



# CNS-PROFYLAKSE VED DIFFUST STORCELLET B-CELLE LYMFOM

**Lasse Hjort Jakobsen**

MSc, PhD, lektor, biostatistiker

Hæmatologisk Afdeling, Aalborg Universitetshospital

Matematisk Institut, Aalborg Universitet



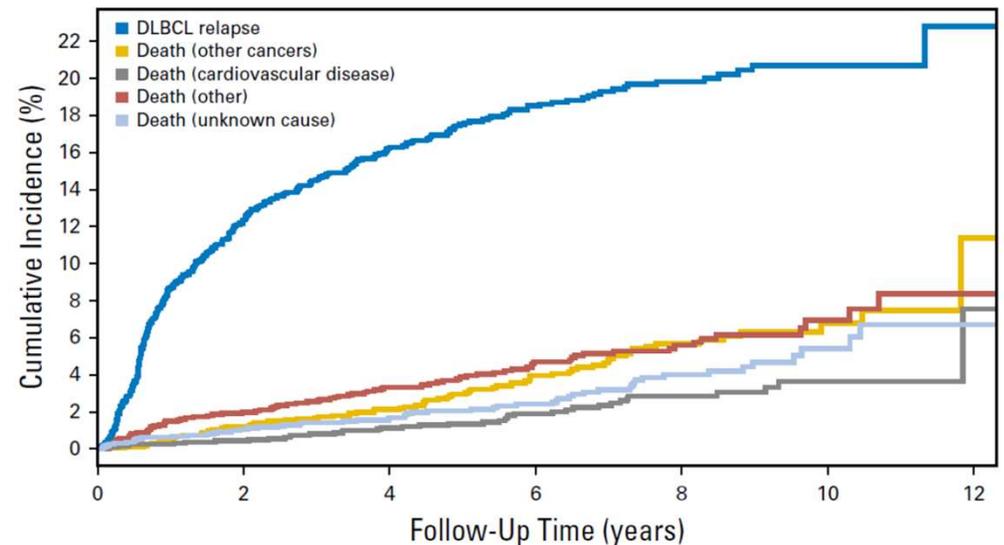
REGION NORDJYLLAND  
– i gode hænder



## DIFFUST STORCELLET B-CELLE LYMFOM (DLBCL)

- Hyppigste form for lymfekræft
  - 400-500 tilfælde årligt
- Kemosensitiv sygdom
- Immunokemoterapi → ~75% i remission
- ~20% oplever relaps i løbet af 5 år

Relapsrisiko ved DLBCL



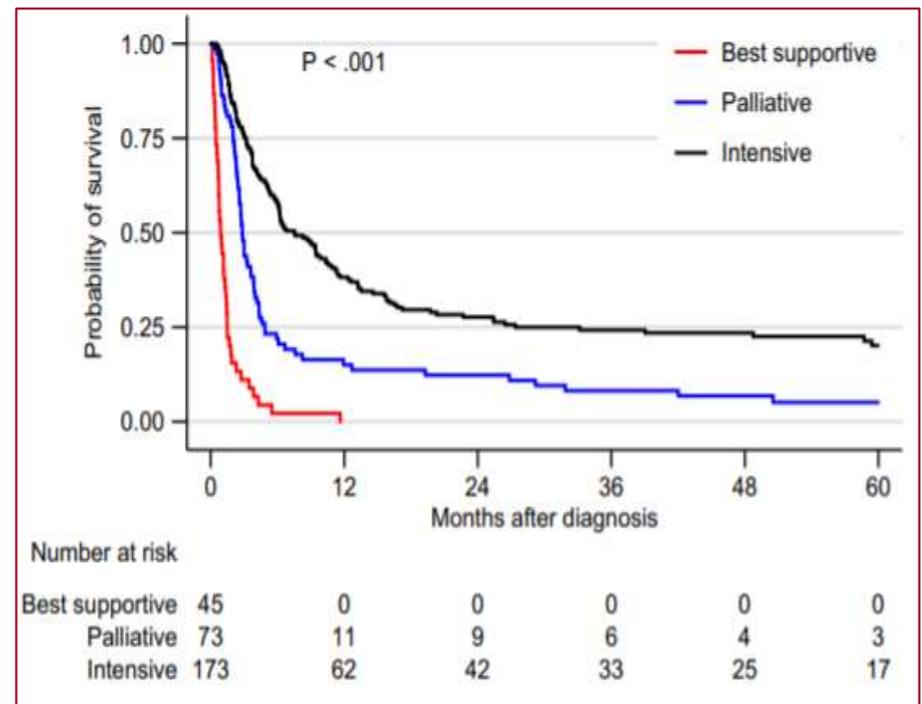
Jakobsen et al, J Clin Onc 2017



## CNS-RELAPS

- Isoleret relaps i CNS eller involvering af CNS ved systemisk relaps
- Meget sjælden komplikation
- Dårlig overlevelse
- Scoringssystem til at vurdere risiko for CNS-relaps
  - CNS-IPI (score fra 0 til 6)
  - Hvilke patienter er i høj risiko for CNS-relaps?
  - Profylaktisk intervention til høj-risiko patienter

Overlevelse efter CNS-relaps



El Galaly et al, *Eur J Can* 2017



## CNS-PROFYLAKSE

- Manglende konsensus om:
  - **Hvem er** i 'høj-risiko'
  - **Hvilken** CNS-orienteret profylaktisk behandling skal benyttes
  - **Hvordan** skal CNS profylakse inkorporeres med øvrig kemo/immunterapi
- Intravenøs methotrexat (HD-MTX) er ofte brugt som profylakse
  - $\geq 3\text{g/m}^2$  (medmindre der er kontraindikationer)
  - Indlæggelse – typisk 4-5 dage per behandling
  - Toksicitet – nyrepåvirkning, mucositis
  - Forsinkelse af lymfombehandling<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Wilson *et al*, *Blood Adv* 2020



## EFFEKTEN AF CNS-PROFYLAKSE

- Nogle tidlige studier indikerer at HD-MTX er effektiv<sup>1-3</sup>
- Flere nyere retrospektive studier har ikke observeret en effekt af HD-MTX<sup>4-7</sup>
- Ingen tidligere eller igangværende randomiserede studier, der undersøger effekten af HD-MTX til reducere af risikoen for CNS-relaps
- CNS-relaps er sjældent
  - Tidligere studier har manglet statistisk styrke til at detektere effekt

<sup>1</sup> Cheah *et al*, *BJC* 2014, <sup>2</sup> Abramson *et al*, *Cancer* 2010, <sup>3</sup> Ferreri *et al*, *BJHaem* 2015, <sup>4</sup> Orellana-Noia *et al*, *Blood* 2021, <sup>5</sup> Puckrin *et al*, *AmJHaem* 2021, <sup>6</sup> Bobillo *et al*, *Blood Cancer J*, 2021, <sup>7</sup> El Galaly *et al*, *Eur J Can* 2017



## FORMÅL

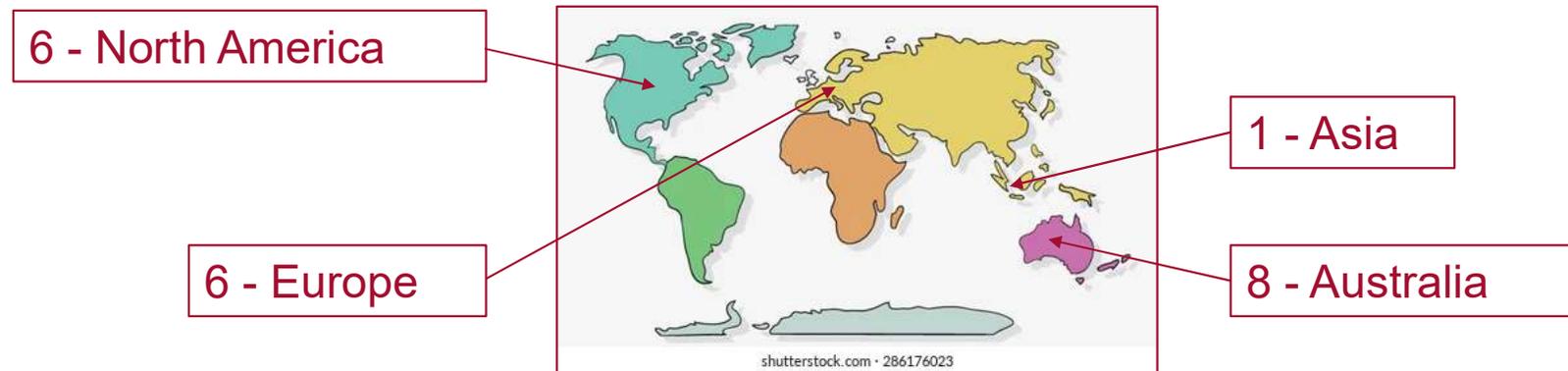
*At undersøge om systemisk methotrexat er effektiv mod CNS-relaps ved patienter med aggressiv B-cell lymfom med høj risiko for CNS-relaps*

---



## PATIENTER OG DATAINDSAMLING

- Retrospektivt studie, multicenter (21 centre/datakilder)



- Journal/registergennemgang – patienter diagnosticeret i 2000-2020.
- Styrke beregning (reducering fra 10% til 5% CNS-relaps risiko)  
→ 1300 patienter



## INKLUSIONSKRITERIA

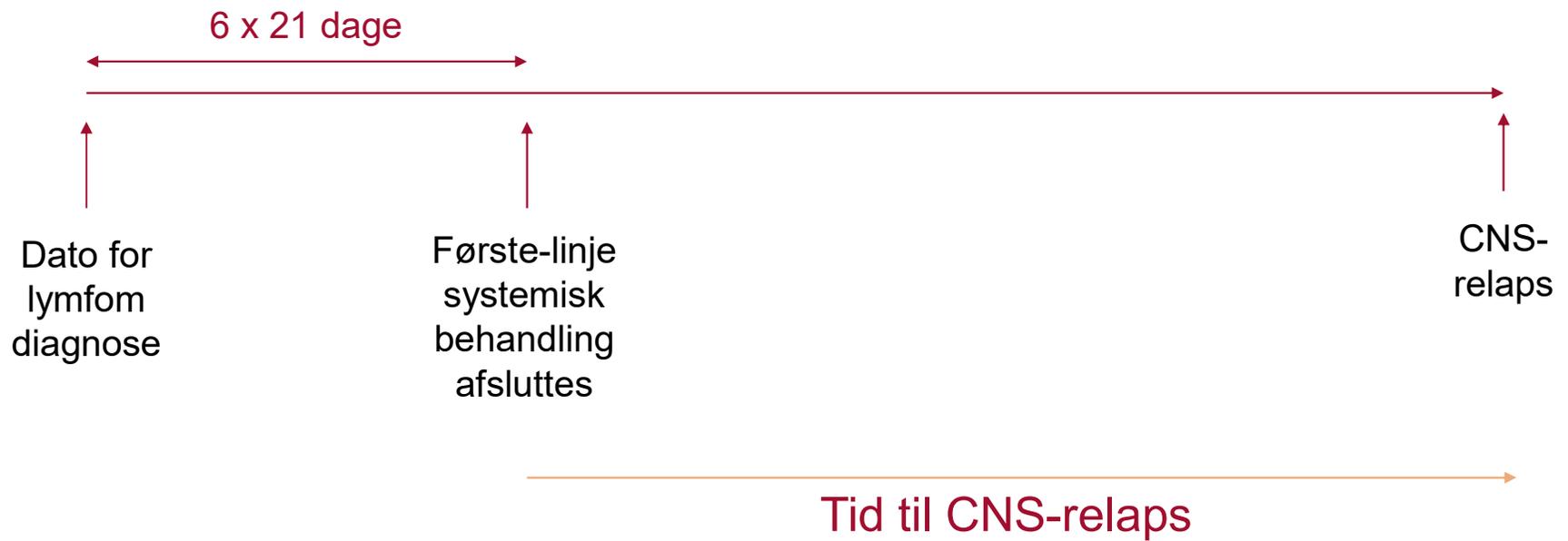
- Aggressiv B-celle lymfom med høj risiko for CNS-relaps (CNS-IPI)
- 18-80 år ved diagnosetidspunkt
- Kurativt intenderet anti-CD20 baseret immunokemoterapi
- Complete remission (CR) efter første-linje behandling
- Ingen CNS-involvering ved diagnose

Definition:

- HD-MTX = mindst en cyclus af IV methotrexat
-



## PATIENTER OG DATAINDSAMLING





## RESULTATER – DEMOGRAFI

	CR-pts (n=1616)	
	No HD-MTX (n=1260)	HD-MTX (n=356)
Age (years), median (range)	68 (18-80)	64 (19-80)
Age group, n(%)		
-18-60 years	253 (20.1)	106 (29.8)
-61-80 years	1007 (79.9)	250 (70.2)
Sex, n(%)		
-Male	659 (52.3)	227 (63.8)
-Female	601 (47.7)	129 (36.2)
Stage, n(%)		
-I-II	220 (17.5)	47 (13.2)
-III-IV	1040 (82.5)	309 (86.8)
ECOG, n(%)		
-0-1	592 (47.2)	234 (65.7)
-2-4	663 (52.8)	122 (34.3)
B-symptoms, n(%)	556 (44.6)	170 (48.0)
LDH elevated, n(%)	990 (79.0)	285 (80.5)
Extranodal sites, n(%)		
-0-1	492 (39.0)	86 (24.2)
-≥2	768 (61.0)	270 (75.8)
CNS-IPI, n(%)		
-0-3	248 (19.7)	68 (19.1)
-4	707 (56.1)	197 (55.3)
-5	258 (20.5)	78 (21.9)
-6	47 (3.7)	13 (3.7)



## RESULTATER – CNS-RELAPS RISIKO

### 5-års risiko for CNS relaps

Ingen HD-MTX: 6.3%

HD-MTX: 5.2%

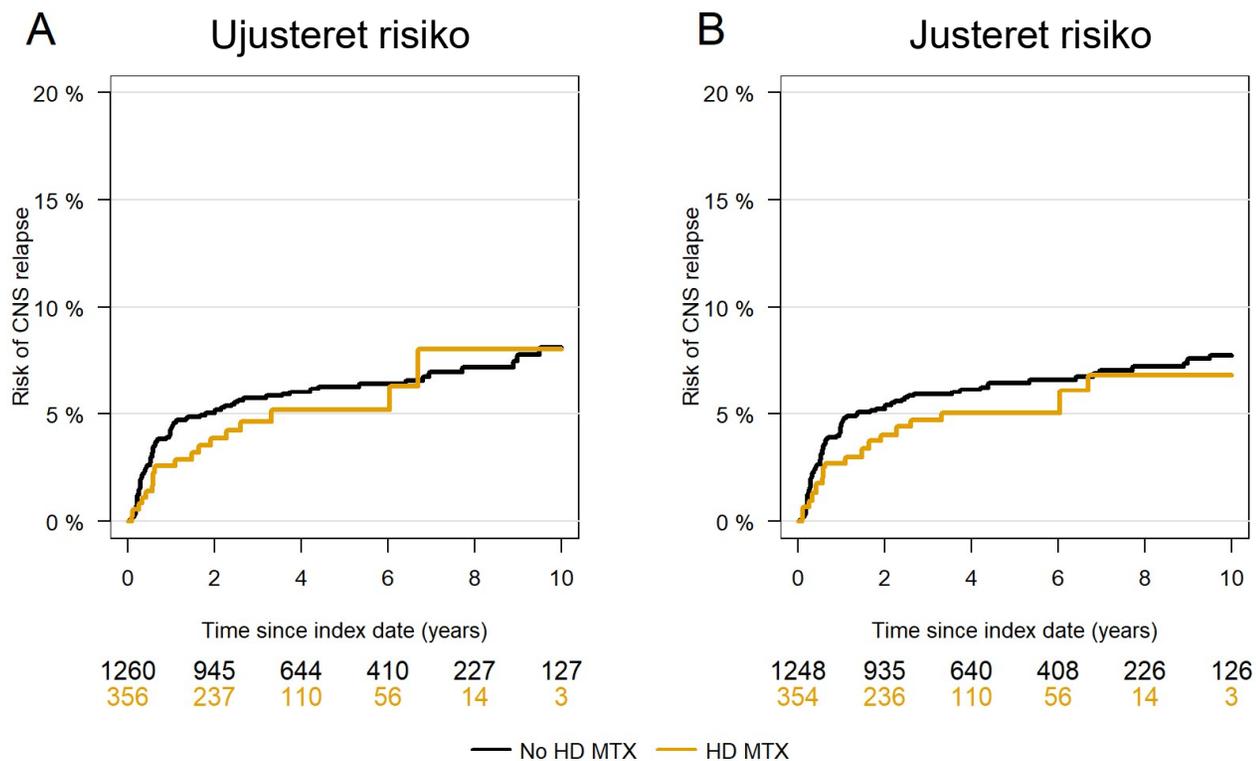
Forskell: 1.1%

### Justeret forskel

1.4% (-1.5;4.1%)

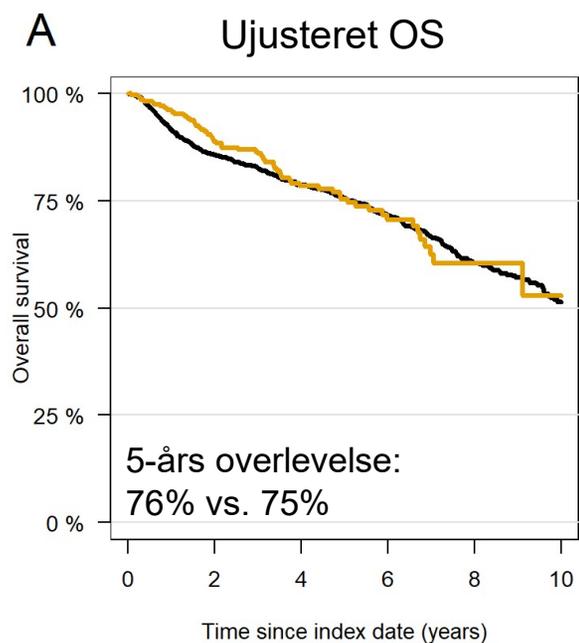
### Adjusted hazard ratio

0.74 (95% CI, 0.4-1.3)

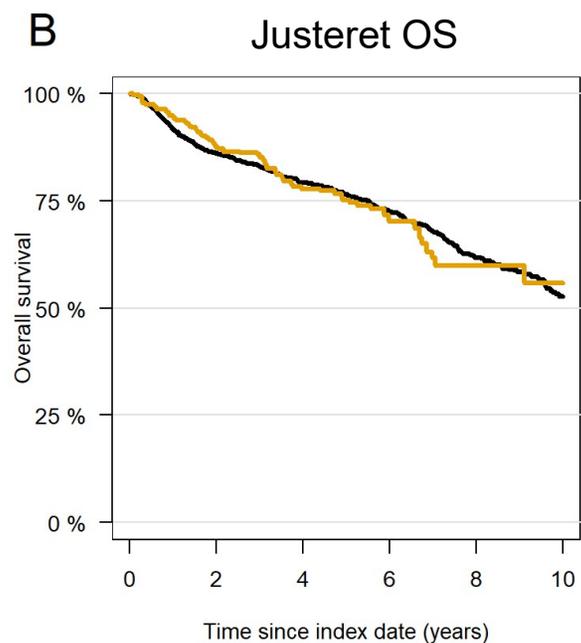




## RESULTATER - OVERLEVELSE



1260	1001	697	451	257	149
356	255	124	64	16	4

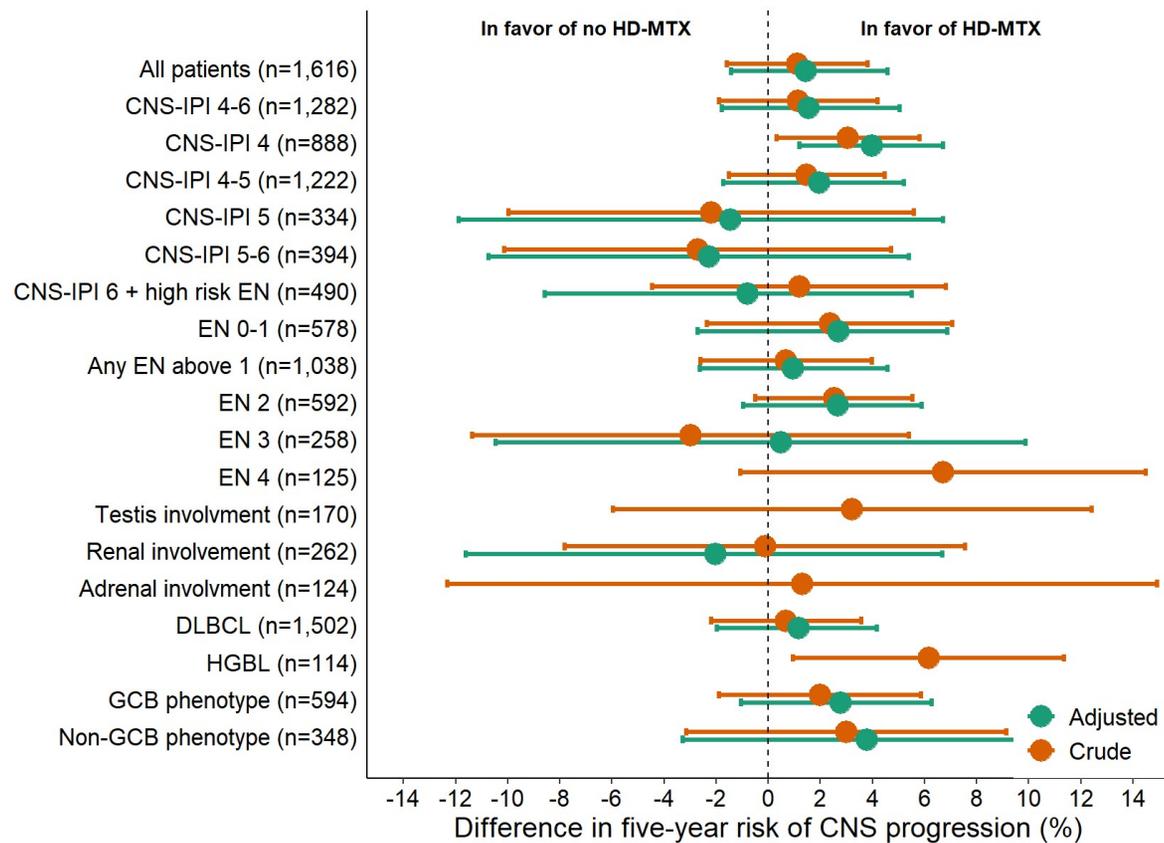


1248	991	692	449	256	148
354	253	124	64	16	4

— No HD MTX — HD MTX



## RESULTATER – SUBGRUPPE ANALYSE





## RESULTATER – ISOLERET CNS-RELAPS

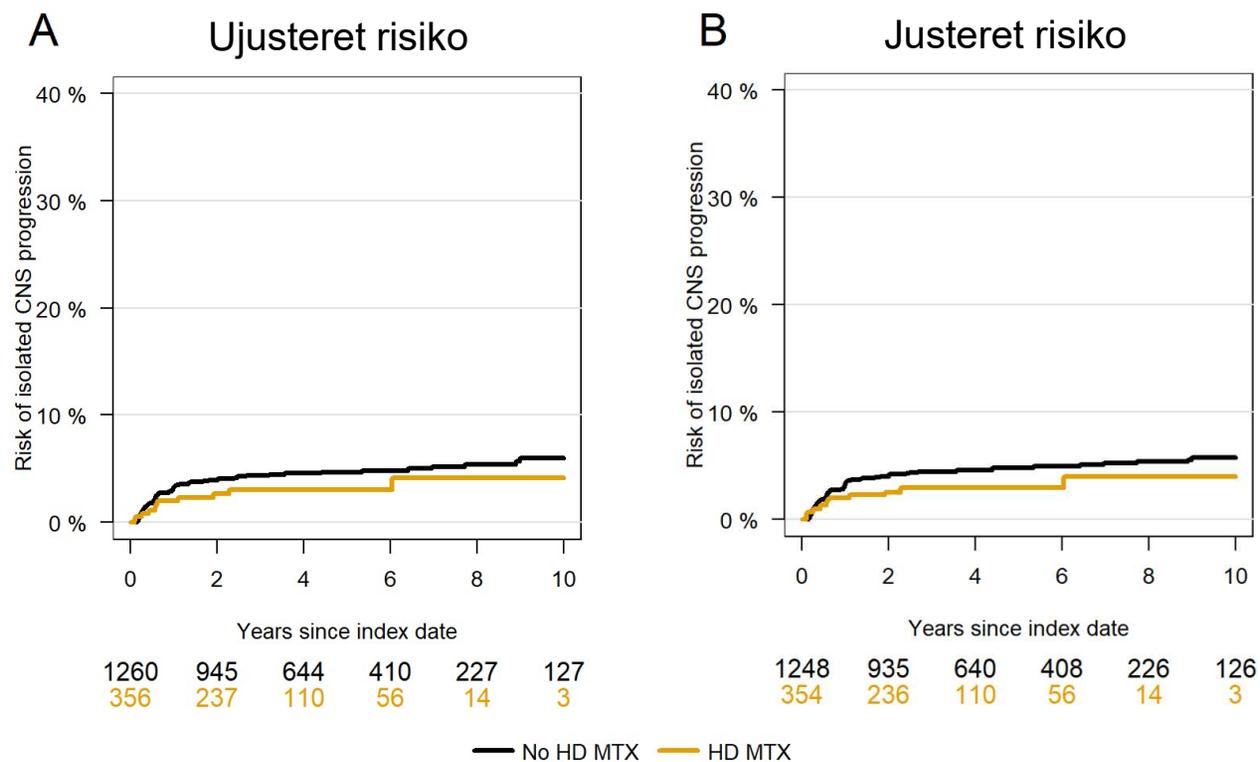
### 5-års risiko for CNS relaps

Ingen HD-MTX: 4.7%

HD-MTX: 3.0%

### Justeret hazard ratio:

0.62 (P=0.17)





## RESULTATER – CONCURRENT CNS-RELAPS

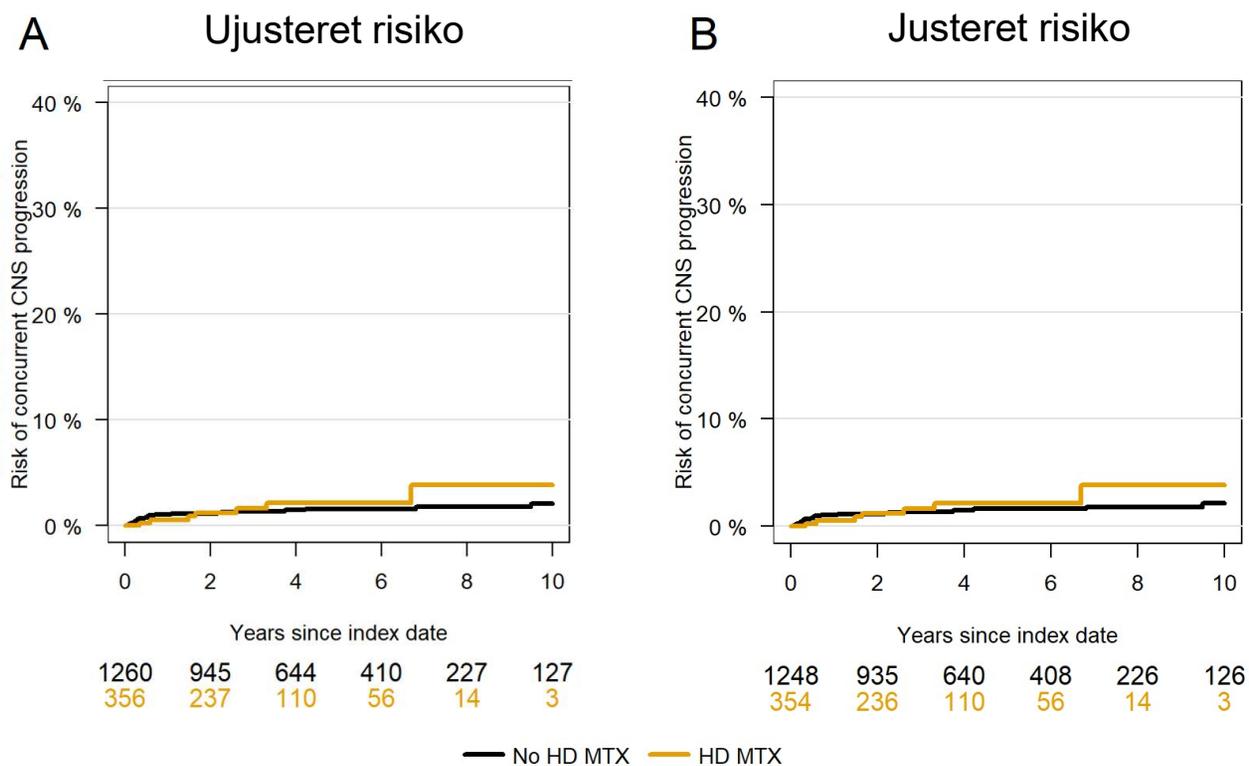
### 5-års risiko for CNS relaps

Ingen HD-MTX: 1.6%

HD-MTX: 2.2%

### Justeret hazard ratio

1.12 (P=0.82)





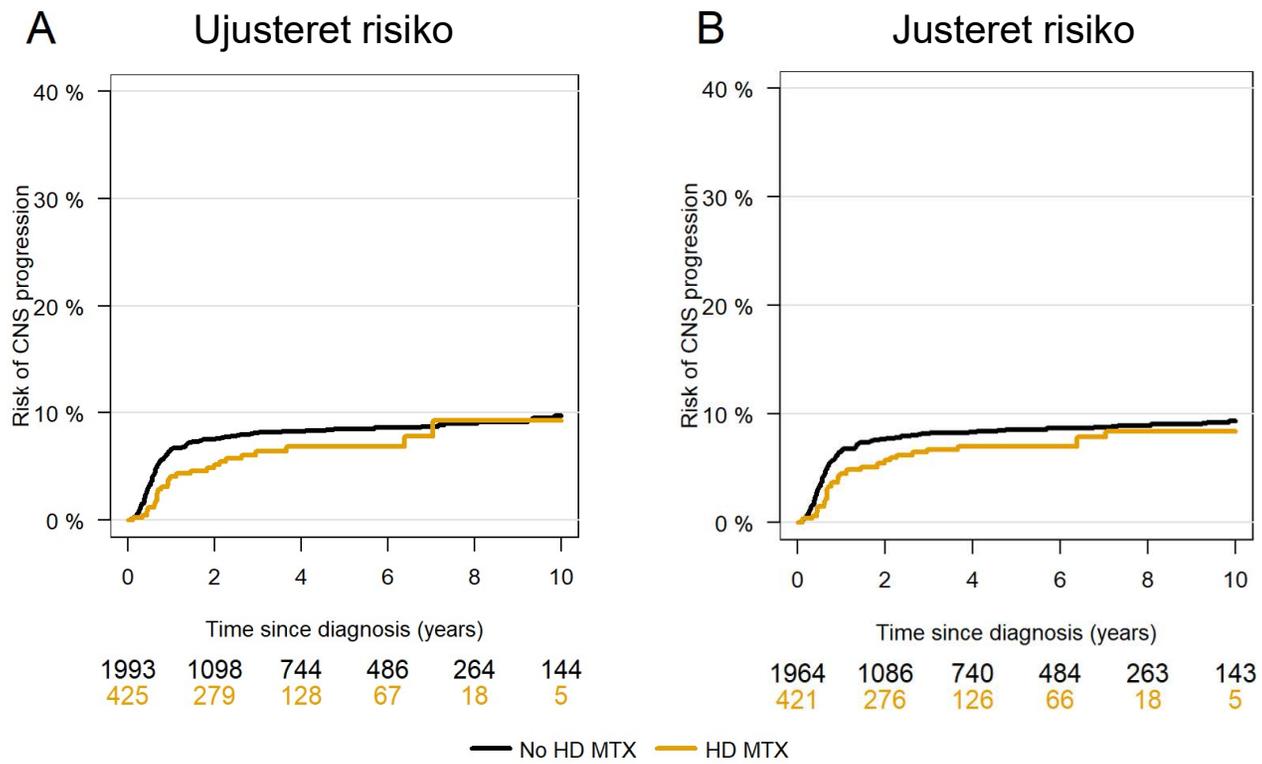
## KONKLUSION

- Ingen signifikant effekt af HD-MTX ved høj-risiko patienter med aggressiv B-celle lymfom
  - Lignende resultat på tværs af kliniske subgrupper og for isoleret/concurrent CNS-relaps
- Begrænset af observationelt design
  - Unmeasured confounding
- Inddrager ikke information om events i løbet af behandlingen





## ANALYSE AF ALLE PATIENTER





## **På vegne af**

K Lewis, L Jakobsen, D Villa, S Bobillo, K Smedby, K Savage, TA Eyre, K Cwynarski, P Caporn, J Van Zyl, M Klanova, M Trněny, R Puckrin, D Stewart, M Bishton, C Fox, A Tun, G Thanarajasingam, F Djebbari, E Joffe, S Eloranta, S Harrysson, L Sehn, S Maliske, K Poonsombudlert, X Guo, G Hapgood, K Manos, E Hawkes, J Khwaja, A Minson, M Dickinson, A Øvlisen, G Gregory, M Gilbertson, I Streit, H Scott, M Ku, S de Mel, KY Yong, L Xin, M Mookoonlall, D Talaulikar, N McVilly, A Johnston, M Brunner, P Pophali, M Maurer, TC El-Galaly, CY Cheah

**Tak for opmærksomheden**

---