

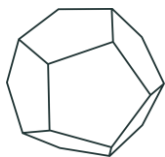
- **Dienstverhältnis oder Führungsposition:**
 - keine
- **Advisory Board:**
 - AbbVie, Amgen, Astra-Zeneca, BMS, Gilead, Janssen, MSD, Otsuka, Roche, Servier
- **Aktienbesitz:**
 - keiner
- **Vortrags- Präsentationshonorar:**
 - Amgen, AstraZeneca, BMS, Novartis, Roche, Pfizer
- **Studienunterstützung:**
 - keine
- **Sachverständigen Gutachten:**
 - keines
- **Andere (Reise- Kongresskosten etc.):**
 - AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Celgene, Gilead, Mundipharma, MSD, Novartis, Otsuka, Pierre Fabre, Quintiles, Roche, Servier



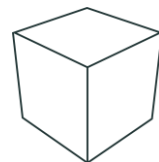
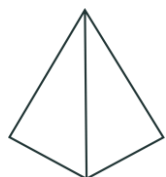
Tumor
Zentrum

Kepler Universitäts
Klinikum

Aggressive Lymphome im Senium



- Michael Fridrik
- Kepler Uniklinikum
- Linz, Österreich



Definition Senium

Lebensspanne des Menschen, die meist zwischen dem 60. und 80. Lebensjahr beginnt, bis zum Tod andauert und durch die Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit, den Abbau der inneren Organe und der Abnahme der Elastizität der Gewebe gekennzeichnet ist.



• Funktion

- Gefühl der allgemeinen Erschöpfung
- Muskelschwäche (Handkraft)
- Geringe Gehgeschwindigkeit
- Niedriges Niveau von körperlicher Aktivität

• Ernährung

- Unbeabsichtigter Gewichtsverlust >5kg

• Soziales Netz

- Soziale Integration und Partizipation

• Begleiterkrankungen

• Polypharmazie

• Geriatrische Syndrome

- **Demenz**
 - **Delirium**
 - **Depression**
 - **Verwahrlosung**
 - **Schwere Osteoporose**
 - **Stürze**
 - **Inkontinenz**
-

Charlson Comorbidity Index CCI

- **Je 1 Punkt:**

- Myocardinfarkt, Herzinsuffizienz, periphere Durchblutungsstörung, Demenz, cerebrovasculäre Erkrankung, chronische Lungenerkrankung, Bindegewebserkrankung, Ulkus, chronische Lebererkrankung, Diabetes

- **Je 2 Punkte:**

- Hemiplegie, mittlere oder schwere Nierenerkrankung, Diabetes mit Endorgan Schädigung, Tumor, Leukemie, Lymphom

- **Je 3 Punkte:**

- Mittlere oder schwere Lebererkrankung

- **Je 6 Punkte:**

- Maligner Tumor, Metastasen, AIDS

Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)

- **13 unterschiedliche Organsysteme**
- **5 Punkte Scala**
- **Standard Therapie <6**

Aktivitäten des täglichen Lebens

- **ADL: Physische Aktivitäten**
 - Baden oder Duschen, morgendliche Anziehen, Essen und Trinken
- **IADL: Instrumentelle Aktivitäten**
 - Zubereitung von Nahrungsmitteln, Einkaufen, Hausarbeiten, Bedienen eines Telefons, Benutzung von Transportmitteln wie das Auto oder öffentlichen Verkehrsmitteln

Diffus Großzelliges B-Zell Lymphom

- Medianes Alter 70 Jahre
- ABC Subtyp und immunoblastische Variante häufiger im Alter
- Altersspezifische Inzidenz $<10/100.000$ im Alter von 50 Jahren bis $>40/100.000$ im Alter von 80 Jahren
- Schwäche und Komorbiditäten verhindern die Teilnahme an klinischen Studien

NCCN-IPI: multivariate selection

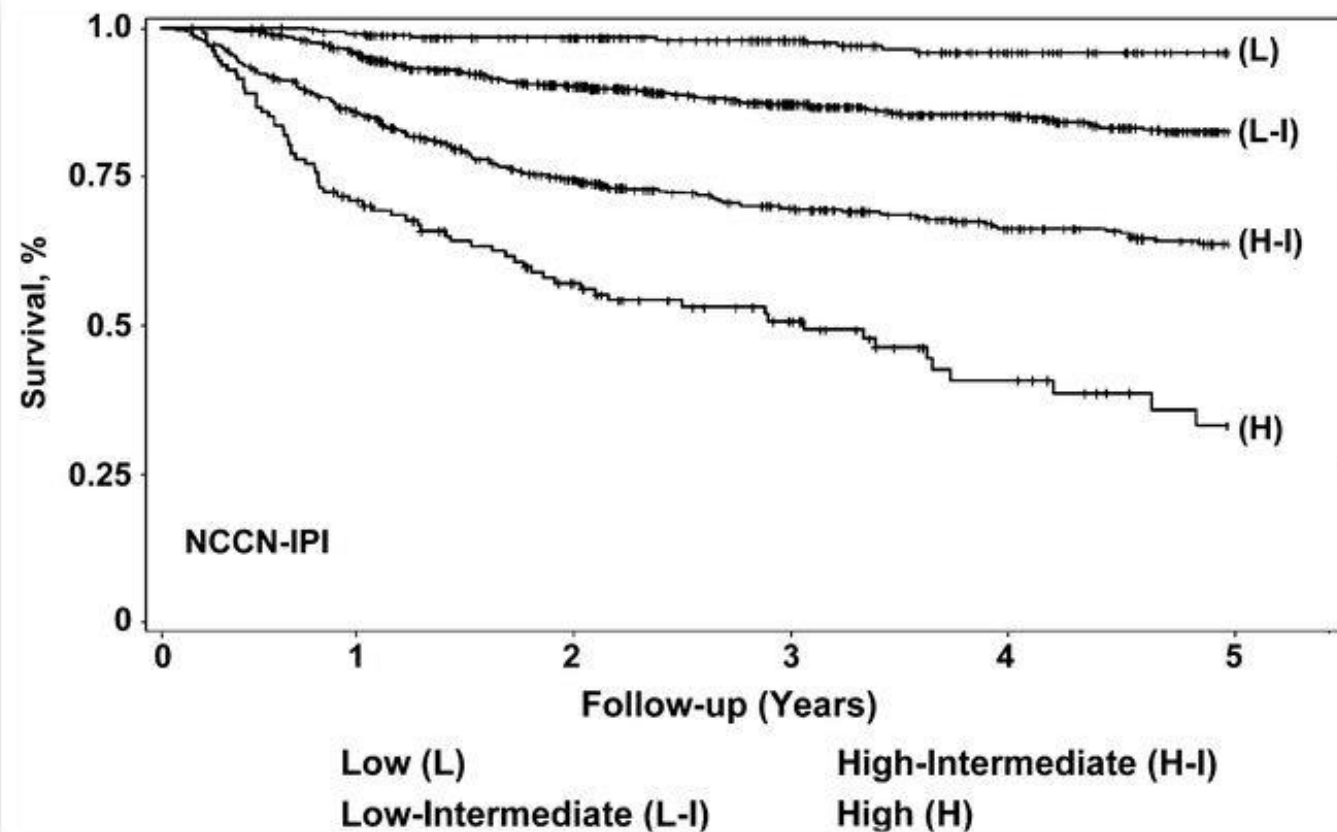
NCCN (n = 1650)	HR	95% CI	P value	Score
Age				
≤40 y	1.0			0
41-60 y	2.4	(1.4-4.2)	.0002	1
61-75 y	3.2	(2.0-5.3)	<.0001	2
>75 y	6.1	(3.5-10.6)	<.0001	3
LDH-R ≤1	1.0			0
LDH-R (>1-3)	2.1	(1.6-2.7)	<.0001	1
LDH-R >3	3.3	(2.3-4.8)	<.0001	2
ECOG PS ≥2	1.9	(1.5-2.4)	<.0001	1
Ann Arbor stage, III-IV	1.5	(1.1-2.0)	.0062	1
Extranodal disease (bone marrow, CNS, liver/GI tract, or lung)	1.5	(1.2-1.9)	.0008	1

NCCN-IPI	Score
Age, y	
>40 to ≤60	1
>60 to ≤75	2
>75	3
LDH, normalized	
>1 to ≤3	1
>3	2
Ann Arbor stage III-IV	1
Extranodal disease (bone marrow, CNS, liver/GI tract, or lung)	1
Performance status ≥2	1

NCCN-IPI vs. IPI

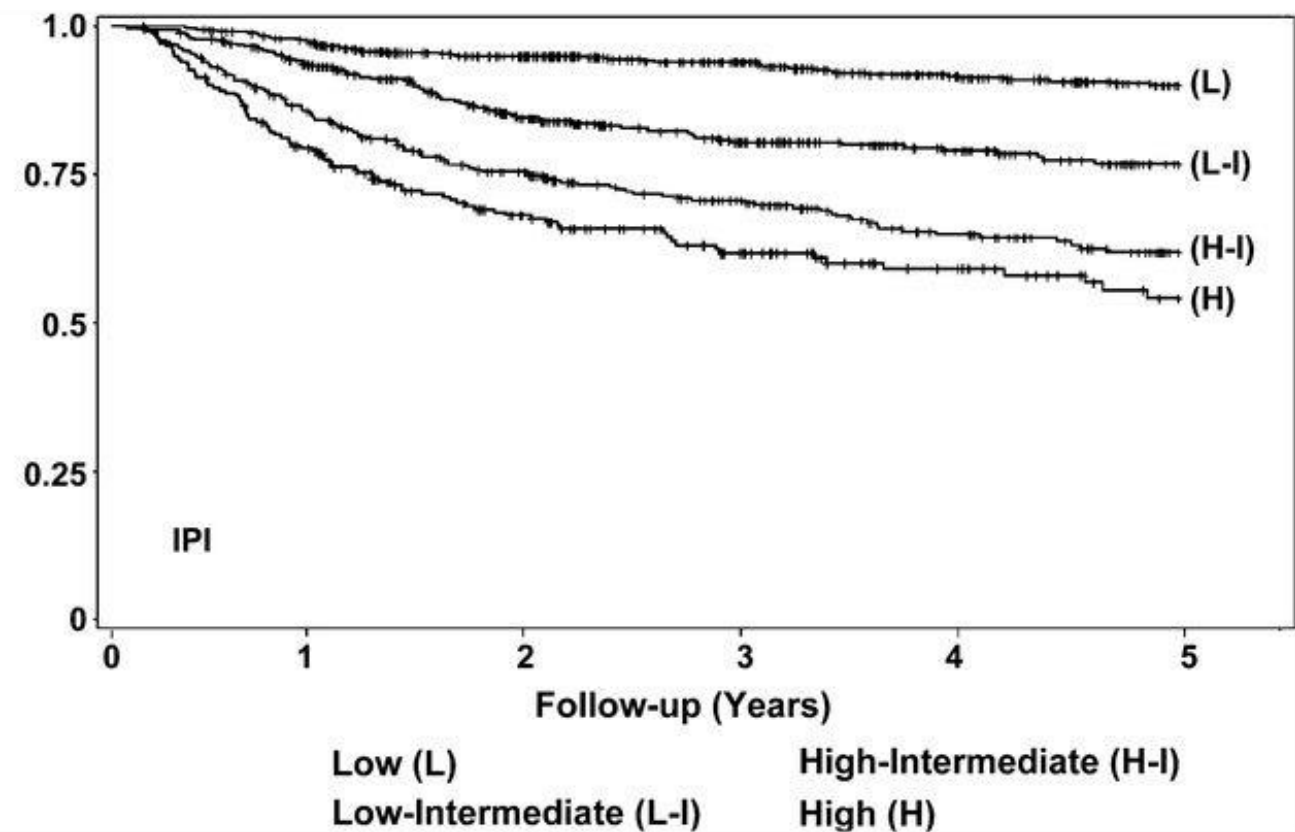
NCCN-IPI

- low (0-1 points)
- low-intermediate (2-3 points)
- high-intermediate (4-5 points)
- high (6-7 points)

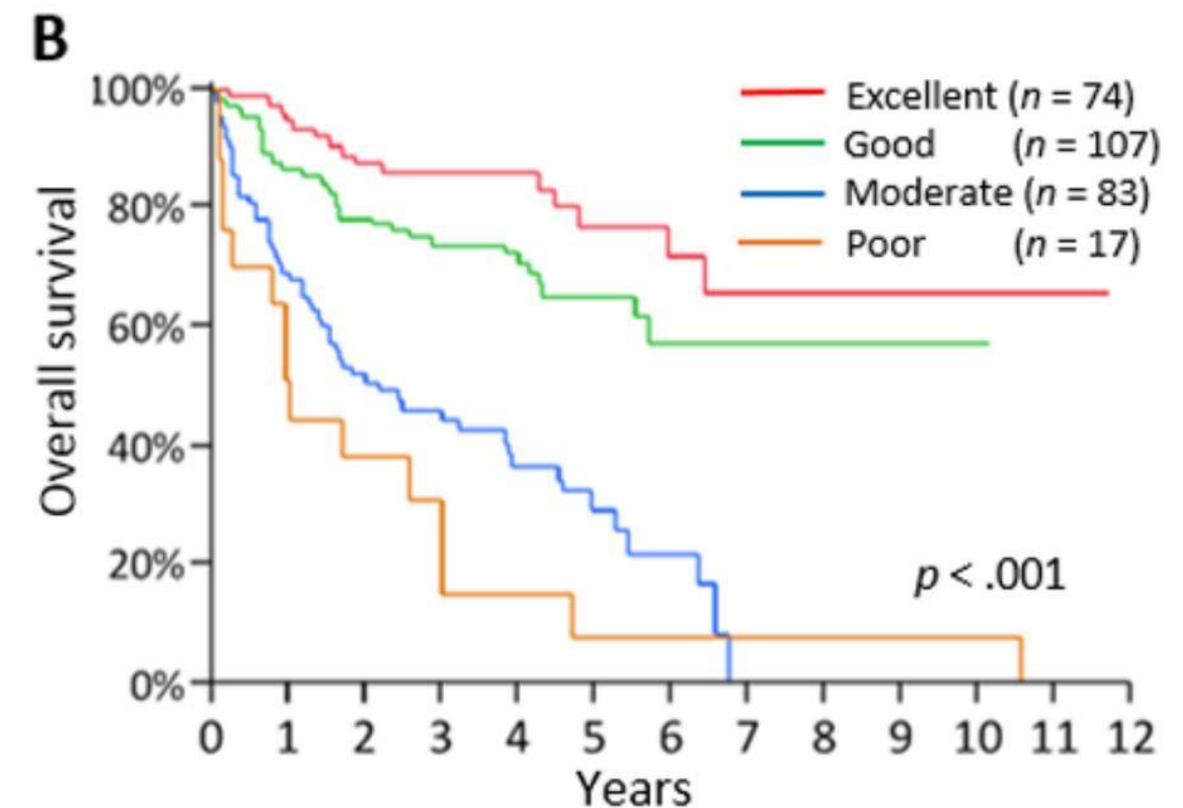
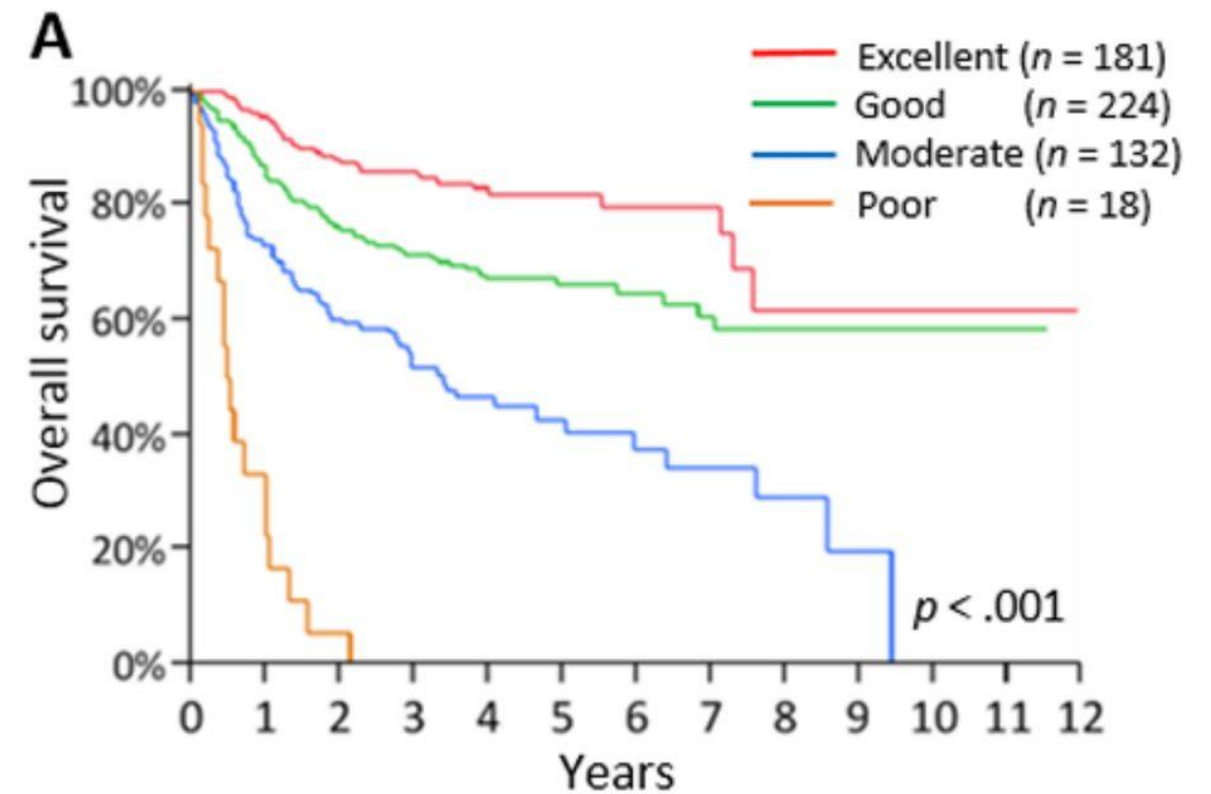


IPI

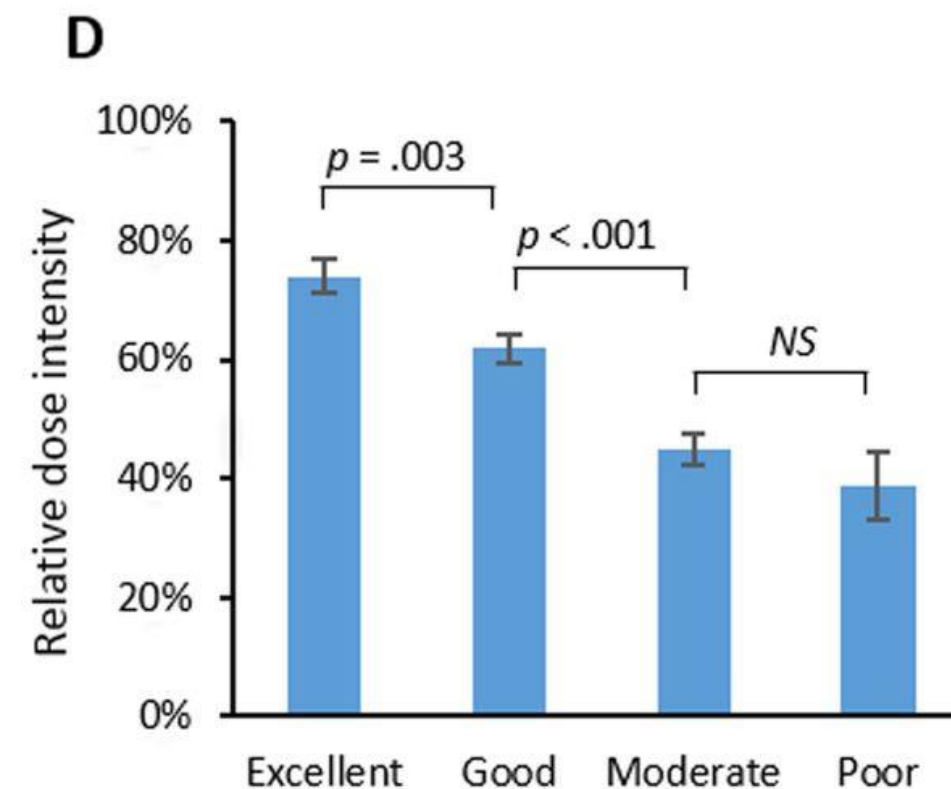
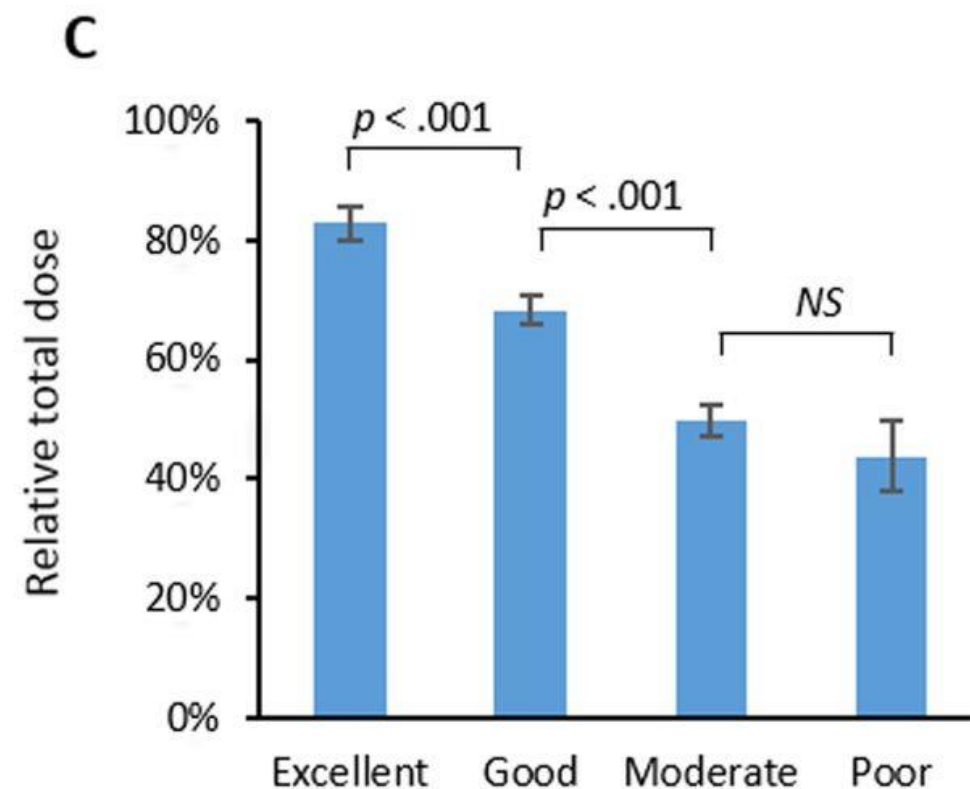
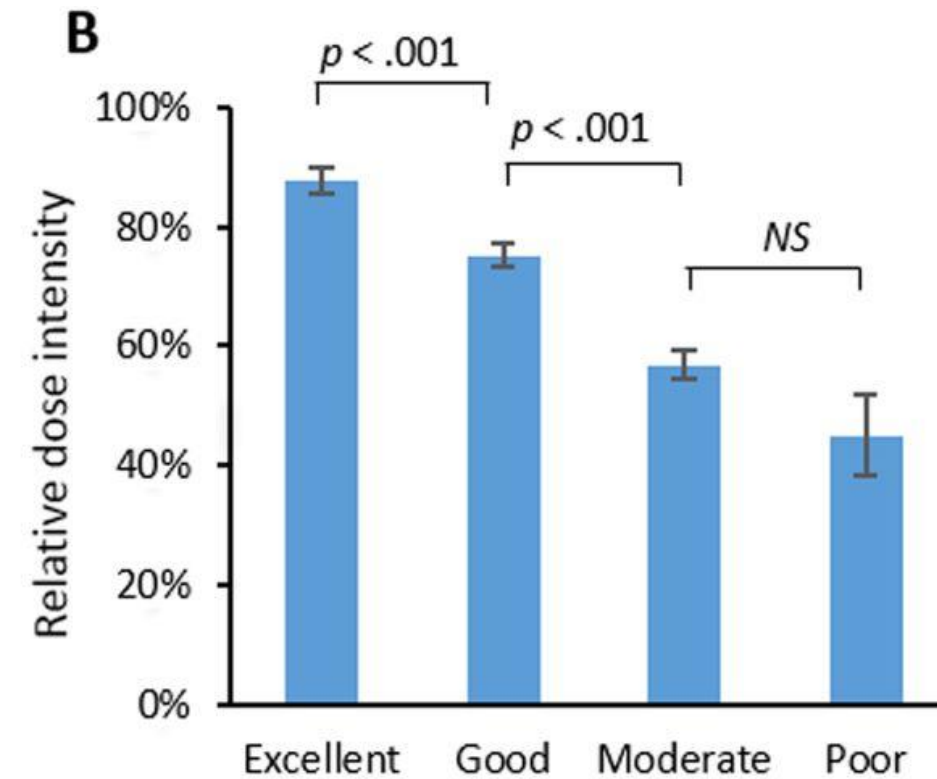
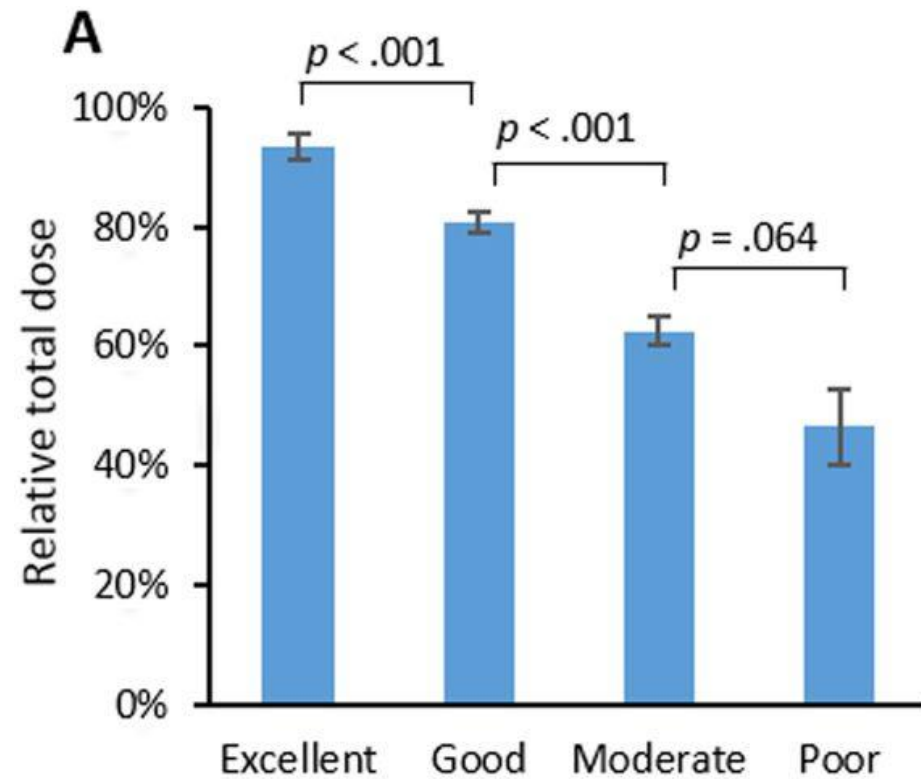
- Low (0-1 point)
- low-intermediate (2 points)
- high-intermediate (3 points)
- high (5-6 points)



- 836 Pt. ≥ 65 Jahre
- Alter > 75 Jahre
- Albumin $< 3,7$ g/dl
- Charlson CI ≥ 3



ACA-Index Anthracyclin & Cyclophosphamid Dosis



- **GELA LNH-98.5**

- **60-80 Jahre**

- **≥75 Jahre 24%**

- **ECOG 0-2**

- **>1: 22%**

- **Normale Auswurffraktion**

- **8 Kurse CHOP tolerieren**

- **Keine schweren Komorbiditäten**

- **Keine periphere Neuropathie**

- **3a-EFS 57%**

- **RICOVER-60**

- **60-80 Jahre**

- **≥75 Jahre 13%**

- **ECOG 0-2**

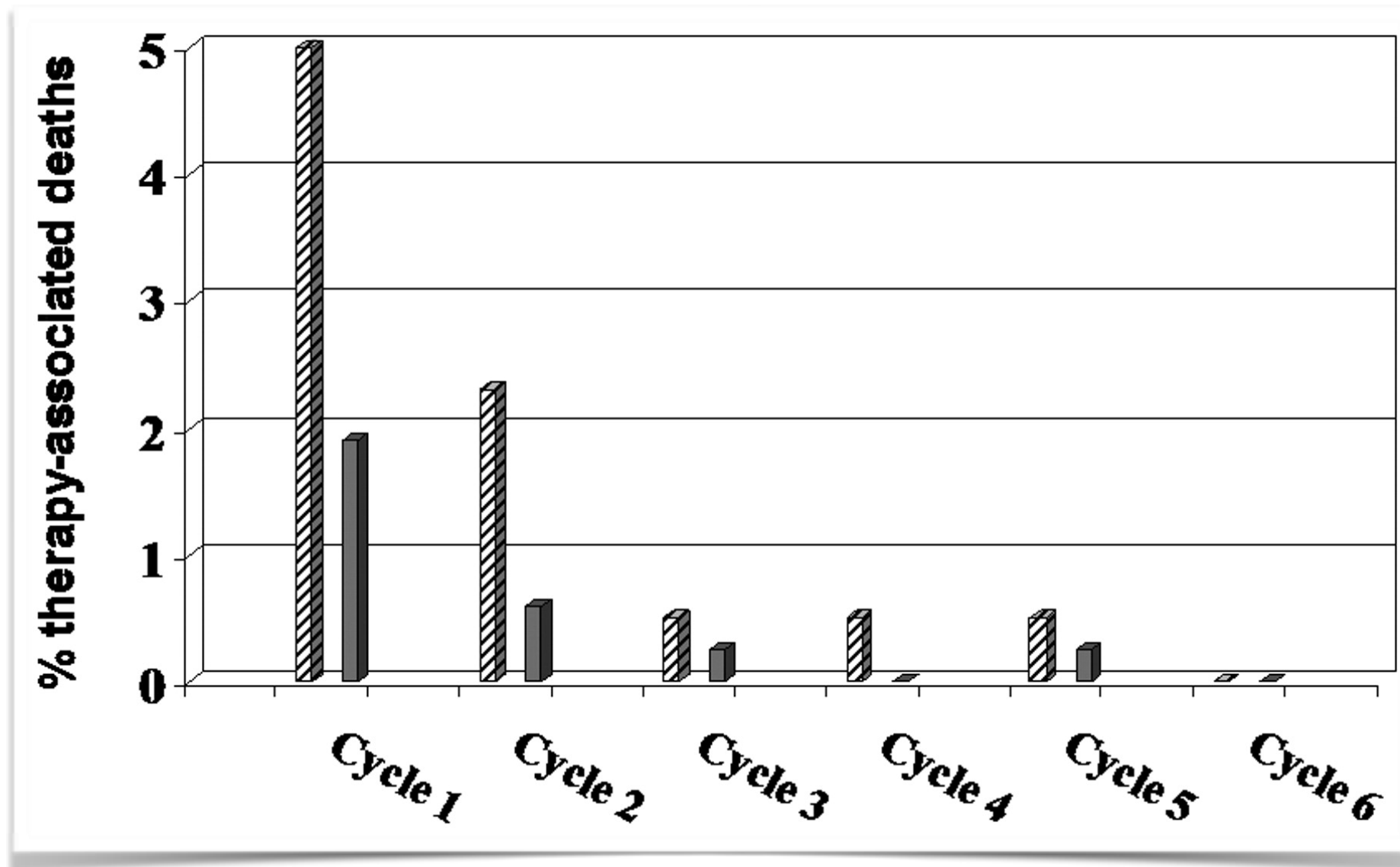
- **>1: 14%**

- **Keine bedeutende Einschränkung kardialer, pulmonaler oder hepatischer Funktion**

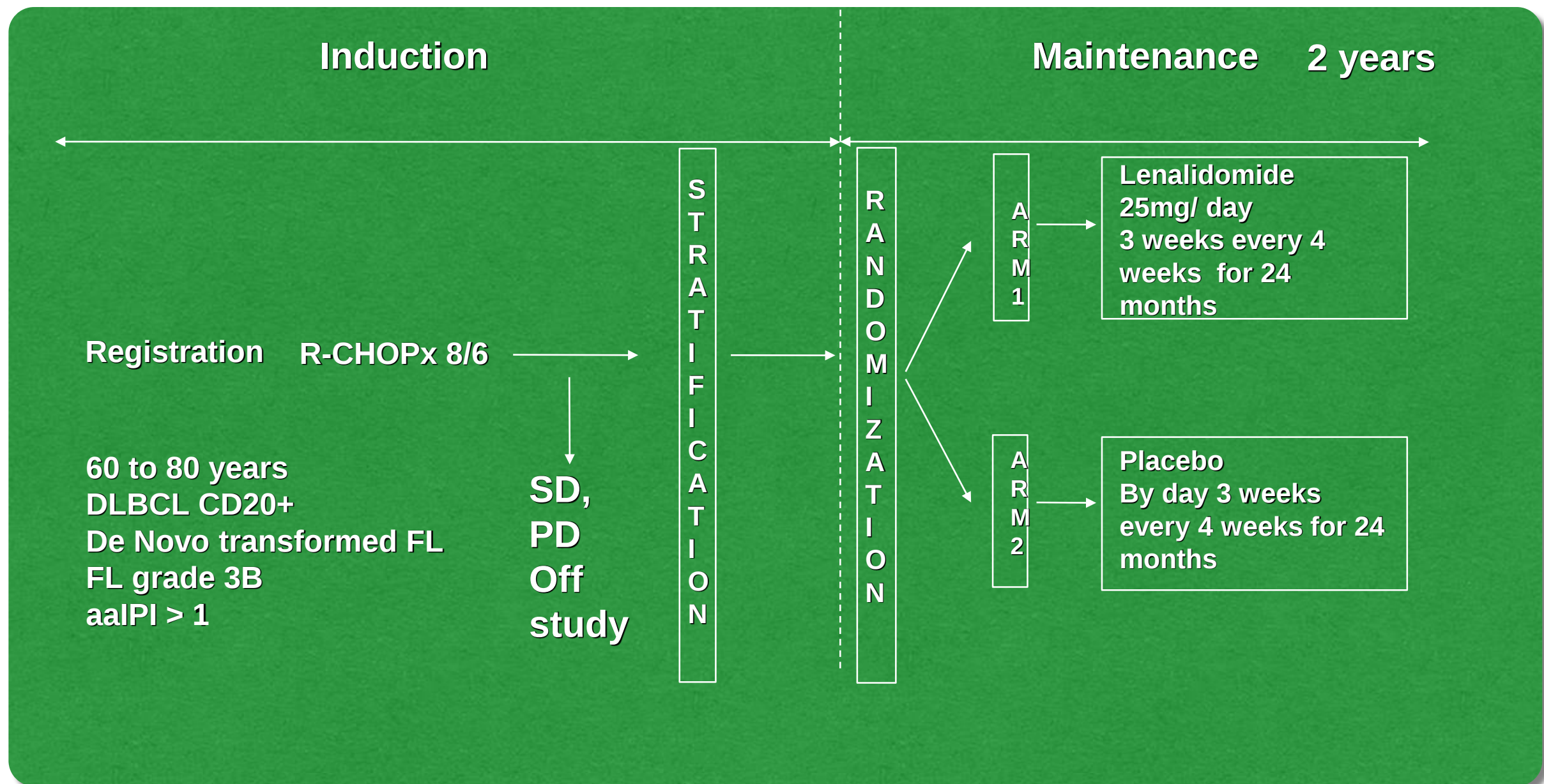
- **3a-EFS: 66,5%**

Prednisolon Vorphase

- Therapiebedingte Todesfälle nach CHOP vor und nach Einführung der Vorphase mit Prednisolon 100 mg/d 5-7 Tage und 1 mg Vincristin

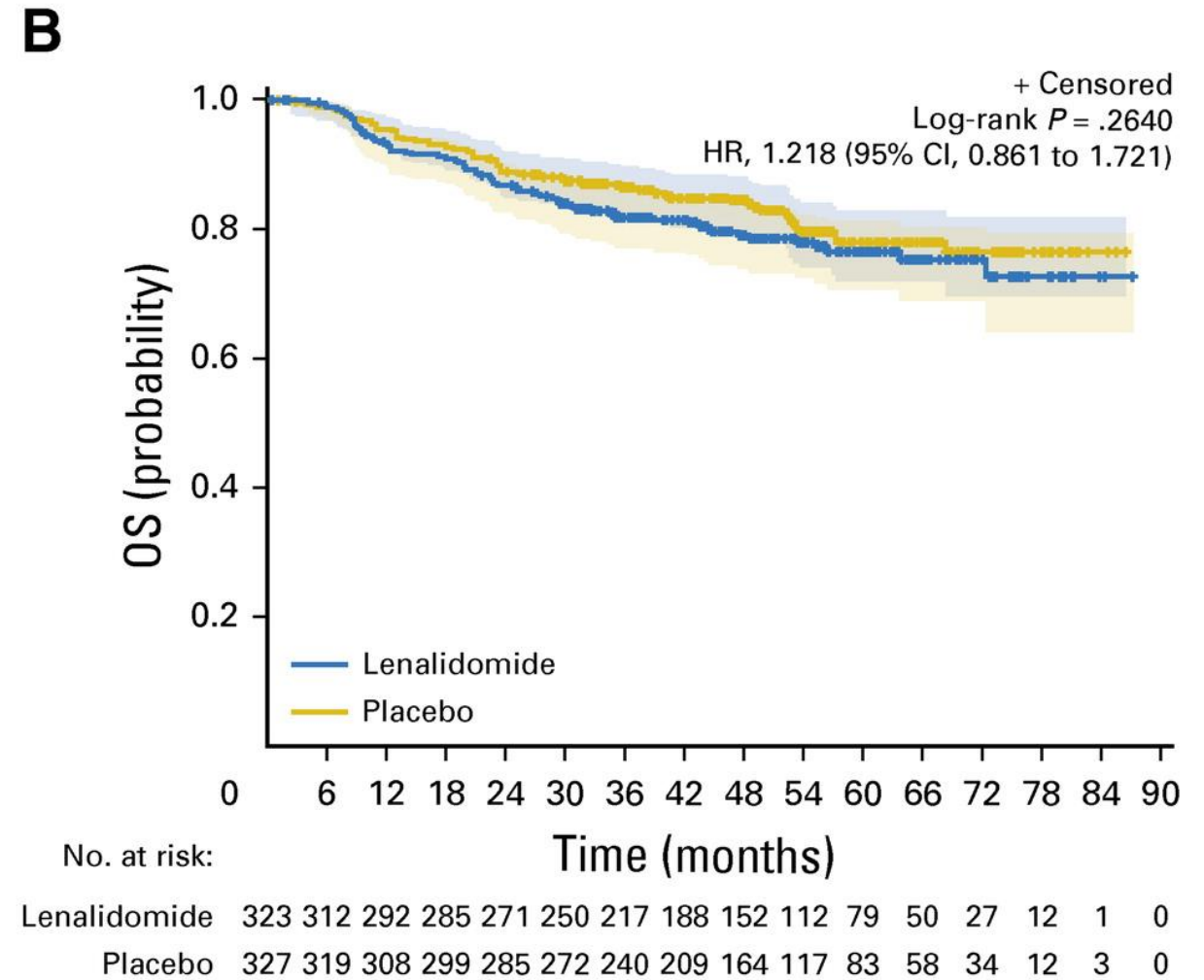
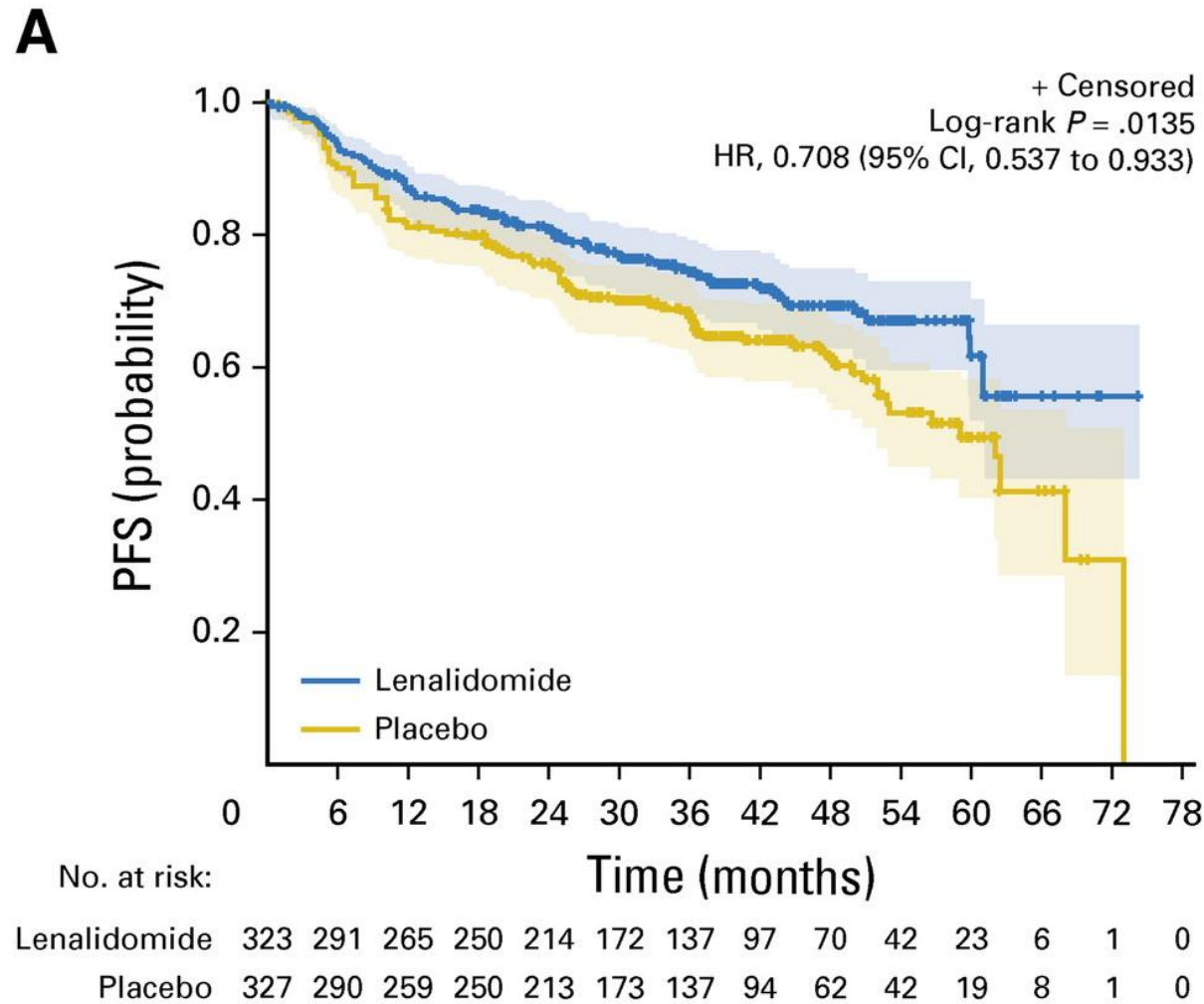


REMARC-Trial Lenalidomide Erhaltung



REMARC-Trial Lenalidomid Erhaltung

DLBCL, 60-80 a, aalPI >1

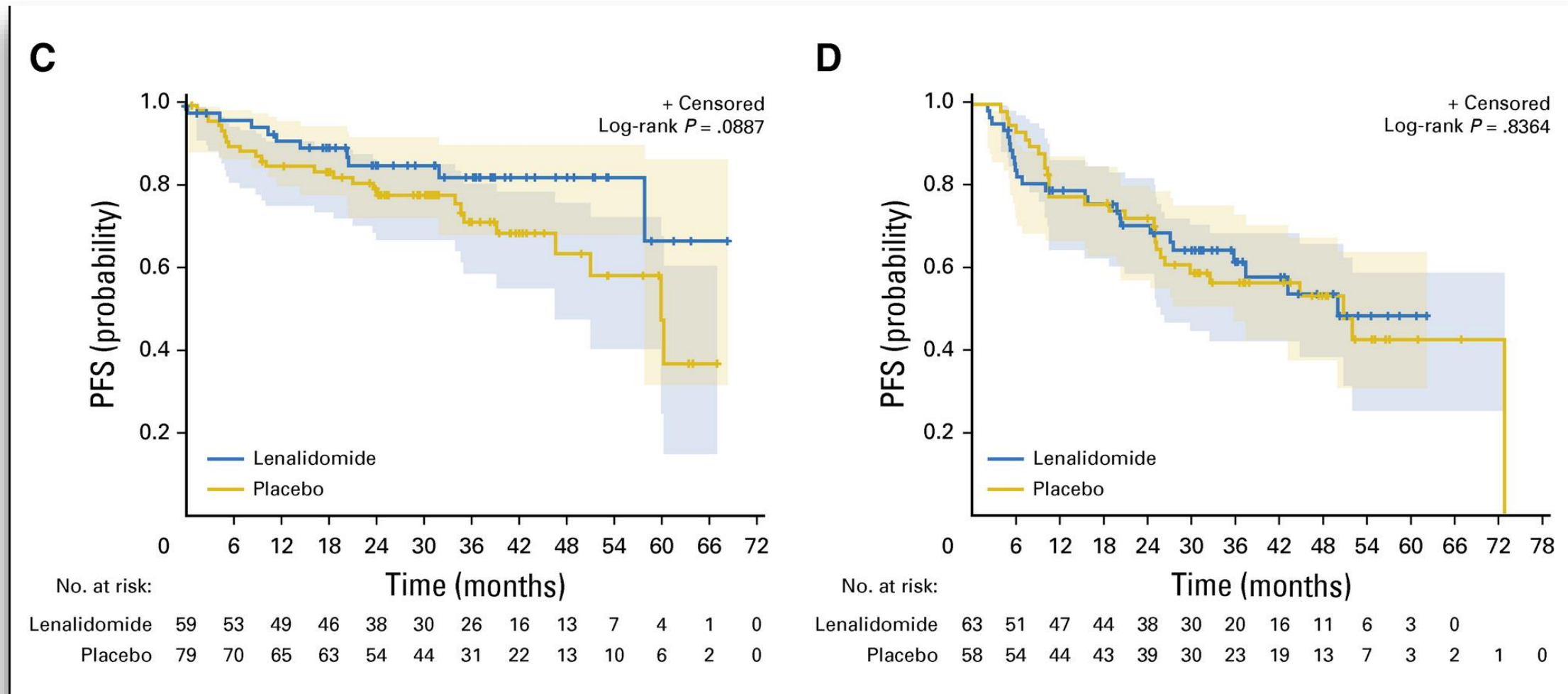


AGMT

Arbeitsgemeinschaft
Medikamentöse
Tumorthherapie

REMARC-Trial Lenalidomide Erhaltung

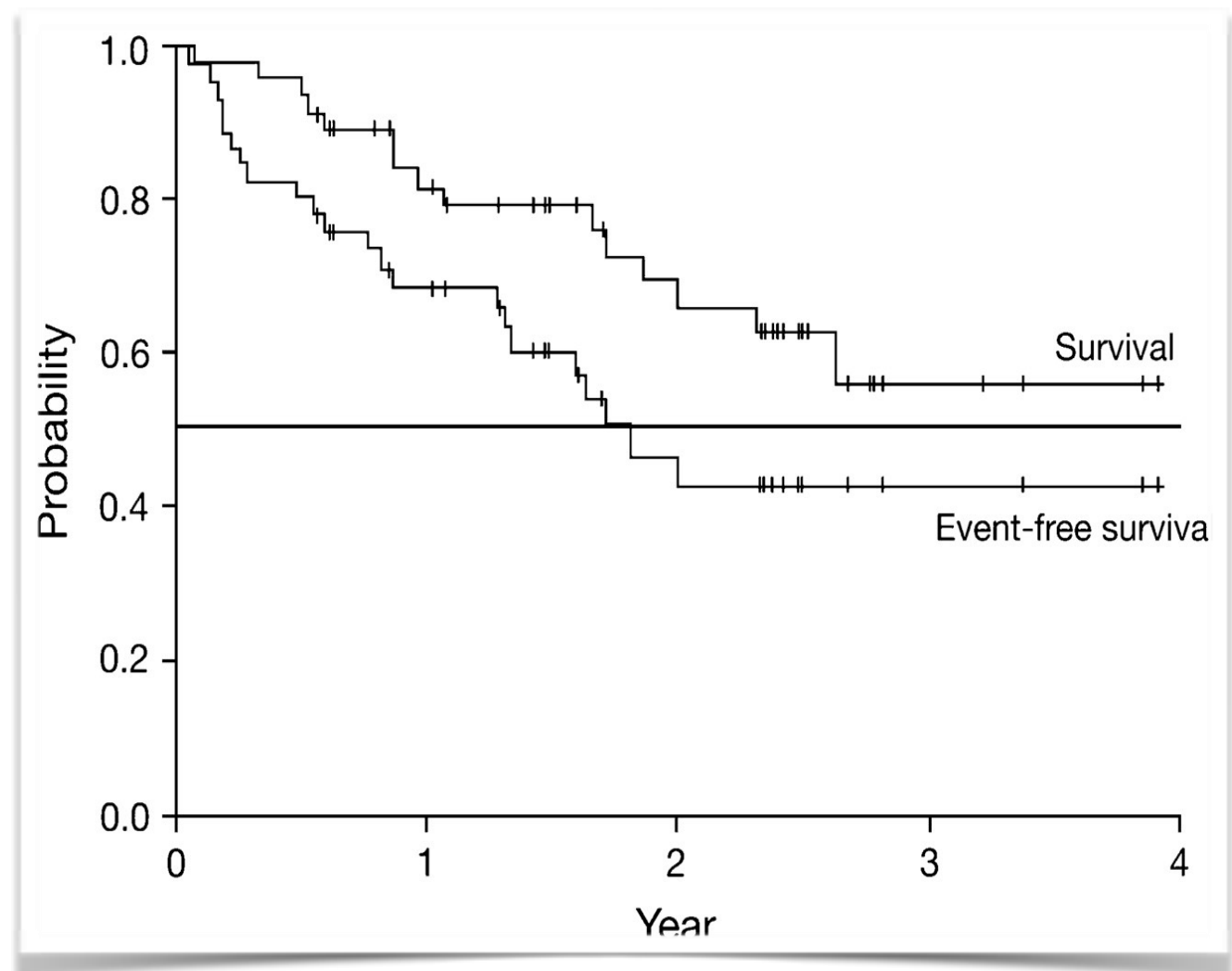
- DLBCL, 60-80 a, aalPI >1
- GCB vs. ABC

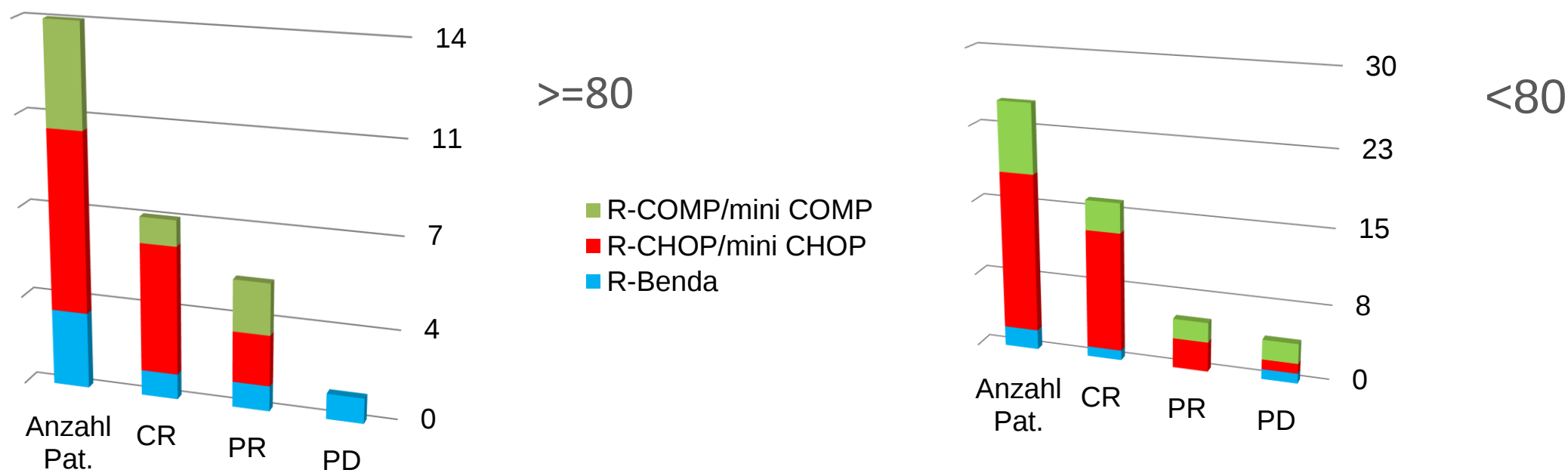


AGMT

Arbeitsgemeinschaft
Medikamentöse
Tumorthherapie

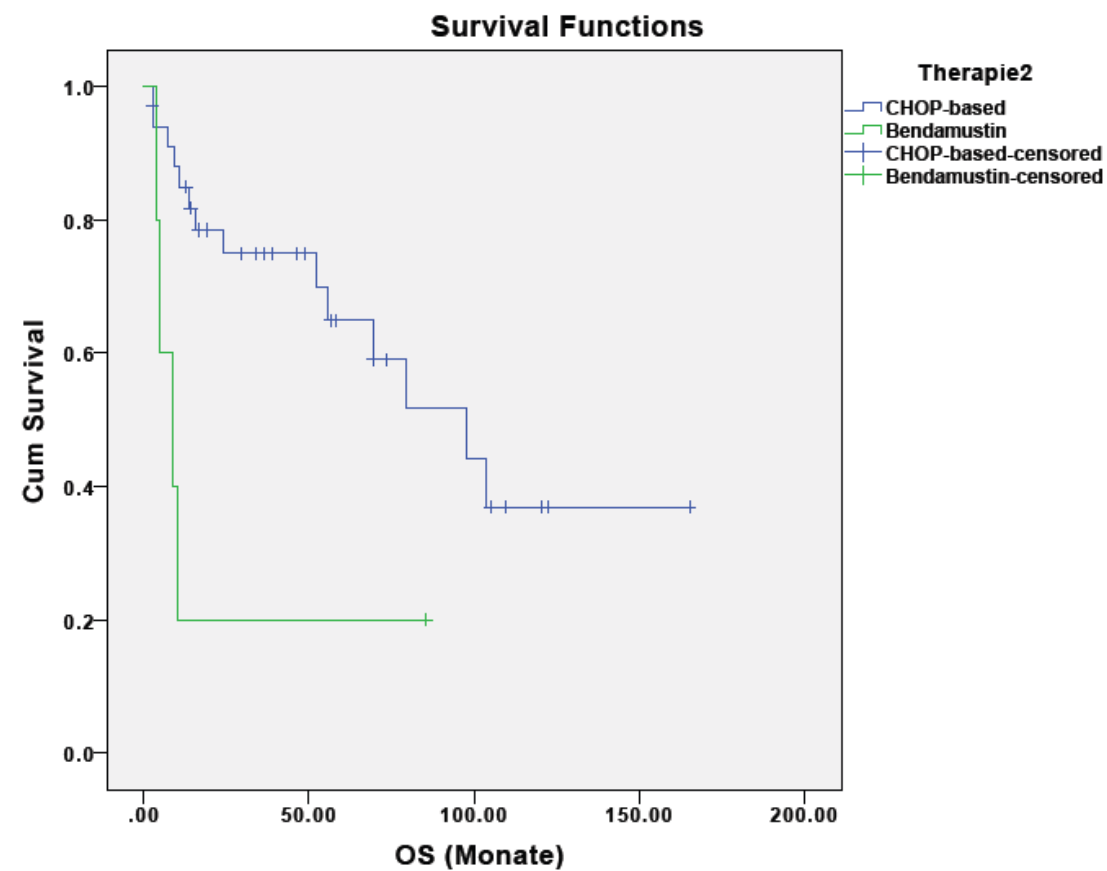
- R-GemOx
- 46 Pt, Alter 43-78, median 64 Jahre
- Primär oder sekundär refraktär
- 73% DLBCL
- CR 50%





Alter			Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
<80	Valid	PD	4	16.0	16.0	16.0
		PR	5	20.0	20.0	36.0
		CR	16	64.0	64.0	100.0
		Total	25	100.0	100.0	
	Missing	System	1	7.1		
Total			14	100.0		
≥80	Valid	PD	1	7.1	7.7	7.7
		PR	5	35.7	38.5	46.2
		CR	7	50.0	53.8	100.0
		Total	13	92.9	100.0	
	Missing	System	1	7.1		
Total			14	100.0		

OS alle Pat. CHOP-basierte Therapie vs. Bendamustin



Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	6.229	1	.013

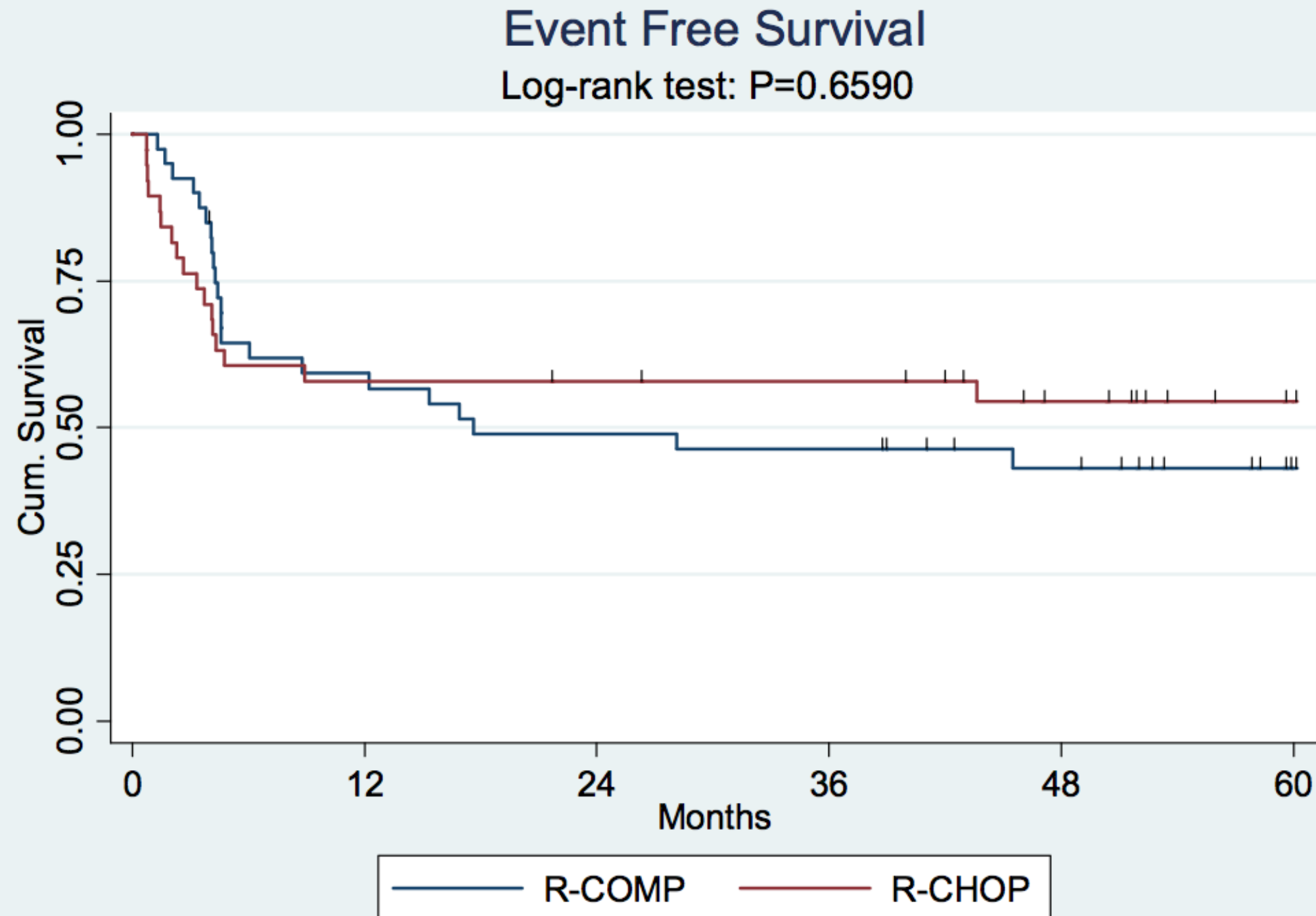
Means and Medians for Survival Time

Therapie2	Mean ^a				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
CHOP-based	93.995	12.957	68.599	119.391	97.767	22.748	53.180	142.354
Bendamustin	22.687	14.063	.000	50.250	9.000	4.418	.340	17.660
Overall	86.842	12.264	62.804	110.879	79.300	23.704	32.840	125.760

	R-COMP		R-CHOP	
randomisiert		43		45
ausgeschlossen		3		6
auswertbar		40		39
Alter med (range)	65 a	(18- 81)	65 a	(22- 84)
Alter >60a		24 (60,0%)		25 (64,1%)
m/w		23/17		22/17
WHO >1		1 (2,5%)		3 (7,7%)

	R-COMP	R-CHOP	<i>P</i>
Stomatitis	6 (15,0%)	18 (46,2%)	0,022
Kreatinin	3 (7,5%)	12 (30,8%)	0,021
Hämaturie	5 (12,5%)	12 (30,8%)	0,045
Granulo °3,4	18 (47,5%)	20 (51,2%)	0,091
Arrhythmie	4 (10,0%)	1 (2,6%)	0,498
Herzfunktion	23 (57,5%)	21 (53,8%)	0,79

AGMT NHL-14: R-COMP vs. R-CHOP

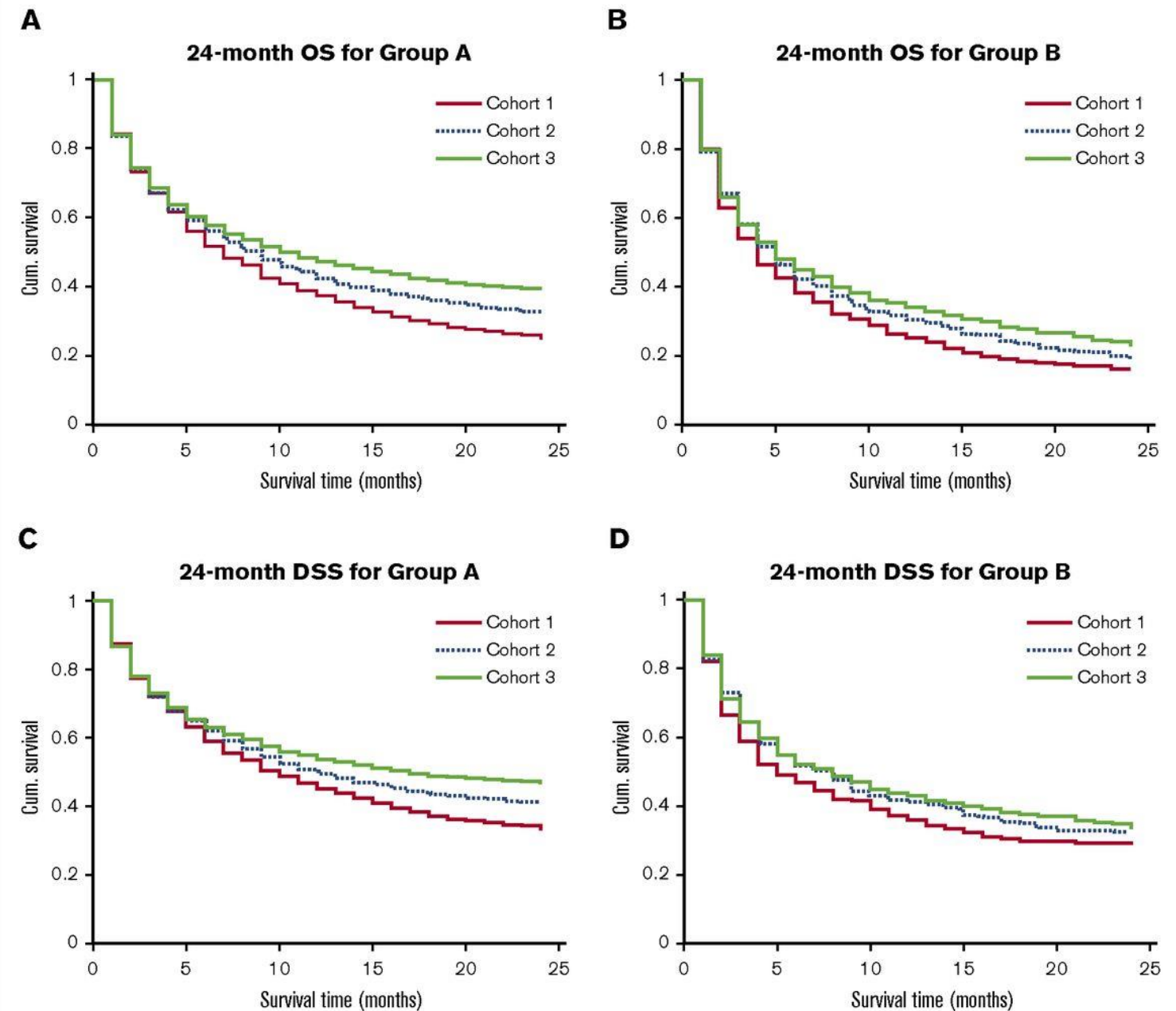


NPL-Doxorubicin bei älteren DLBCL

Author	Number of patients	Schedule	Results	Cardiac evaluation
Federico 2006	75	R-COMP	73% OR	Median ↓ LEVF 1%
Dell'Ollio 2007	20	R-COMP	95%	No cardiac event
	20	Vs R-CHOP (NPLD 50 mg/m ²)	90%	
Gimeno 2008	16	R-COMP (NPLD 30 mg/m ²)	100% OR 1Y OS 75%	1 ↑ LEVF No cardiac event
Visani 2007	20	R-COMP (NPLD 50 mg/m ²)	90% OR	2 CHF
Dell'Ollio 2011	80	R-COMP (NPLD 50 mg/m ²)	CR 82.5% PR 13.7%	No cardiac event

DLBCL >80 Jahre SEER-Database

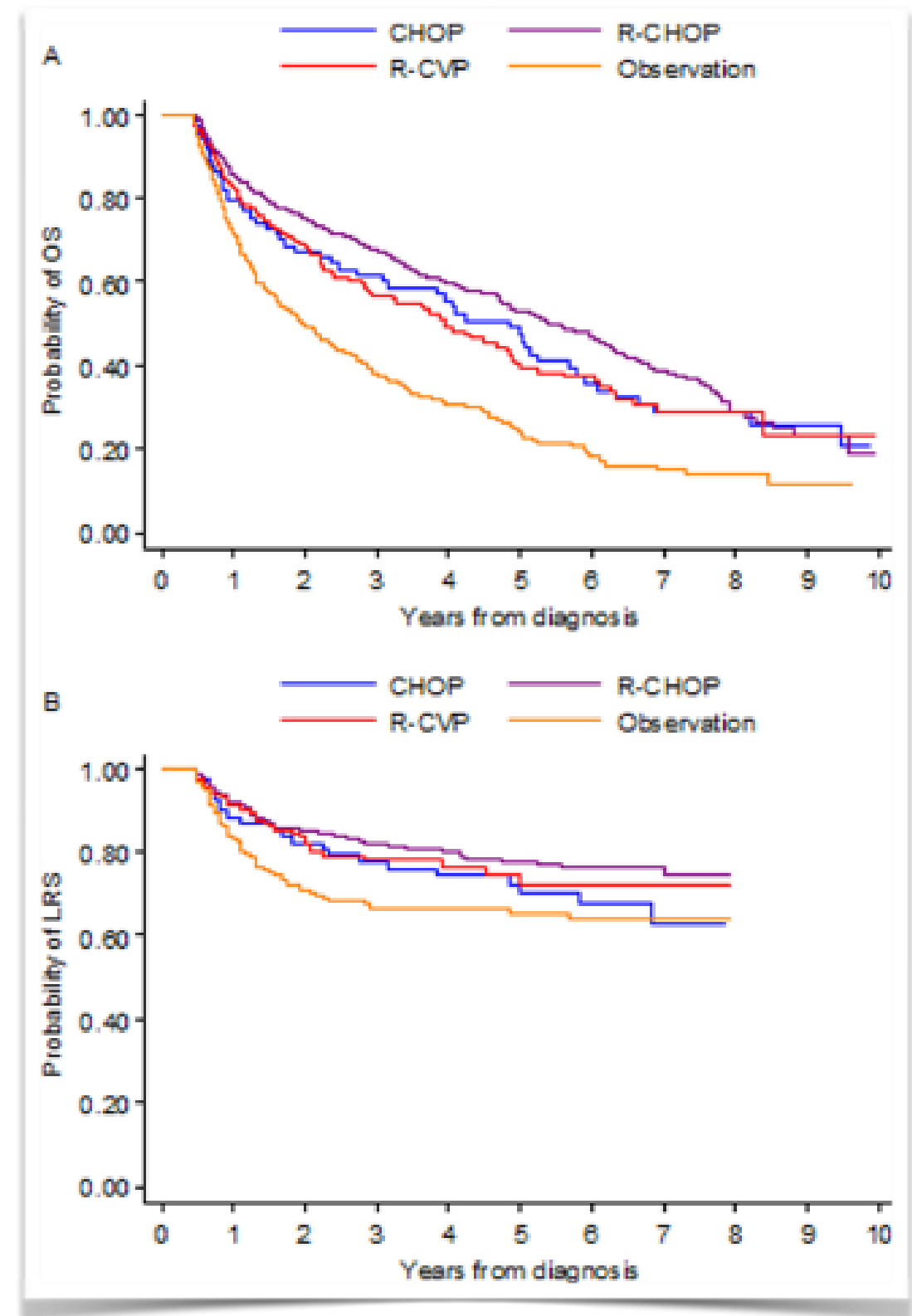
- **Gruppe A: 80-89a**
 - 12.415 Pt.
- **Gruppe B: $\geq 90a$**
 - 1.971 Pt.
- **Kohorte 1: 1983-1996**
 - 2.578 Pt.
- **Kohorte 2: 1997-2005**
 - 5.131 Pt.
- **Kohorte 3: 2006-2013**
 - 6.667 Pt.



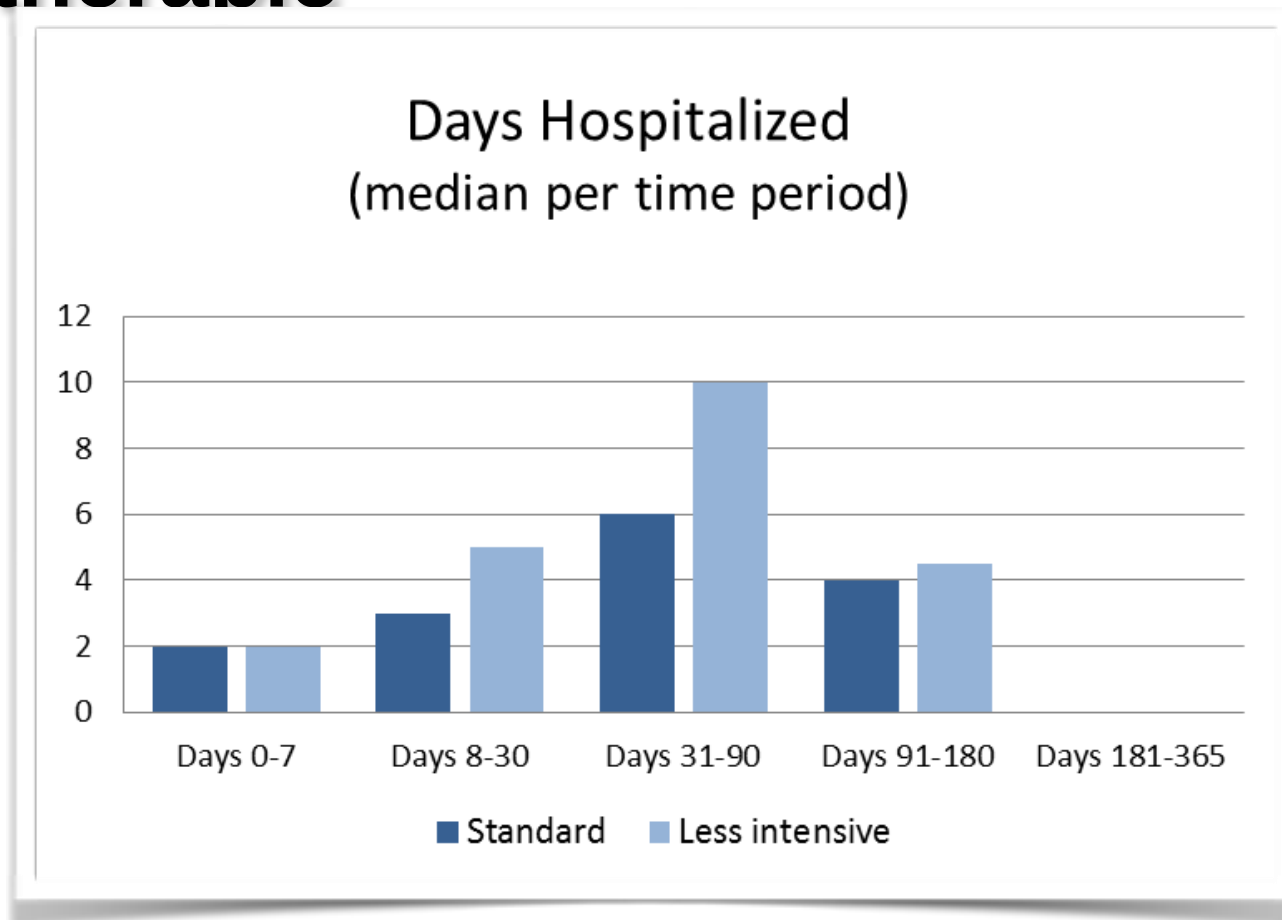
E

Survival	OS						DSS					
	Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3		Cohort 1		Cohort 2		Cohort 3	
	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B	Group A	Group B
3 month	67.1%	54.0%	67.2%	58.4%	68.5%	58.1%	72.0%	59.0%	71.8%	64.5%	72.6%	64.4%
6 month	51.6%	38.5%	55.9%	42.4%	57.5%	44.9%	59.0%	46.7%	62.0%	51.5%	62.9%	52.1%
12 month	37.0%	25.3%	42.4%	30.5%	47.2%	34.2%	45.0%	35.8%	49.3%	41.2%	53.6%	43.0%
24 month	25.0%	16.2%	32.3%	19.6%	39.0%	23.3%	33.5%	29.2%	40.6%	32.5%	46.9%	33.7%

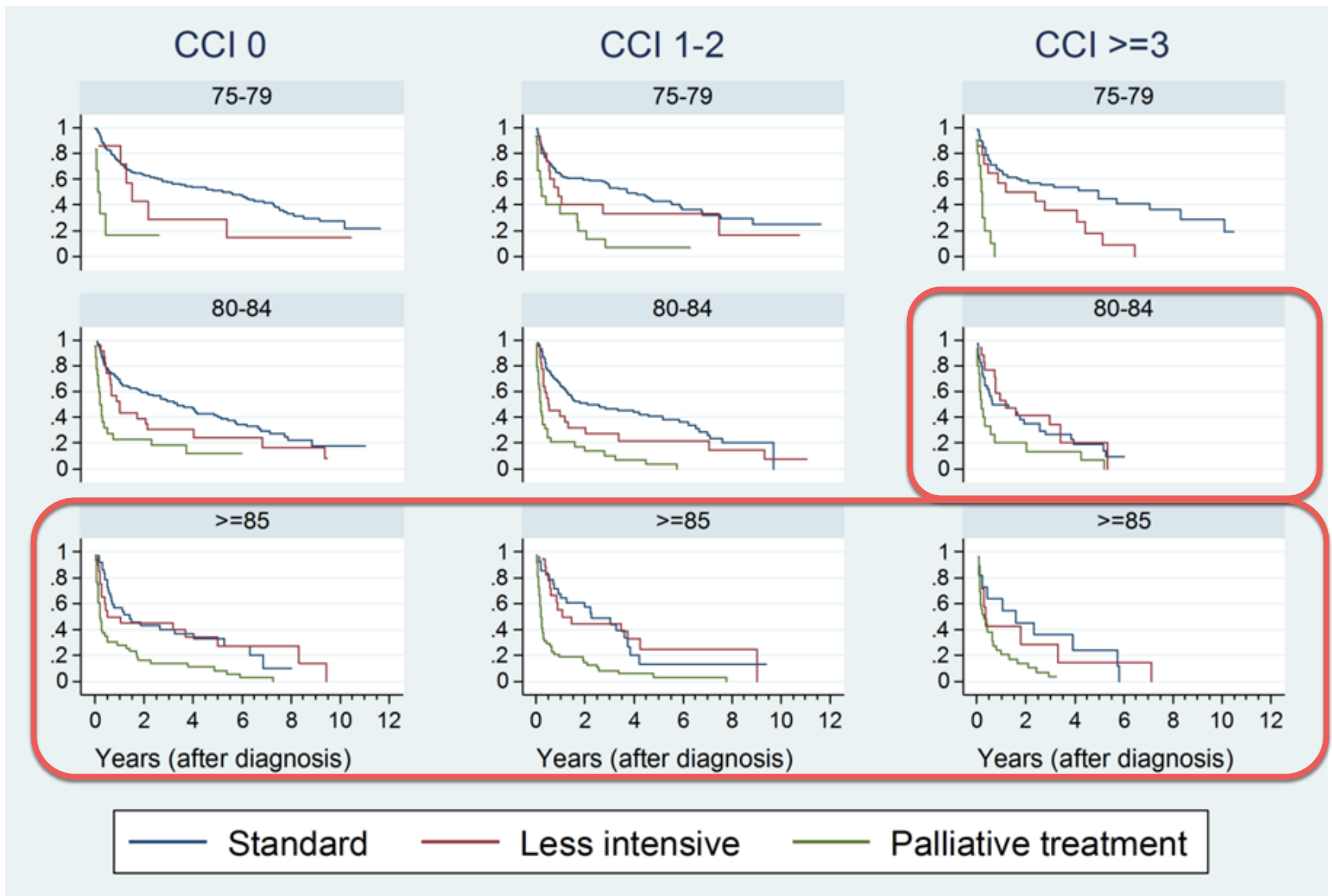
- 1.156 Pts. >80 Jahre
- R-CHOP: 51,5%
- R-CVP: 14,3%
- CHOP: 6,3%
- CVP: 2%
- BSC: 26%



- **1.011 Pts. DLBCL ≥ 75 Jahre**
- **Standard Therapie: R-CHOP like**
- **Weniger intensive Therapie: R-CEOP, R-CVP**
- **Palliative Therapie: Prednisolon, Rituximab, Strahlentherapie**

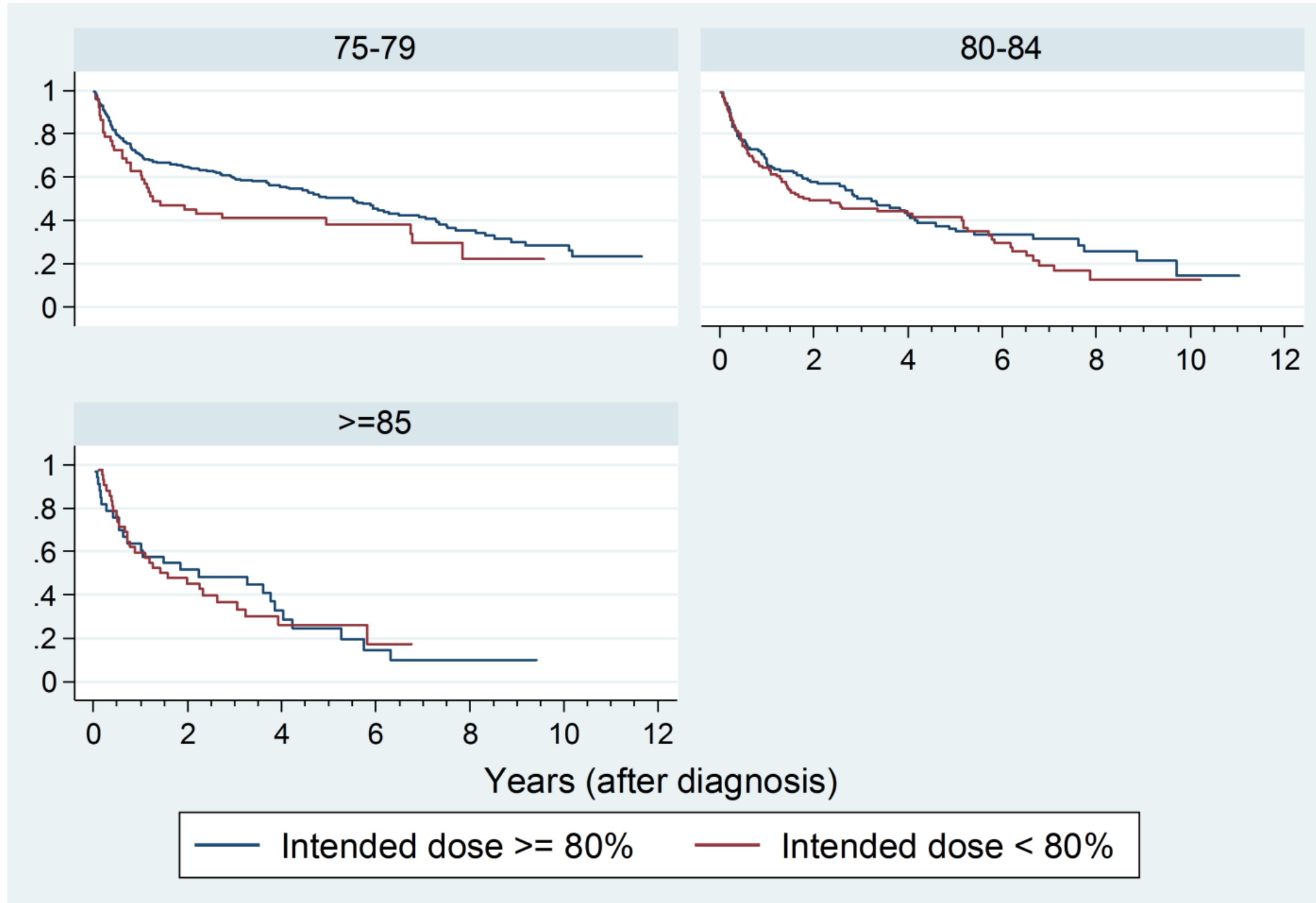


Overall survival



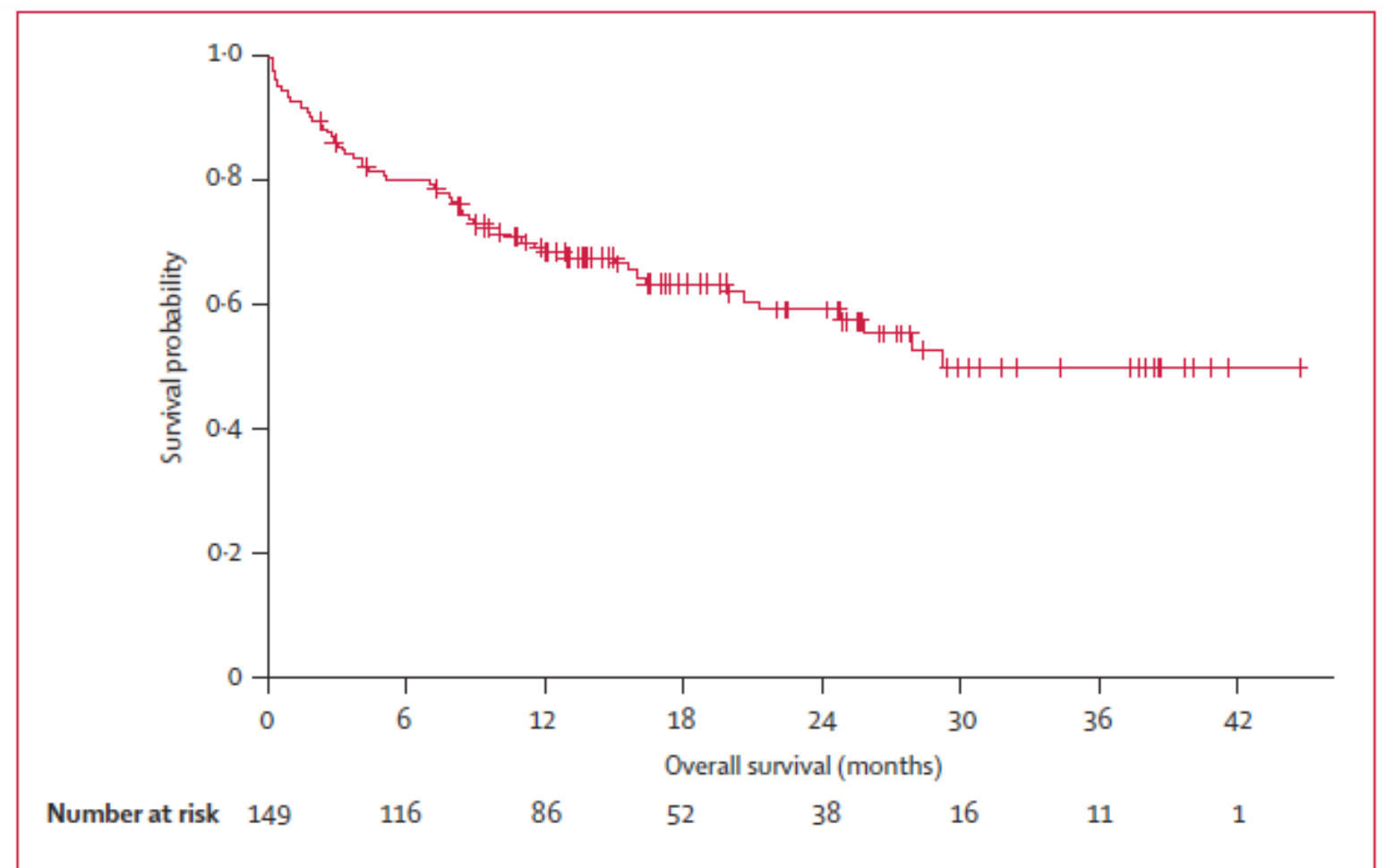
CCI = Charlson Comorbidity Index

Overall survival nach Anthracyclindosis



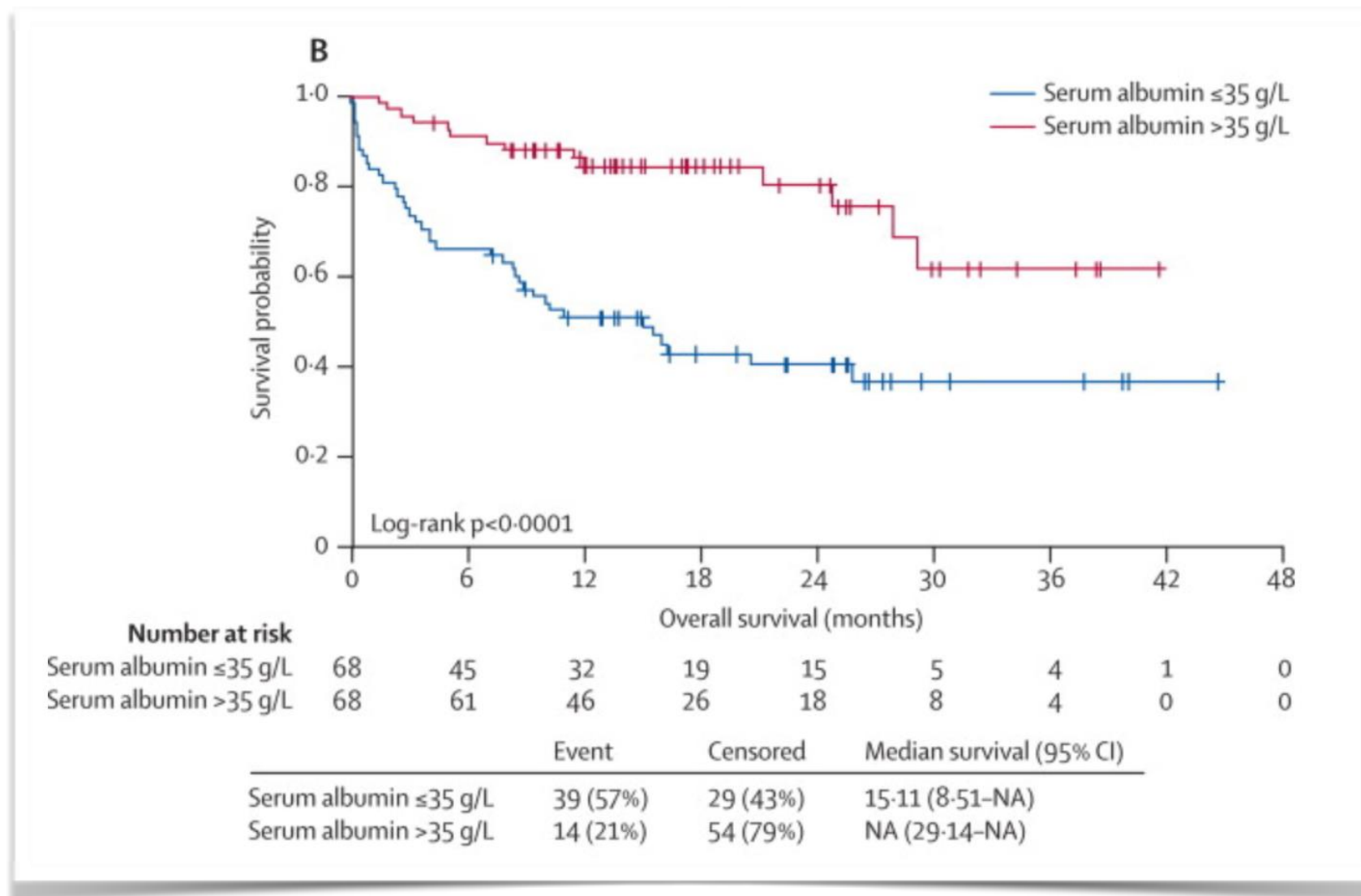
GELA LNH 03-7B: R-miniCHOP*6

- 150 Pts, med. 83 a (80-95a), ECOG <3
- 2a-PFS 47%, 2a-OS 59%
- 12 toxische Todesfälle
- 375 mg/m² Rituximab
- 400 mg/m² Cyclo
- 25 mg/m² Doxo
- 1 mg Vincristin
- 40 mg/m² Pred*5



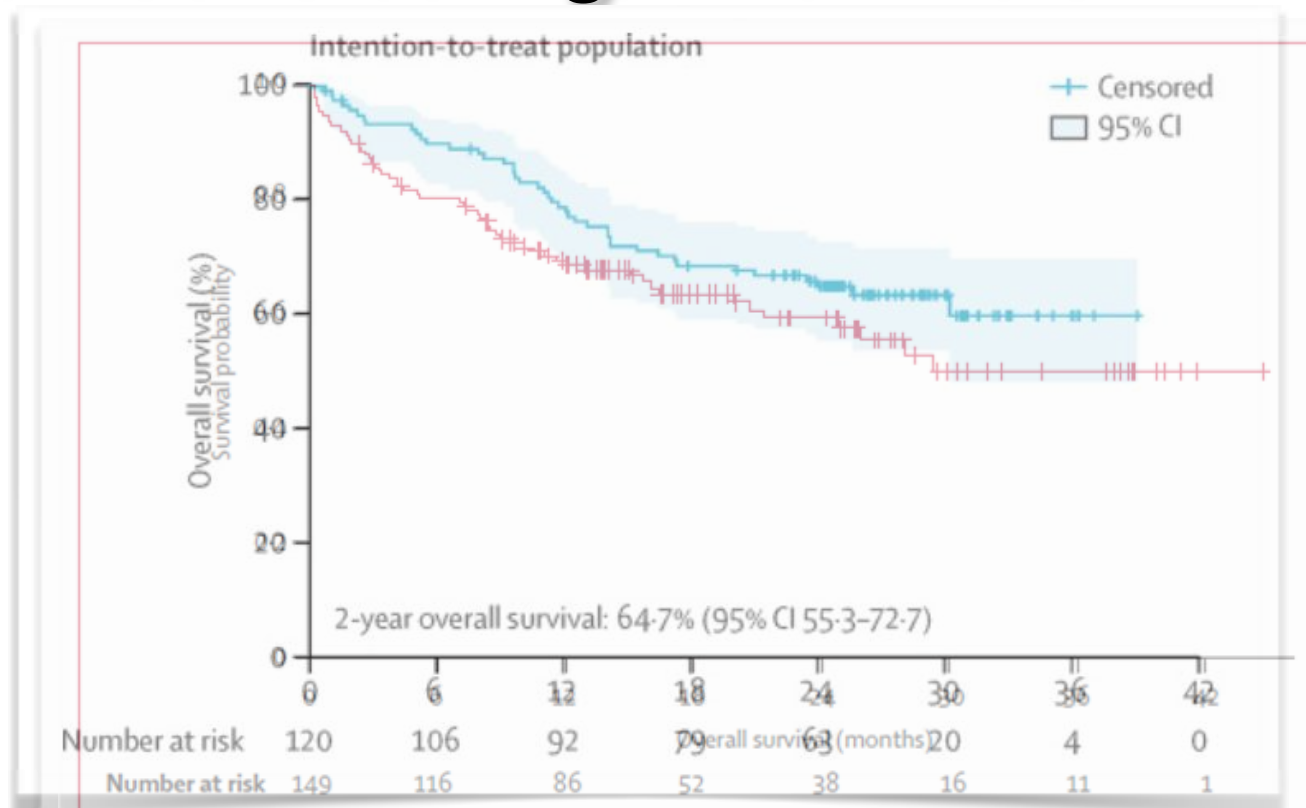
GELA LNH 03-7B: R-miniCHOP*6

- 150 Pts, med. 83 a (80-95a), ECOG <3
- 27 (18%) Todesfälle während der Therapie, davon 12 toxische Todesfälle



LYSA LNH 09-7B: Pre-phase Ofa-miniCHOP

- 120 Pts med Alter 83 a (80-95 a) ECOG <3 (10/12 Pts mit ECOG 3-4 eligible, wenn nach Vorphase <3)
- 2a-PFS 57,2%, 2a-OS 74,7%
- 12 (10%) Todesfälle während der Therapie, keine toxischen Todesfälle
- Vincristin 1mg po d -7, Prednisone 60 mg/m² d -7 bis -4
- 1.000 mg/m² Ofatumomab
- 400 mg/m² Cyclo
- 25 mg/m² Doxorubicin
- 1 mg Vincristin
- 40 mg/m² Prednisone*5



- **Geriatrisches Assessment**
- **Prednisolon Vorphase für alle >60-jährige**
- **R-CHOP für alle <80 Jahre CCI <3 und ECOG <3**
- **R(O)-miniCHOP für alle >80 Jahre und ECOG <3 ohne schwere Organeinschränkung nach Vorphase**
- **NPL-Doxorubicin statt Doxorubicin bei kardialer Begleiterkrankung**
- **Weniger intensive Therapien für >85-jährige und für 80-85 jährige mit CCI ≥ 3**