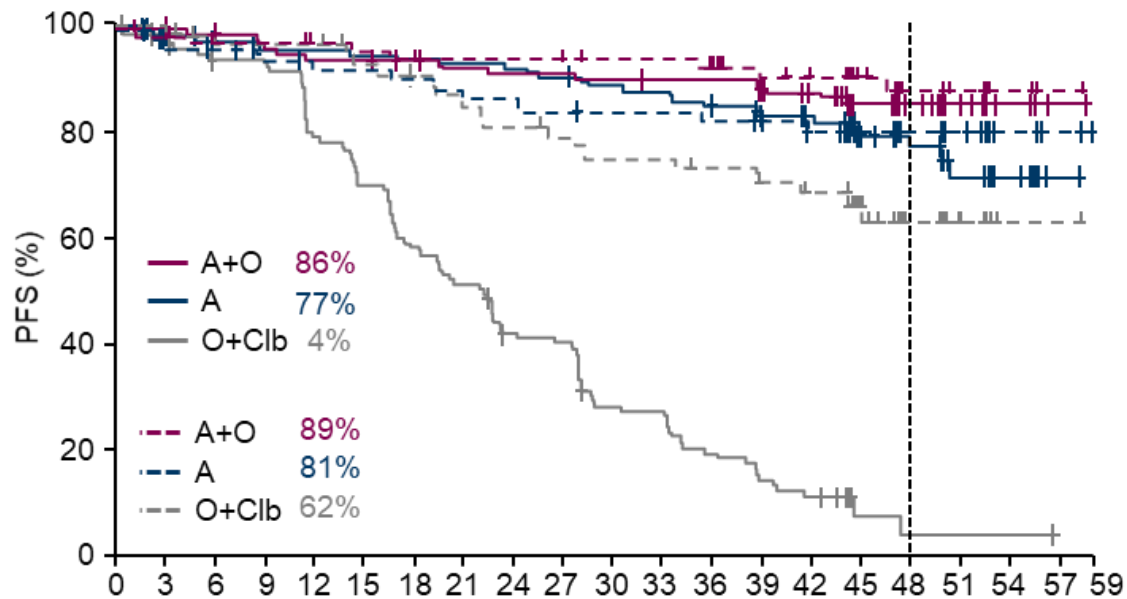
im Kontext neuer Therapien

1. Gelten die etablierten Risikofaktoren weiterhin?
2. Sollte man den CLL-IPI auch aktuell noch anwenden?
3. Gibt es (relevante) neue molekulare Risikofaktoren?

IGHV-Status

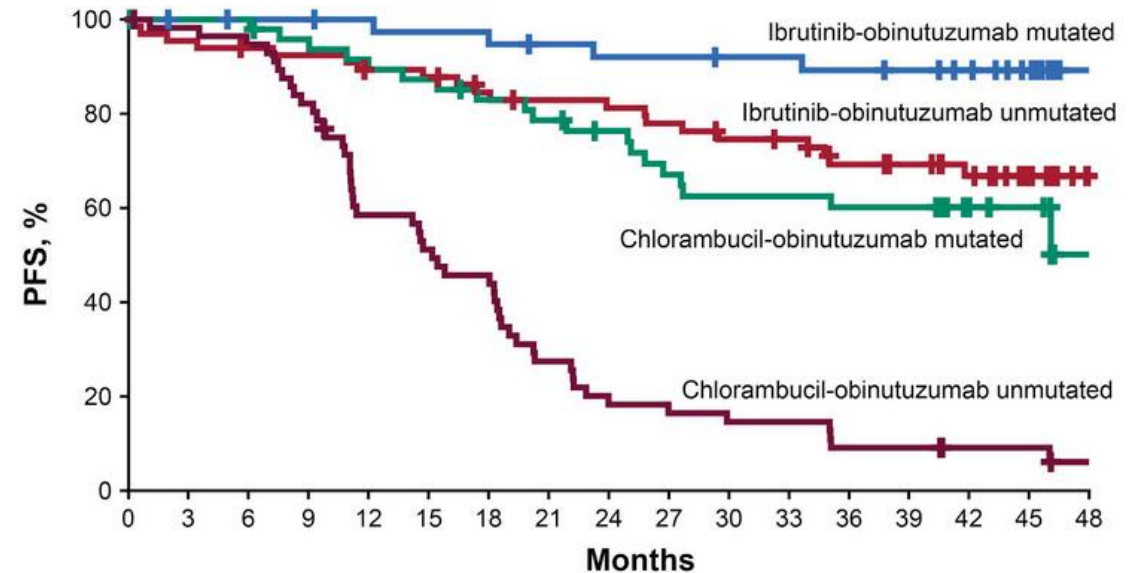
Bedeutung im Kontext von BTK-Inhibitoren

PFS nach IGHV-Status, ELEVATE-TN



Sharman J et al. EHA 2021

PFS nach IGHV-Status, iLLUMINATE



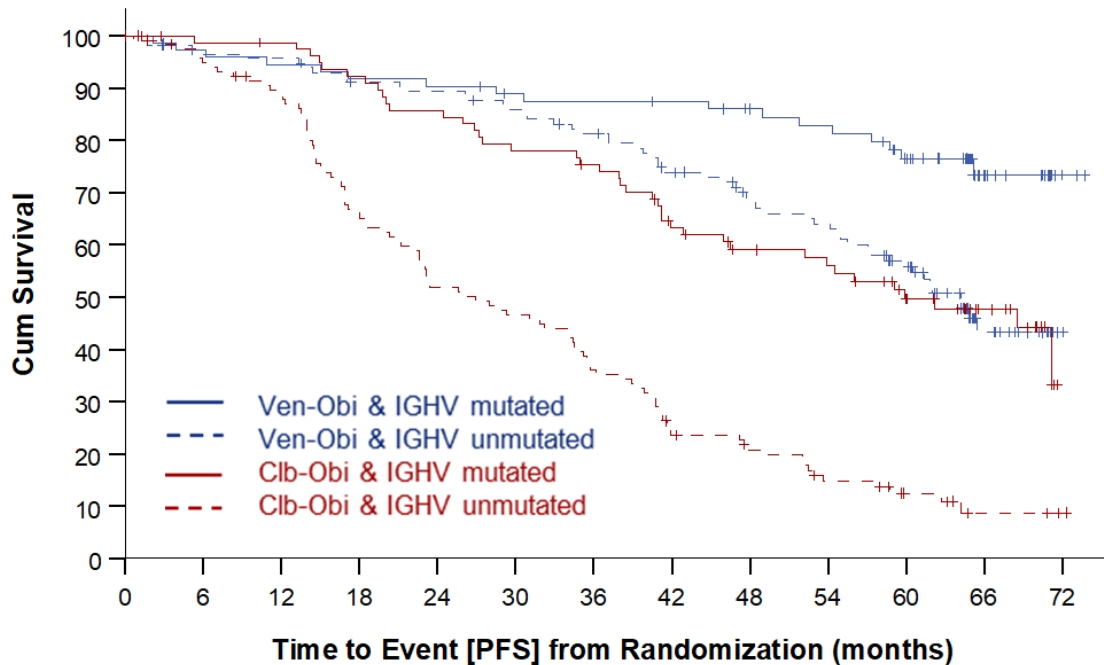
Moreno C et al. Haematologica 2022

→ Die meisten BTKi-Studien zeigen keinen signifikanten PFS-Unterschied zwischen Patienten mit mutiertem und unmutiertem IGHV

IGHV-Status

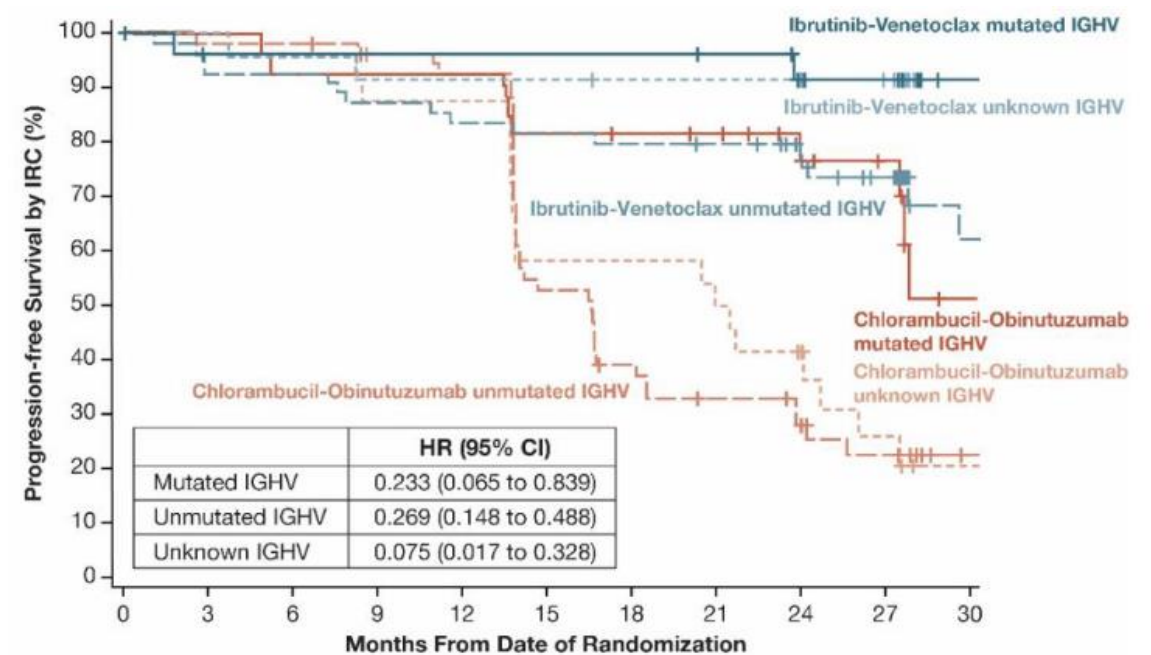
Bedeutung im Kontext von Venetoclax

PFS nach IGHV-Status, CLL14-Studie



Al-Sawaf O et al. EHA 2022

PFS nach IGHV-Status, GLOW



Kater A et al. NEJM Evidence 2022

→ Im Kontext zeitlich begrenzter Venetoclax-basierter Therapien ist ein **unmutierter IGHV** weiterhin mit einem **kürzeren PFS** assoziiert

Fragen

im Kontext neuer Therapien

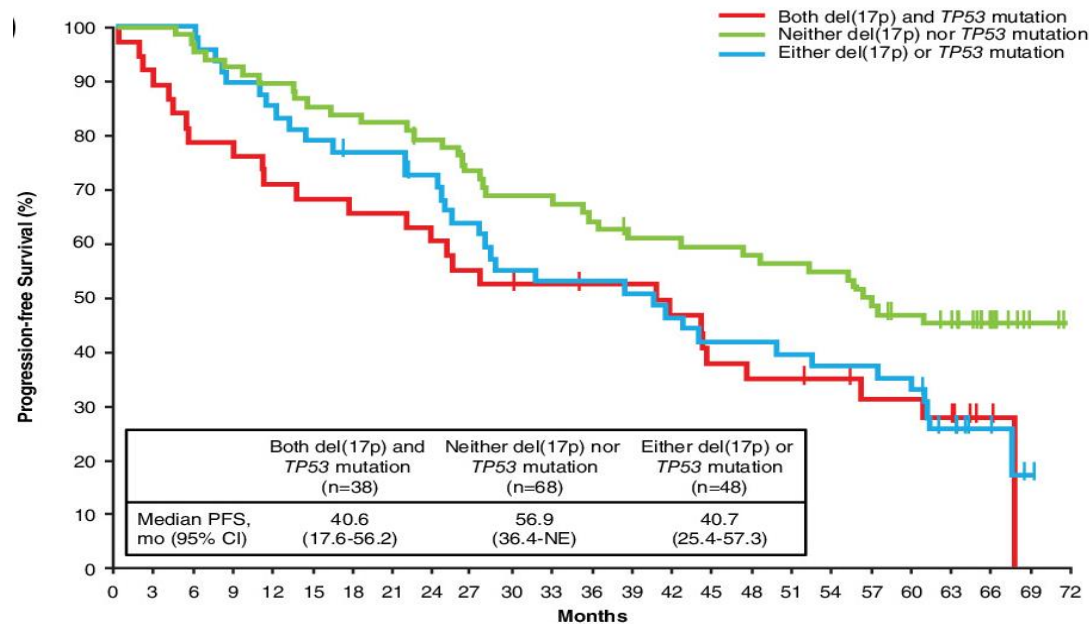
1. Gelten die etablierten Risikofaktoren weiterhin?

	BTK-Inhibitoren	Venetoclax + X
IGHV-Status	nein (allenfalls minimal)	ja

TP53-Status

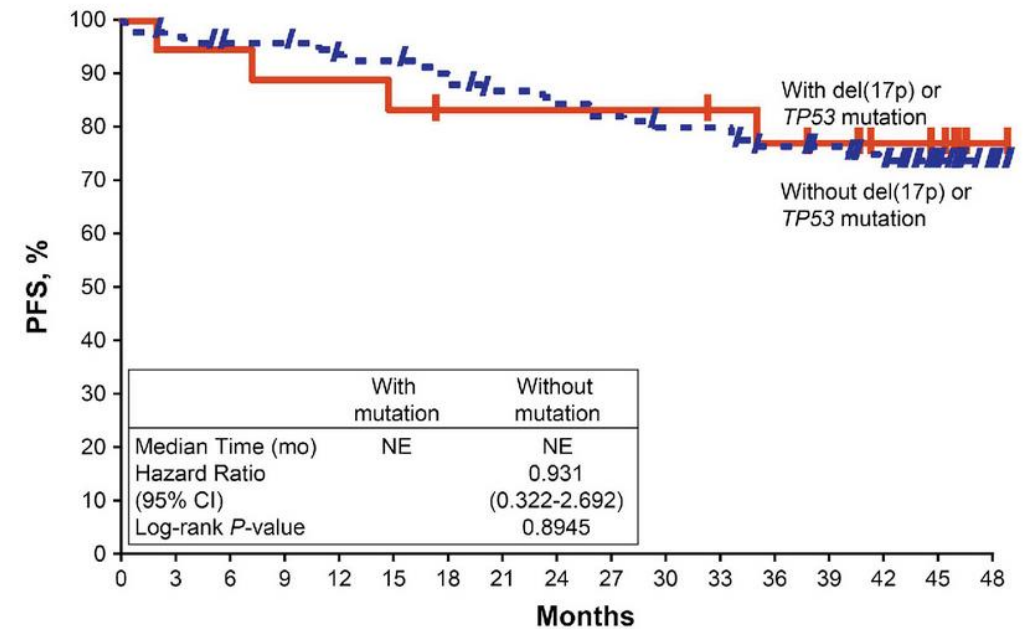
Bedeutung im Kontext von BTK-Inhibitoren

PFS nach TP53-Status, RESONATE (R/R)



Munir T et al. Am J Hematol 2019

PFS nach TP53-Status, iLLUMINATE (1L)



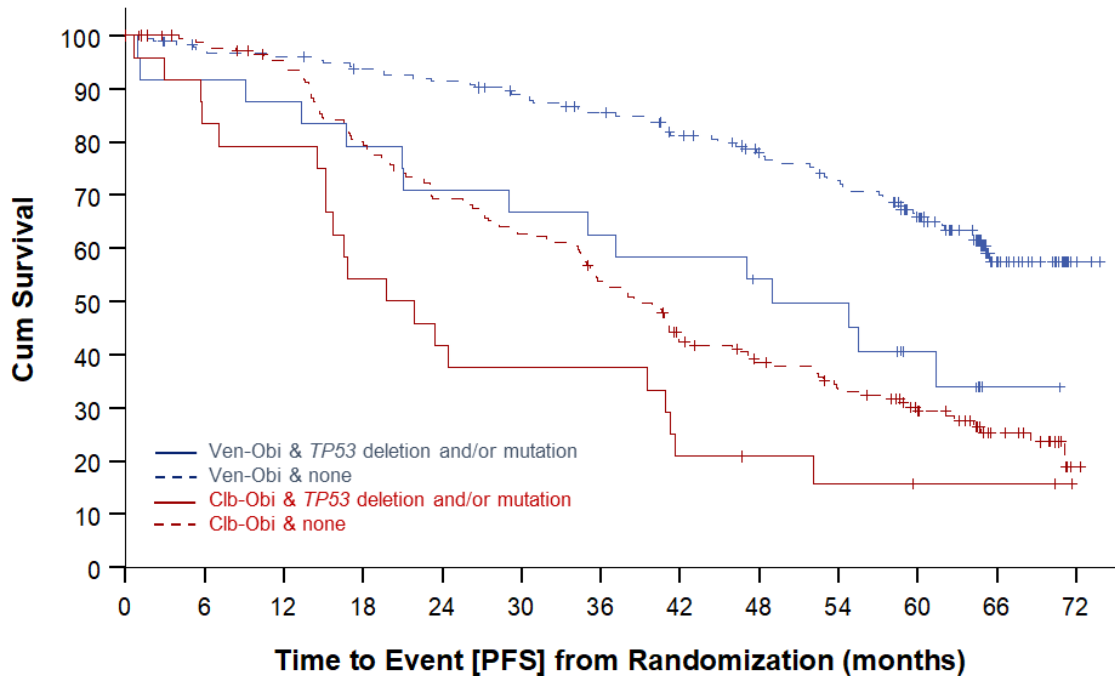
Moreno C et al. Haematologica 2022

→ Inkonklusive Daten, TP53 scheint kein/kaum Einfluss in der Erstlinienbehandlung zu haben, jedoch im Rezidiv-Setting mit signifikant kürzerem PFS assoziiert

TP53-Status

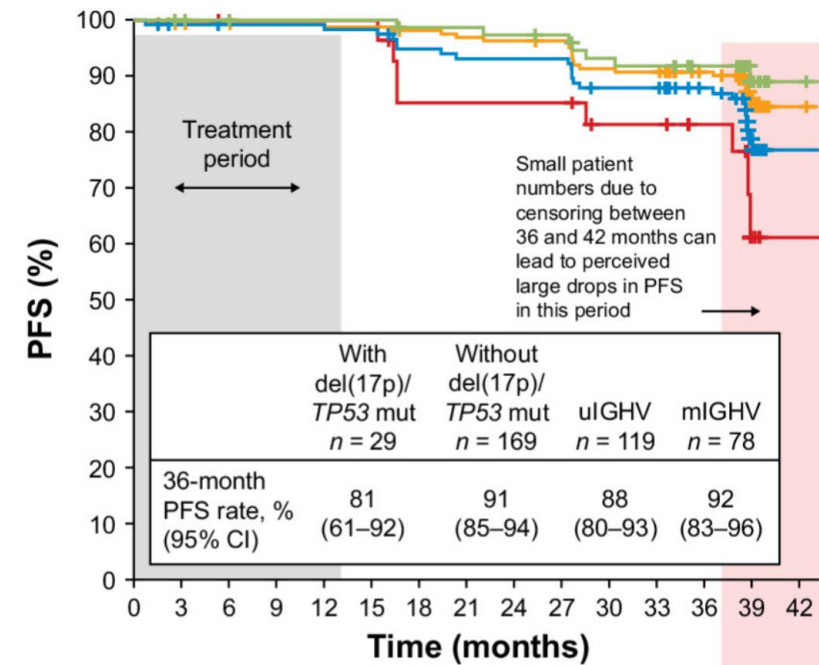
Bedeutung im Kontext von Venetoclax

PFS nach TP53-Status, CLL14-Studie



Al-Sawaf O et al. EHA 2022

PFS nach TP53-Status, CAPTIVATE



Allan J et al. Clin Cancer Res 2023

- TP53-Mut/Del in Ven-Obi: unabhängiger prognostischer Faktor für kürzeres PFS
- TP53-Mut/Del in I+V: noch unklar

Fragen

im Kontext neuer Therapien

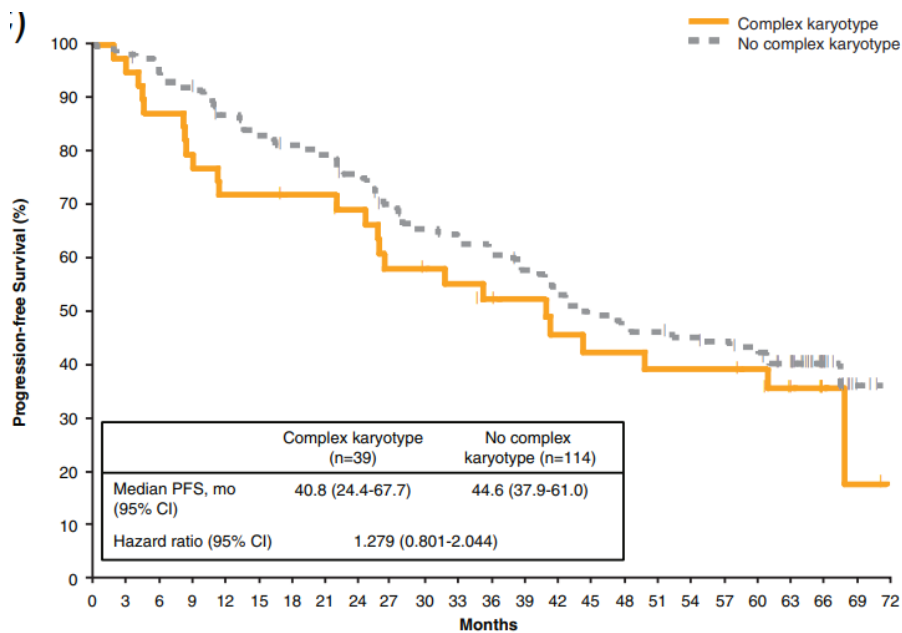
1. Gelten die etablierten Risikofaktoren weiterhin?

	BTK-Inhibitoren	Venetoclax + X
IGHV-Status	nein (allenfalls minimal)	ja
TP53-Status	eher nein (1L)/ ja (Rezidiv)	ja (Ven-Obi)/ eher ja (I+V)

Komplexe Karyotypen

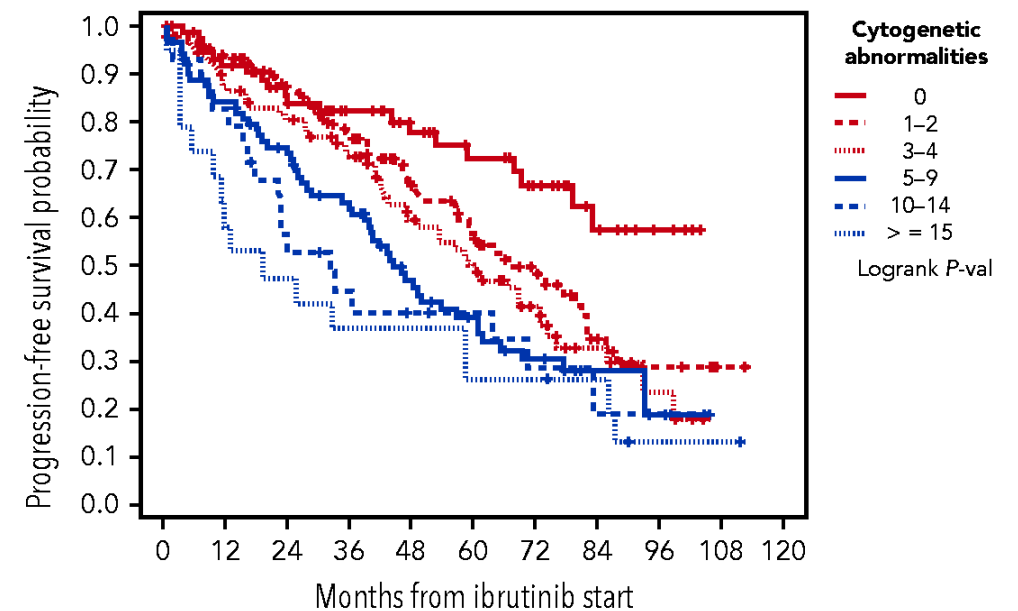
Bedeutung im Kontext von BTK-Inhibitoren

PFS nach CKT-Status, RESONATE (R/R)



Munir T et al. Am J Hematol 2019

PFS nach Anzahl an Aberrationen



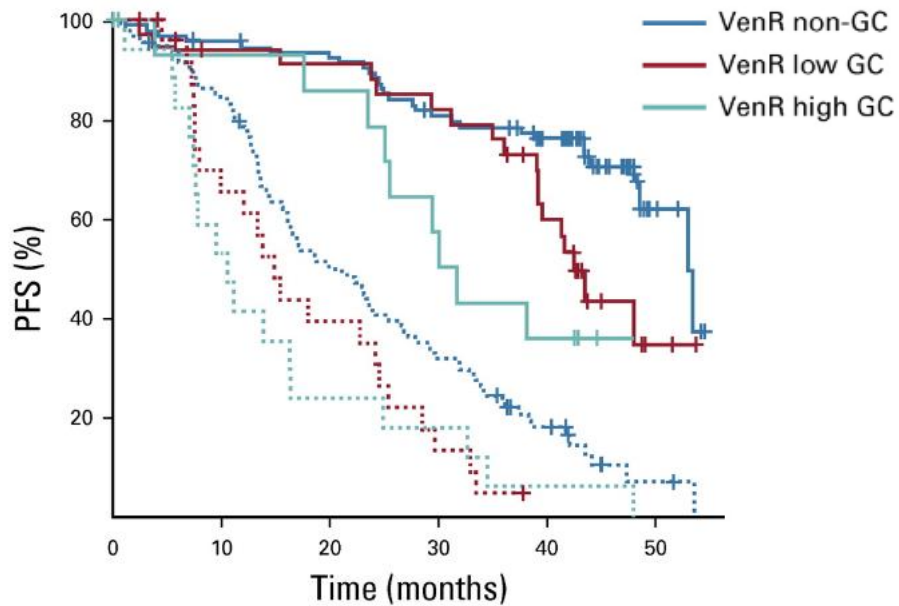
Kittai A et al. Blood 2021

→ Unterschiedliche Daten, in größeren Datensätzen zeigt sich jedoch ein Einfluss der Anzahl an zytogenetischen Aberrationen auf PFS/OS.

Komplexe Karyotypen

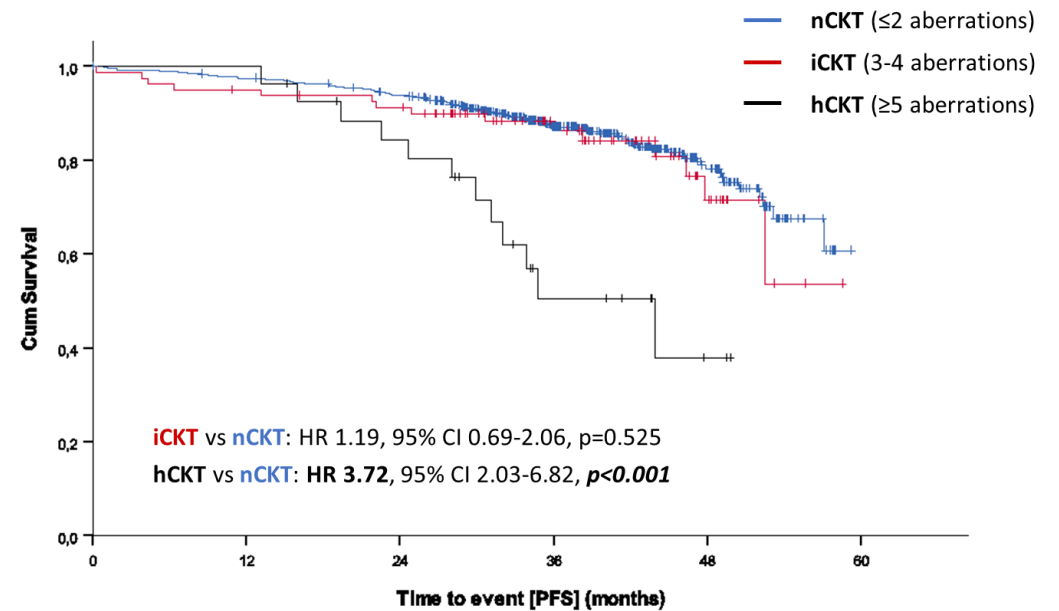
Bedeutung im Kontext von Venetoclax

PFS nach genom. Komplexität, MURANO (R/R)



Kater A et al. JCO 2020

PFS nach CKT-Status, CLL13 (gepoolte Ven-Arme)



Fürstenau M et al. Blood 2023

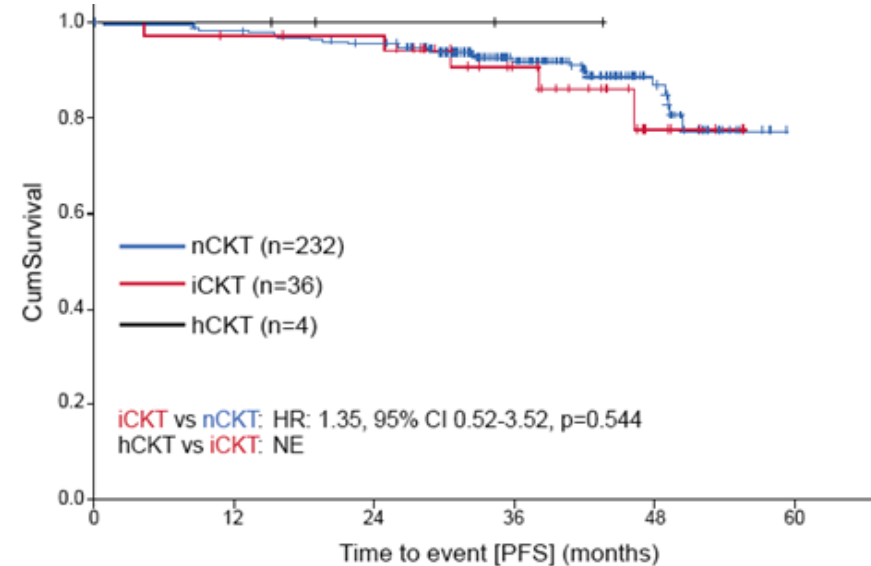
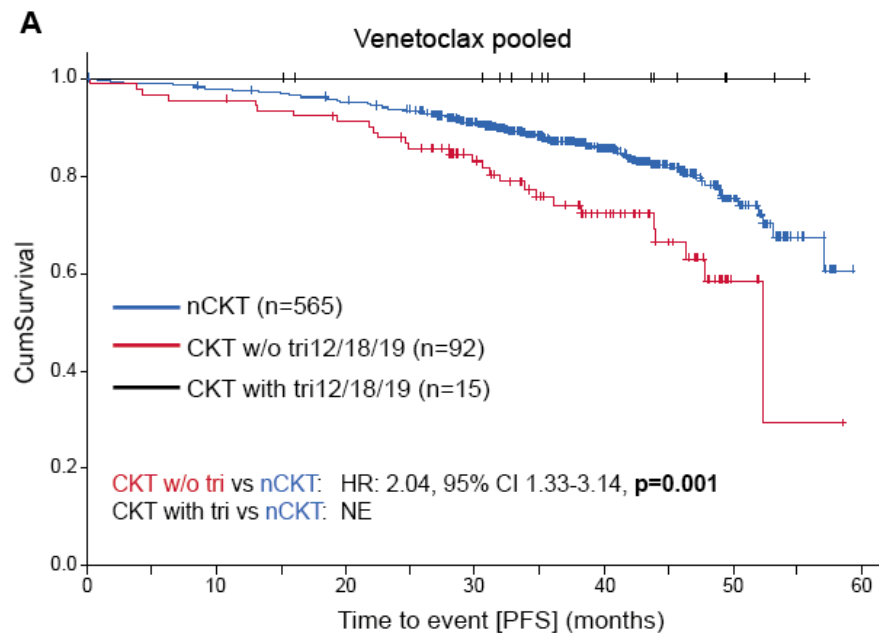
→ Hochkomplexe Karyotypen sind im Kontext von Venetoclax-basierten Therapien mit kürzerem PFS assoziiert.

Exkurs Komplexe Karyotypen

Gibt es „gute“ CKT?

Patienten mit CKT +12 und +18/+19

Patienten mit CKT und mutiertem IGHV



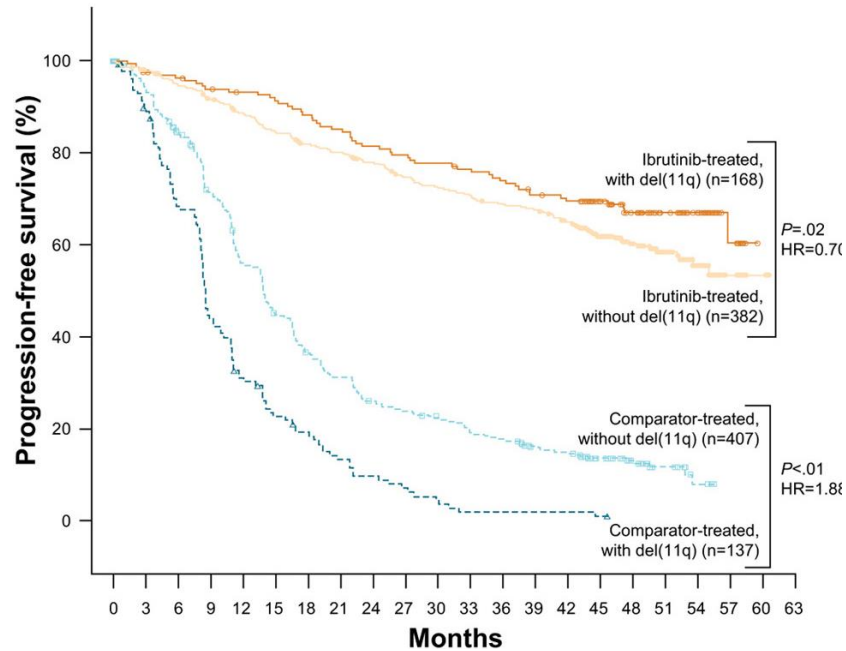
Fürstenau M et al. Blood 2023

- Es gibt komplexe Karyotypen, die mit besonders gutem Ansprechen assoziiert sind
- Bei Patienten mit mutiertem IGHV zeigt der CKT keinen negativen Einfluss

Deletion 11q

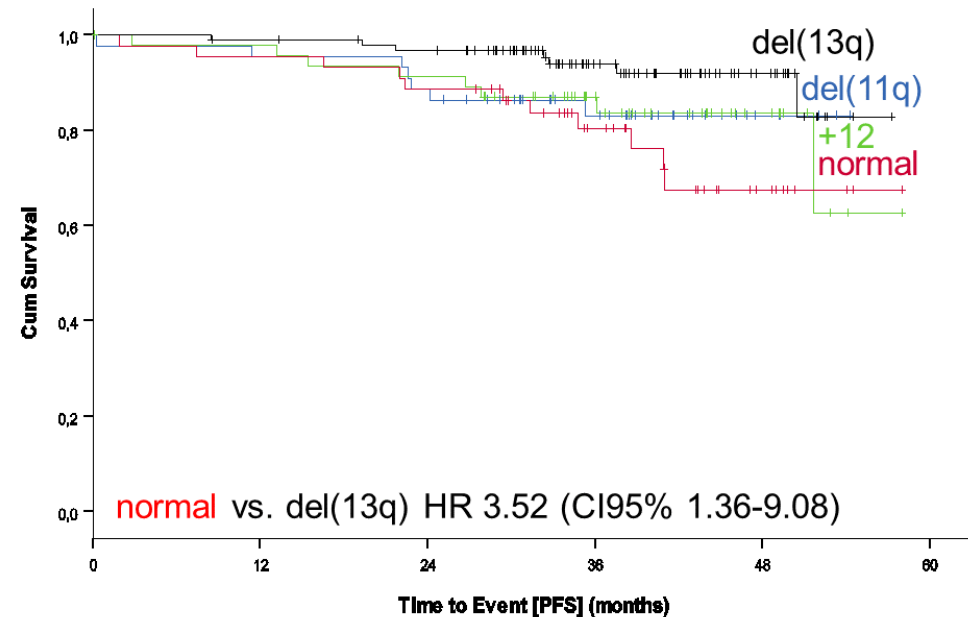
Im Kontext neuer Therapien

PFS nach Vorliegen einer Del(11q), Ibrutinib



Kipps T et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2019

PFS nach Vorliegen einer Del(11q), Ven-Obi



Tausch E et al. ASH 2022

→ Deletion 11q hat unter Ibrutinib einen eher positiven und unter Venetoclax-Kombinationen keinen Einfluss auf PFS

Fragen

im Kontext neuer Therapien

1. Gelten die etablierten Risikofaktoren weiterhin?

	BTK-Inhibitoren	Venetoclax + X
IGHV-Status	nein (allenfalls minimal)	ja
TP53-Status	eher nein (1L)/ ja (Rezidiv)	ja (Ven-Obi)/ eher nein (I+V)
Komplexer Karyotyp	eher ja	ja, ggf. nur ≥ 5 Aberrationen
Deletion 11q	nein	nein

Fragen

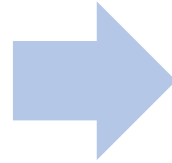
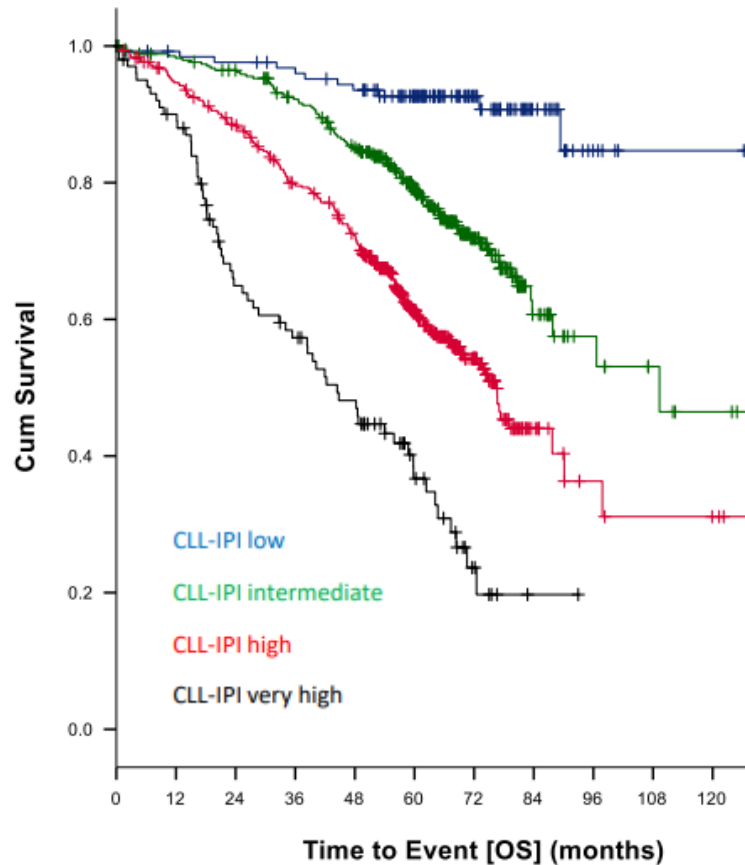
im Kontext neuer Therapien

1. Gelten die etablierten Risikofaktoren weiterhin?
2. Sollte man den CLL-IPI auch aktuell noch anwenden?

CLL-IPI

im Kontext neuer Therapien

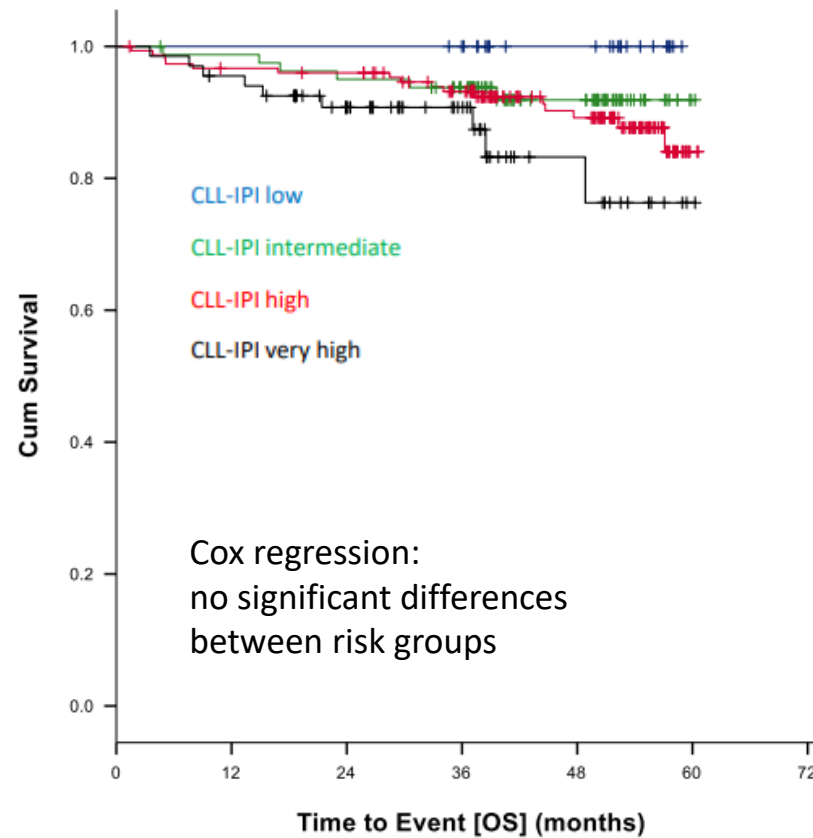
OS, Chemoimmuntherapie



Targeted Kohorte:

- CLL14
- CLL2-GiVe
- CLL2-BIG
- CLL2-BAG
- CLL2-BIO
- CLL2-BCG

OS, Targeted therapies



Targeted therapies
Detaillierte Analyse
pro Risikofaktor:

TP53: n. s.

IGHV: n. s.

β 2-MG: HR 3.37
(95%CI 1.29-8.78)

Alter: HR 3.03
(95%CI 1.16-7.92)

Binet-Stadium: n. s.

Fragen

im Kontext neuer Therapien

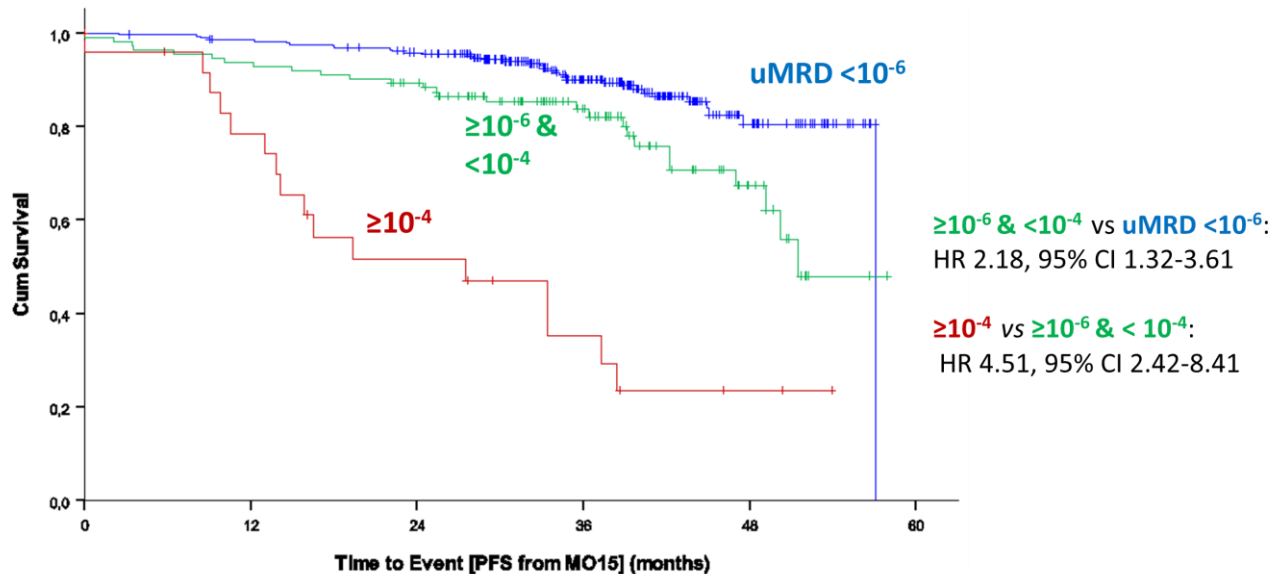
1. Gelten die etablierten Risikofaktoren weiterhin?
2. Sollte man den CLL-IPI auch aktuell noch anwenden?
3. Gibt es (relevante) neue molekulare Risikofaktoren?

MRD

im Kontext zeitlich begrenzter Therapien

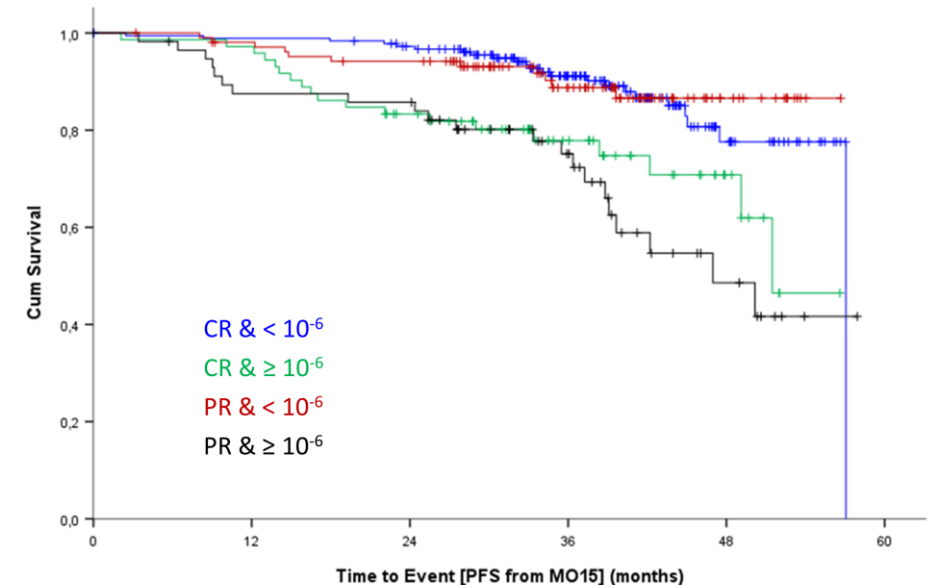
CLL13, PFS nach MO15 MRD level

Gepoolte GV/GIV-Arme



CLL13, PFS nach MRD und Response

Gepoolte GV/GIV-Arme




Fürstenau M et al. *unpublished data*

- MO15 MRD-Level korrelieren gut mit PFS im Kontext von fixed-duration Ven-Obi (+x)
- In diesem Kontext scheint die klinische Response keinen großen Stellenwert zu haben

Ausblick

Neue molekulare Subgruppen

Molecular map of chronic lymphocytic leukemia and its impact on outcome

[Binyamin A. Knisbacher](#), [Ziao Lin](#), [Cynthia K. Hahn](#), [Ferran Nadeu](#), [Martí Duran-Ferrer](#), [Kristen E. Stevenson](#), [Eugen Tausch](#), [Julio Delgado](#), [Alex Barbera-Mourelle](#), [Amaro Taylor-Weiner](#), [Pablo Bousquets-Muñoz](#), [Ander Diaz-Navarro](#), [Andrew Dunford](#), [Shankara Anand](#), [Helene Kretzmer](#), [Jesus Gutierrez-Abril](#), [Sara López-Tamargo](#), [Stacey M. Fernandes](#), [Clare Sun](#), [Mariela Sivina](#), [Laura Z. Rassenti](#), [Christof Schneider](#), [Shuqiang Li](#), [Laxmi Parida](#), ... [Gad Getz](#)  [+ Show authors](#)

[Nature Genetics](#) **54**, 1664–1674 (2022) | [Cite this article](#)

Proteogenomics refines the molecular classification of chronic lymphocytic leukemia

[Sophie A. Herbst](#), [Mattias Vesterlund](#), [Alexander J. Helmboldt](#), [Rozbeh Jafari](#), [Ioannis Siavelis](#), [Matthias Stahl](#), [Eva C. Schitter](#), [Nora Liebers](#), [Berit J. Brinkmann](#), [Felix Czernilofsky](#), [Tobias Roeder](#), [Peter-Martin Bruch](#), [Murat Iskar](#), [Adam Kittai](#), [Ying Huang](#), [Junyan Lu](#), [Sarah Richter](#), [Georgios Mermelekas](#), [Husen Muhammad Umer](#), [Mareike Knoll](#), [Carolin Kolb](#), [Angela Lenze](#), [Xiaofang Cao](#), [Cecilia Österholm](#), ... [Sascha Dietrich](#) 

[+ Show authors](#)

[Nature Communications](#) **13**, Article number: 6226 (2022) | [Cite this article](#)

Whole-genome sequencing of chronic lymphocytic leukemia identifies subgroups with distinct biological and clinical features

[Pauline Robbe](#), [Kate E. Ridout](#), [Dimitrios V. Vavoulis](#), [Helene Dréau](#), [Ben Kinnersley](#), [Nicholas Denny](#), [Daniel Chubb](#), [Niamh Appleby](#), [Anthony Cutts](#), [Alex J. Cornish](#), [Laura Lopez-Pascua](#), [Ruth Clifford](#), [Adam Burns](#), [Basile Stamatopoulos](#), [Maite Cabes](#), [Reem Alsolami](#), [Pavlos Antoniou](#), [Melanie Oates](#), [Doriane Cavalieri](#), [Genomics England Research Consortium](#), [CLL pilot consortium](#), [Jane Gibson](#), [Anika V. Prabhu](#), [Ron Schwessinger](#), ... [Anna Schuh](#)  [+ Show authors](#)

[Nature Genetics](#) **54**, 1675–1689 (2022) | [Cite this article](#)

→ Umfassende Multiomics-Analysen identifizieren neue prognostische Subgruppen

→ Klinische Relevanz/Anwendbarkeit aktuell noch unklar

Fazit

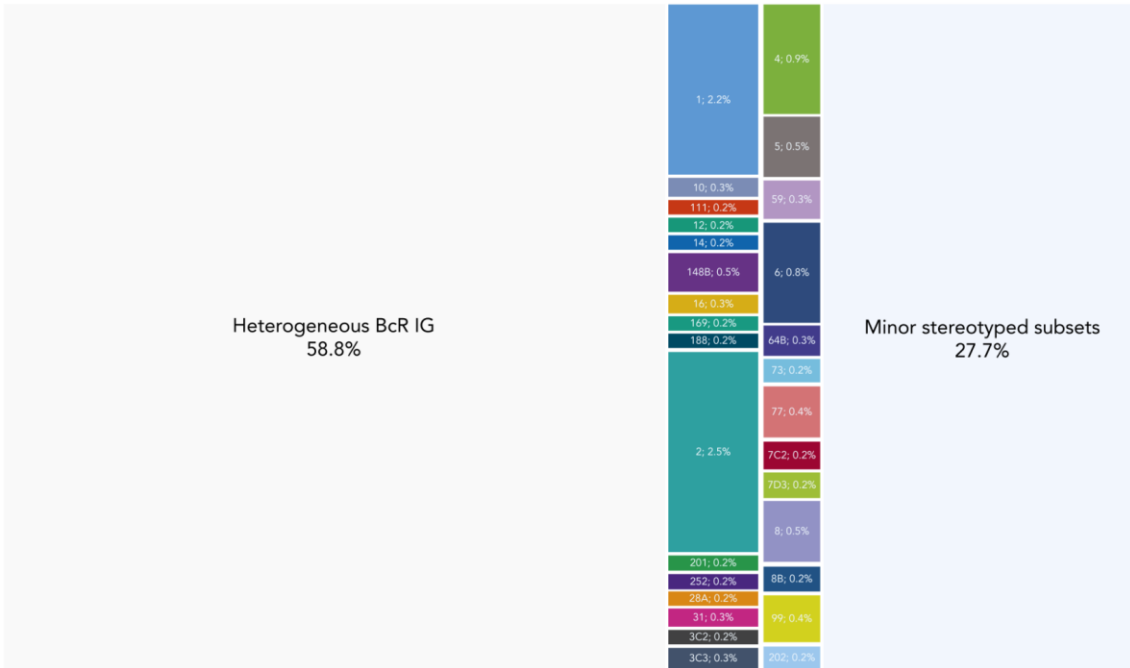
- **IGHV-, TP53- und (h)CKT-Status** sind auch im Kontext **Venetoclax-basierter Kombinationstherapien** relevant
- **Kontinuierliche BTKi-Therapien** scheinen den negativen Einfluss von **unmut. IGHV und mut./del. TP53** weitgehend zu egalisieren
- Neue Risiko-Scores und/oder eine **Überarbeitung des CLL-IPI** scheint notwendig
- Bei zeitlich begrenzten Therapien ist der **MRD-Status** zum Behandlungsende **prognostisch für PFS**

Back-up Slides

Exkurs IGHV-Status

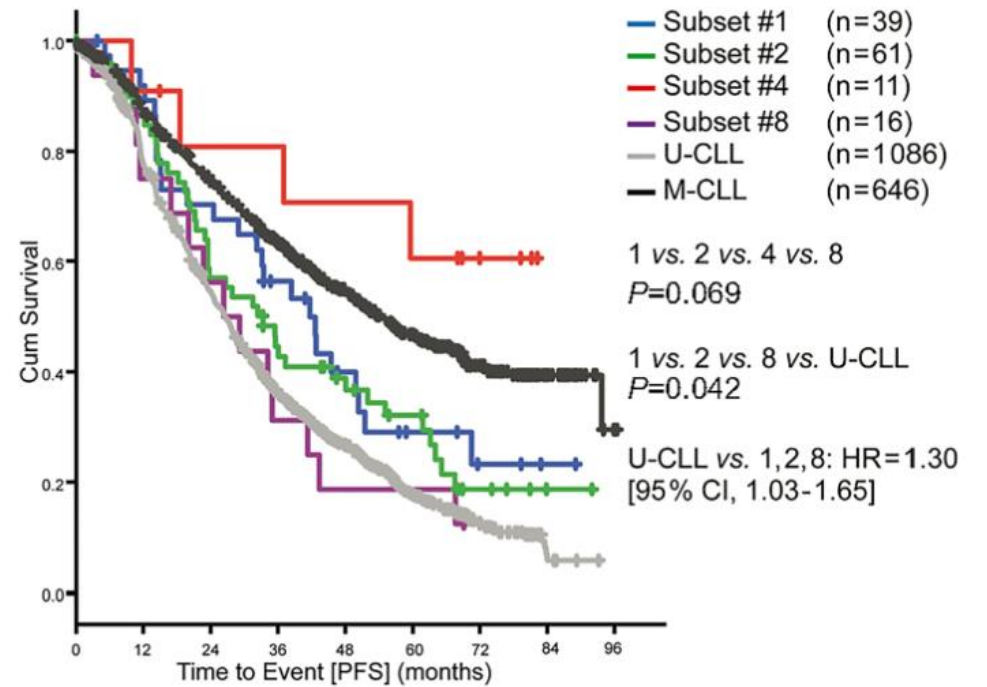
Stereotype B-Zell-Rezeptor IG Subsets

Anteil von CLL-Pat. mit stereotypen BcR IG



Agathangelidis A et al. Blood 2021

PFS nach BcR IG subset

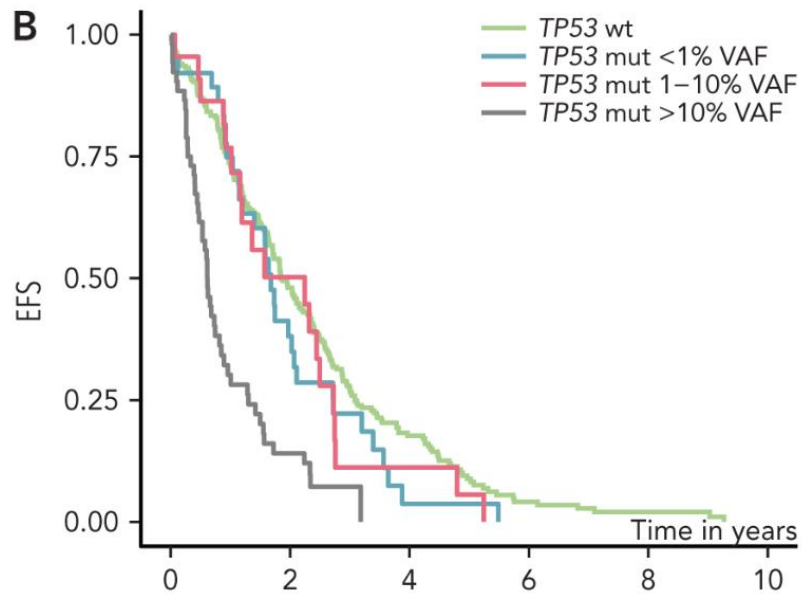


Barankin I et al. J Clin Oncol 2020

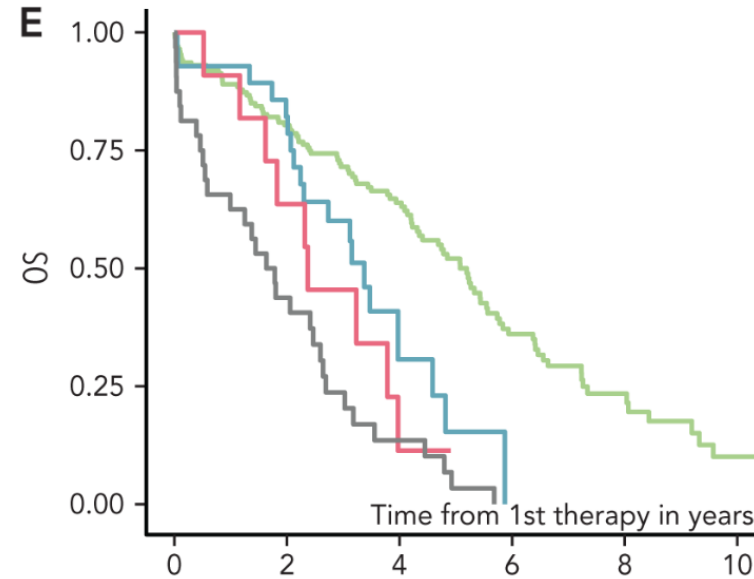
Exkurs *TP53*-Status

Subklonale *TP53*-Mutationen

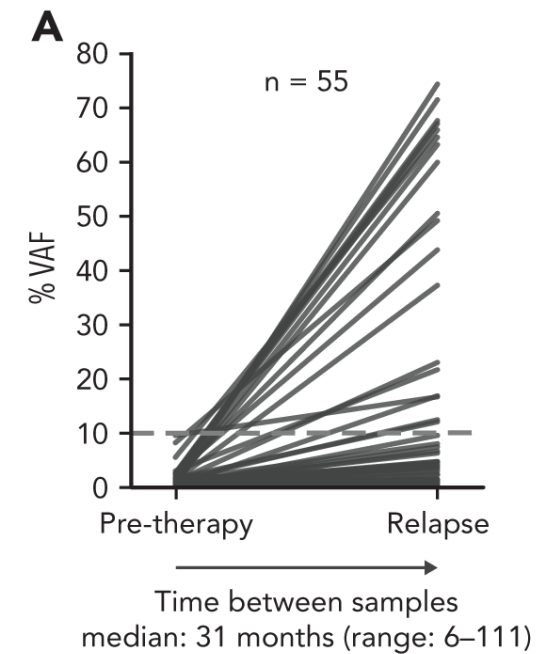
EFS nach *TP53*-Status & VAF



OS nach *TP53*-Status & VAF



Expansion der *TP53*-Mut



Ausblick

Neue molekulare Subgruppen

