

LymphoVista

Europas erste validierte ctDNA-MRD-Plattform für Lymphome

LoD $6,69 \times 10^{-6}$ · Sensitivität 93,86% · Spezifität 99,99%

LIQOMICS bietet hochsensible In-house-IVD-Tests zur Genotypisierung und zum Monitoring der minimalen Resterkrankung (MRD) an.

LymphoVista ist eine Liquid-Biopsy-Plattform, die Next-Generation-Sequencing von zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) aus Blutproben nutzt, um MRD bei Lymphompatienten nachzuweisen und zu quantifizieren. Basierend auf krankheitsspezifischen Genpanels und Duplex-Barcoding zur Fehlerunterdrückung ermöglicht die Plattform sowohl die Tumorgenotypisierung als auch die longitudinale ctDNA-MRD-Überwachung mit einer Nachweisgrenze im Bereich von 10^{-6} .

Die Plattform umfasst zwei klinisch validierte Assays: **LymphoVista** für B-Zell-Lymphome (LBCL, FL, MCL, Burkitt-Lymphom, Mantelzell-Lymphom, Lymphome des Zentralnervensystems (ZNS) und andere) sowie **LymphoVista HL**, das speziell für das Hodgkin-Lymphom optimiert ist. Diese Technologie entstand aus der translationalen Forschung am Universitätsklinikum Köln und der Deutschen Hodgkin-Studiengruppe (GHSG). Wichtige Studien wurden im Journal of Clinical Oncology, in Blood und in Med veröffentlicht und auf den Tagungen der ASH, der EHA und dem ISHL vorgestellt.

Für welche Patienten ist der LymphoVista ctDNA-MRD-Test geeignet?

Jeder Patient der:

- sich einer Krebsbehandlung unterzieht,
- sich in Remission befindet bzw. den Krebs überlebt hat und überwacht werden muss,
- bei dem Krebs diagnostiziert wurde, als Ergänzung zu herkömmlichen Biopsien und bildgebenden Verfahren.

Anwendungsszenarien in der klinischen Praxis

Indikation / Setting	Klinische Bedeutung der LymphoVista MRD-Ergebnisse
LBCL / Therapieende (EOT)	MRD-Positivität identifiziert Patientinnen und Patienten mit stark erhöhtem Rückfallrisiko; unterstützt Therapieeskalation oder fortlaufende Überwachung.
LBCL / PET-positiv EOT	MRD-Negativität kann zur Beobachtungsstrategie statt invasiver Diagnostik und weiterer Therapie führen und so eine Überbehandlung verhindern (NCCN Version 1.2025; Dezember 2024). LymphoVista entspricht den NCCN-Leitlinien.
Aggressive Lymphome inkl. HL / Interim	MRD-Negativität sagt günstiges Therapieansprechen vorher; unterstützt Therapiepersonalisierung (De- oder Eskalation).
Hodgkin-Lymphom / EOT	ctDNA-MRD klärt unklare PET-positive Befunde und hilft bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich einer Strahlentherapie.
ZNS-Lymphom	ctDNA-MRD kann unklare MRT-Befunde klären und bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich einer Strahlentherapie helfen, wenn eine erneute Biopsie nicht möglich ist. Die MRD nach der Induktionsphase kann Patienten mit einem sehr hohen Rückfallrisiko identifizieren und von denen unterscheiden, die voraussichtlich gut auf die Behandlung ansprechen. Dies unterstützt die personalisierte Behandlung auf der Grundlage der MRD.

NCCN-Leitlinien (Version 1.2025; Dezember 2024): LBCL

Sollte der PET-Scan am Ende der Erstbehandlung positiv ausfallen, sollte eine erneute Biopsie in Betracht gezogen werden. Anstelle einer invasiven Biopsie kann eine ctDNA-MRD-Untersuchung erwogen werden. Ist diese negativ, kann ohne invasive Biopsie wie bei PET-Negativität behandelt werden.

ctDNA-MRD Test-Prinzip

Schritt 1 – Genotypisierung (Initial-Test)



Anhand einer Blut- oder Gewebeprobe, die entweder vor oder zu Beginn der Behandlung entnommen wird, werden patientenspezifische Tumormutationen identifiziert. Dadurch wird ein individueller molekularer Fingerabdruck erstellt, der als Referenz für alle nachfolgenden MRD-Messungen dient.

Folgeschritte – MRD-Monitoring



Die nachfolgenden Blutproben werden analysiert, um das Ausmaß der Restkrankheit zu bestimmen, indem zuvor nachgewiesene Tumor-Mutationen identifiziert werden. Durch serielle Messungen lässt sich das Ansprechen auf die Behandlung im Zeitverlauf verfolgen.

Test Prozedur

Phase 1 – Baseline Profiling

1. Probenentnahme

Eine Primärblutprobe oder alternativ Gewebe, das vor oder zu Beginn der Behandlung entnommen wurde, wird an LIQOMICS geschickt.

2. Next Generation Sequenzierung (NGS)

DNA-Extraktion und Duplex-NGS von Keimbahn-DNA (gDNA) und zellfreier DNA (cfDNA).

3. LIQOMICS Bioinformatik

- Herausfiltern von clonal haematopoiesis of indeterminate potential (CHIP).
- Identifikation von Tumor-spezifischen somatischen Varianten.

4. Baseline-Befund

Ermittlung des patientenspezifischen genomischen Tumorprofils, therapeutisch relevanter Targets, der ctDNA-Last; Erstellung eines individuellen klinischen Befunds.

Phase 2 – Longitudinales Monitoring

1. Folgeprobe

In festgelegten klinischen Abständen entnommene Blutproben; Versand an LIQOMICS.

2. cfDNA-Analyse mit Next Generation Sequenzierung

DNA-Extraktion und Duplex-NGS von cfDNA zur Verfolgung der identifizierten patientenspezifischen Tumorsignatur.

3. LIQOMICS Bioinformatik

- Berechnung des MRD-Werts anhand der persistierenden Tumorvarianten aus der Baseline
- Genomisches Profiling des Tumors

4. Monitoring-Befund

Ermittlung des MRD-Status zur Therapieverlaufskontrolle oder Früherkennung eines molekularen Rezidivs; Erstellung eines individuellen klinischen Befunds.

Technische Spezifikationen

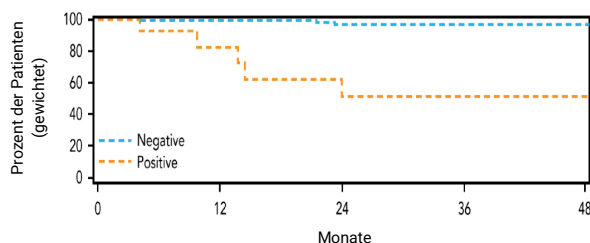
Parameter	LymphoVista	LymphoVista HL
Indikation	B-Zell Lymphome (LBCL, FL, MCL, MZL, Burkitt, ZNSL, weitere)	Hodgkin-Lymphom
Sensitivität der Variantendetektion ($\geq 0.5\%$ mAF)	93,86%	91,27%
Spezifität der Variantendetektion	99,99%	99,99%
MRD-Nachweisgrenze	$6,69 \times 10^{-6}$	$6,54 \times 10^{-6}$
Probenmaterial	20 ml Blut in cfDNA-Tubes	
Bearbeitungszeit	10–15 Werkstage nach Probeneingang	

Klinische Evidenz

Die LymphoVista-Plattform wurde in mehreren klinischen Studien über verschiedene Lymphom-Entitäten hinweg evaluiert. Die nachfolgenden Abschnitte fassen die wichtigsten Ergebnisse zusammen, die den klinischen Nutzen der ctDNA-basierten MRD-Bestimmung mit LymphoVista belegen.

1. Hodgkin-Lymphom – LymphoVista HL

Bereits nach zwei Behandlungszyklen konnte LymphoVista HL zuverlässig zwischen Patienten unterscheiden, deren Erkrankung gut auf die Therapie ansprach und bei denen eine extrem hohe Heilungschance bestand, und solchen, bei denen weiterhin ein hohes Rückfallrisiko bestand. Rund 97 von 100 Patienten mit einem negativen MRD-Befund waren nach vier Jahren progressionsfrei, unabhängig davon, was der PET-Scan zeigte. Die ctDNA-MRD Diagnostik kann dazu beitragen, Behandlungsentscheidungen bereits in einem frühen Stadium der Therapie zu treffen.

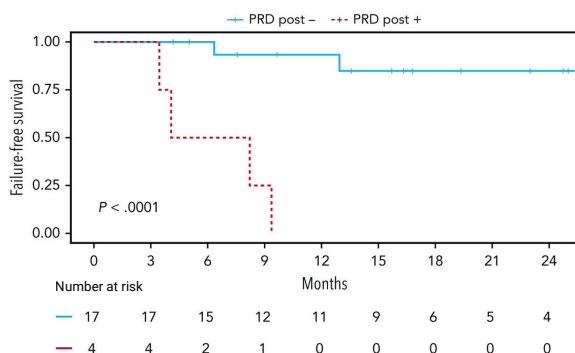


Studie: Klinische Validierung bei 62 Patienten aus der GHSG-HD21-Studie (BrECADD vs. eBEACOPP bei HL im fortgeschrittenen Stadium) [1;5;9].

Hauptergebnisse (BrECADD-Untergruppe, n = 32, gewichtete Analyse): Bei den mit BrECADD behandelten Patienten betrug das 4-Jahres-PFS bei MRD-2-negativen Patienten 97,4 % im Vergleich zu 52,0 % bei MRD-2-positiven Patienten (HR: 25,4; 95 %-KI: 12,5–51,7). Der prognostische Effekt war in der BrECADD-Untergruppe numerisch ausgeprägter als in der eBEACOPP-Untergruppe. Diese Daten deuten darauf hin, dass MRD-2-positive Patienten, die mit BrECADD behandelt werden, trotz der Anwendung des wirksamsten Therapieschemas unzureichend ansprechen und möglicherweise Kandidaten für die frühzeitige Einbeziehung alternativer Behandlungsstrategien sind.

2. ZNS-Lymphom, Peripheral Residual Disease (PRD) – LymphoVista

ZNS-Lymphome befinden sich im Gehirn, wo wiederholte Biopsien schwierig sind und herkömmliche bildgebende Verfahren (MRT) oft nicht klar zwischen aktiven Tumoren und behandlungsbedingten Veränderungen unterscheiden können. LymphoVista kann tumor-spezifische DNA im Blutkreislauf nachweisen und Patienten identifizieren, bei denen nach der Behandlung noch Resterkrankungen bestehen. Bei allen Patienten mit Resterkrankungen kam es zu einem Rückfall, während diejenigen, bei denen die Krankheit aus dem Blut verschwunden war, eine deutlich bessere Prognose hatten.

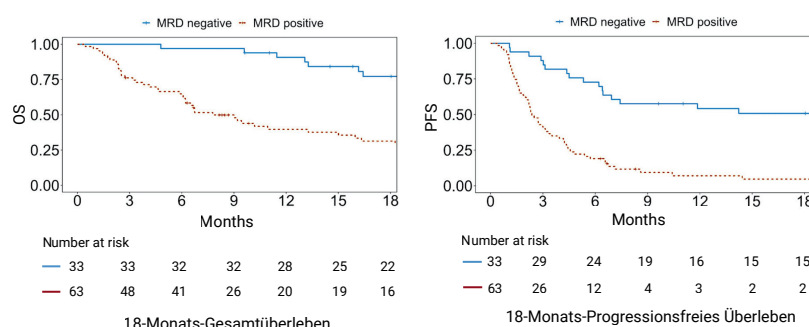


Studie: 67 Patienten mit primärem oder sekundärem ZNS-Lymphom. Entwicklung und unabhängige Validierung des molekularen Prognoseindex für ZNS-Lymphome (MOP-C).[3]

Hauptergebnisse: Patienten mit einer persistierenden peripheren Resterkrankung (PRD) nach der Induktionsbehandlung wiesen eine 2-Jahres-Überlebensrate ohne Krankheitsfortschritt von 0 % auf, verglichen mit 84,9 % bei den Patienten, die eine PRD-Negativität erreichten (p < 0,0001). MOP-C (www.mop-c.com), ein Rechner, der klinische Risikofaktoren mit aus ctDNA abgeleiteten molekularen Daten integriert, übertraf den etablierten IELSG-Score als Prognoseinstrument (Hazard Ratio (HR) 6,60 vs. 2,64 pro Risikogruppe; p < 0,0001). Eine tumorunabhängige Genotypisierung aus Plasma war bei 83,6 % der Patienten durchführbar.

3. Rezidiertes/Refraktäres Großzelliges B-Zell-Lymphom – LymphoVista

Bei Patienten, bei denen das Lymphom nach der Erstbehandlung wieder auftrat, konnte die ctDNA-MRD Diagnostik unterscheiden, welche Patienten auf die neue Therapie ansprachen und welche nicht. Unter den Patienten, bei denen keine Tumor-DNA im Blut nachweisbar war, lebten nach 18 Monaten noch etwa drei von vier, verglichen mit einem von drei bei den Patienten mit nachweisbarer Tumor-DNA. Der Grad der Reduktion der Tumor-DNA lieferte zudem zusätzliche Informationen darüber, wie gut die Behandlung anschlug.



Studie: 88 Patienten mit rezidiertem oder refraktärem großzelligem B-Zell-Lymphom (LBCL); 326 Proben aus 131 Behandlungslinien. Serielle ctDNA-MRD-Überwachung mit LymphoVista (vorgestellt auf der EHA 2024) [4].

Hauptergebnisse: Das 18-Monats-Gesamtüberleben (OS) betrug bei MRD-negativen Patienten 77 % gegenüber 33 % bei MRD-positiven Patienten (Hazard Ratio (HR): 4,61; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 2,38–8,92; p < 0,0001). Das 18-Monats-Progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 51 % bei MRD-negativen Patienten gegenüber 5 % bei MRD-positiven Patienten (HR: 4,32; 95 % KI: 2,46–7,61; p < 0,0001). Das quantitative MRD-Ansprechen (Reduktion des Log-Wertes) ermöglichte eine weitere Differenzierung der Risikokategorien.

MRD-gesteuerte Therapieentscheidungen beim Lymphom

Zeitpunkt	Klinische Bedeutung & Kerndaten	Entscheidungshilfe
DIAGNOSE	Baseline-Probe & Genotypisierung Vor der Behandlung entnommene Blut- oder Tumorgewebeproben ermöglichen die Identifizierung tumorspezifischer Mutationen für die longitudinale ctDNA-MRD-Überwachung. Die Genotypisierung dient der biologischen Klassifizierung, der Risikostratifizierung und der Erstellung eines personalisierten molekularen Fingerabdrucks. [1, 2]	Grundelegende Baseline für alle Lymphom-Entitäten
UNTER THERAPIE	Vorhersage des Therapieansprechens Eine MRD-Negativität sagt einen günstigen Krankheitsverlauf voraus und ermöglicht eine Reduzierung der Therapie. Eine anhaltende MRD-Positivität sagt ein hohes Versagensrisiko voraus. HL: 95 % (MRD-negativ) vs. 52,0 % (MRD-positiv); HR 25,4 (95 % KI 12,5–51,7); $p < 0,0001$. [5]	MRD-positiv: hohes Risiko; eine Intensivierung der Therapie erwägen. MRD-negativ: günstige Prognose; eine Deeskalation der Therapie erwägen.
THERAPIE-ENDE	Bewertung des Ansprechens und Einstufung des Rückfallrisikos Beim LBCL ist eine MRD-Positivität am Ende der Therapie ein starker Prädiktor für ein Rezidiv. Eine MRD-Negativität klärt die Bildbefunde, wenn das PET weiterhin positiv ist (NCCN Version 1.2025; Dezember 2024). [4]. Beim HL: Die MRD klärt zweideutige PET-positive Befunde und ist bei PET-2-positiven Patienten prognostisch relevant. [2]. CNSL: Die ctDNA-basierte MRD-Überwachung klärt unklare MRT-Befunde. [3]	MRD-positiv am Ende der Behandlung: Intensivierung der Therapie oder regelmäßige Überwachung. MRD-negativ am Ende der Behandlung: Beobachtung vertretbar.
KONSOLIDIERUNG / 2. THERAPIELINIE	Biomarker-Auswahl & Bewertung des Therapieansprechens Die MRD identifiziert Patienten, die von einer Konsolidierungs- oder Zweitlinientherapie (2L) profitieren können, während die ctDNA in Echtzeit einen frühen Hinweis auf die Wirksamkeit liefert. r/r LBCL, MRD auf Basis von LymphoVista: 18-Monats-Gesamtüberleben (OS) 77 % vs. 33 % (Hazard Ratio (HR) 4,61); 18-Monats-Progressionsfreies Überleben (PFS) 51 % vs. 5 % (HR 4,32). [4] MRD-Negativität zu jedem Zeitpunkt: OS HR 4,79; PFS HR 4,45 (beide $p < 0,01$). Die MRD kann als Surrogatendpunkt dienen, um klinische Studien schneller auswerten zu können.	Alle Lymphome. Insbesondere r/r LBCL.
KONTROLLE / NACHSORGE	Früherkennung von Rückfällen & klonale Evolution Durch serielle ctDNA-Tests lässt sich ein Rückfall deutlich früher erkennen als durch bildgebende Verfahren, was ein Eingreifen bei geringer Krankheitslast ermöglicht. rrLBCL: Die phylogenetische ctDNA-Analyse ergab vielfältige klonale und subklonale Populationen mit unterschiedlichen Verläufen, wodurch Subklone identifiziert wurden, die einen Rückfall begünstigen. Die Einbeziehung der klonalen Dynamik könnte die Behandlungsstrategien weiter verbessern. [8]	MRD-positiv: frühzeitigere Intervention. Die klonale Nachverfolgung liefert Informationen für die Behandlungsstrategie.

LITERATUR

- [1] Mattlener J et al. LymphoVista HL – a Validated Assay for Genotyping and MRD Assessment in Hodgkin Lymphoma. Blood 2024;144 (Suppl 1):4355–4356.
- [2] Mattlener J, et al. MRD-2 in GHSG HD21 (LymphoVista HL). Blood 2025
- [3] Heger J-M et al. Entirely noninvasive outcome prediction in central nervous system lymphomas using circulating tumor DNA. Blood 2024; 143(6):522–534.
- [4] Schleifenbaum JK et al. Serial ctDNA monitoring in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. HemaSphere (EHA 2024).
- [5] Heger, J. M., Mattlener, J., Kaul, H., et al. (2026). MRD-2 in the GHSG HD21 trial assessed by a validated circulating tumor DNA sequencing assay. Blood.
- [6] Sobesky S et al. In-depth cell-free DNA sequencing reveals genomic landscape of Hodgkin's lymphoma and facilitates ultrasensitive residual disease detection. Med 2021;2(10):1171–1193.
- [7] Aoki T, Steidl C. Cell-free DNA in Hodgkin Lymphoma: A future standard? Med 2021;2:1117–1119.
- [8] Schleifenbaum JK, et al. Clonal evolution in LBCL. ISMRC 2025; PS08004.
- [9] Heger JM, Mattlener J, Kaul H, et al. MRD-2 in the GHSG HD21 trial assessed by a validated circulating tumor DNA sequencing assay. Blood. 2026;147(19):2194-2202.

Über LIQOMICS

Die LIQOMICS GmbH ist ein Diagnostikunternehmen mit Sitz in Köln, das hochsensible In-house-IVD-Tests zur Genotypisierung und zum Monitoring der minimalen Resterkrankung (MRD) anbietet. Das Unternehmen hat die erste validierte Plattform für zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) zur MRD-Bestimmung bei Lymphomen in Europa entwickelt. Diese Technologie geht auf translationale Forschungsarbeiten zurück, die an der Universität zu Köln durchgeführt wurden.

Plattformen: LymphoVista · CancerVista

www.liqomics.com
www.liquidbiopsyinfo.com
contact@liqomics.com

