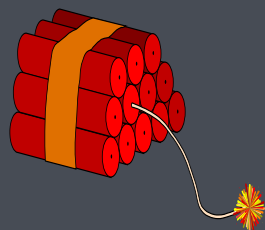




LIEČBA DLBCL VO VYŠŠOM VEKU S KOMORBIDITAMI



LYMFÓMOVÉ FÓRUM 2014

21. – 23. marec 2014, Bratislava



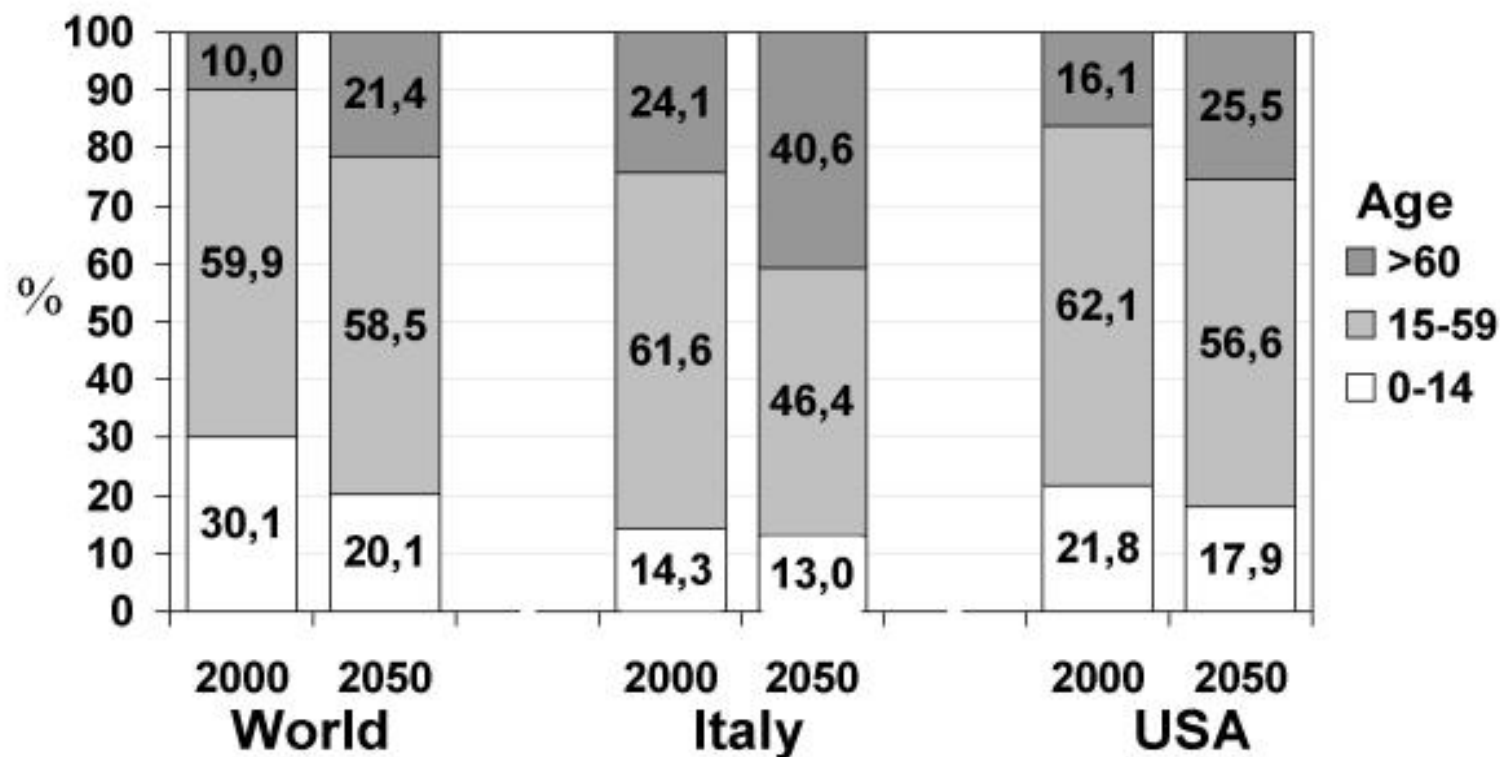
MUDr. Jana Jurkovičová

Univerzitná nemocnica L.Pasteura

Košice



VEKOVÉ ZLOŽENIE OBYVATEĽSTVA



Percentuálne zloženie populácie vo vybraných vekových skupinách v r. 2000 a v r. 2050.

Data from: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat (2003).

World Population Prospects: The 2002 Revision. Highlights. New York: United Nations.

"DEFINÍCIA" STARŠÍCH PACIENTOV



- **60-65 r.:** *cutoff* v klinických štúdiách
- **75 r.:** *breakpoint* – komorbidity, dependencia, geriatrické syndrómy
- **"starší DLBCL pacient":**
„..... jeho fyzická a mentálna výkonnosť mu nedovoľuje podstúpiť HD-CHT a ATPKB bez excesívneho rizika.....“
(Pfreundschuh)

EPIDEMIOLOGIA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



- **50%** novodg. pacientov s DLBCL je nad **65 r.**
- častejšie **podtypy** sú **so zlou prognózou:**
 - imunoblastický
 - ABC variant
 - EBV⁺ DLBCL u starších
 - EBV⁺ klonálna B lymfoidná proliferácia (vysoké IPI
agresívny priebeh,
medián prežitia 2 r.)
- zriedkavé:
 - anaplastický veľkobunkový lymfóm
 - primárny mediastinálny lymfóm

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



- **Kuratívna** vs. **paliatívna** liečba
- **R-CHOP** – štandard pre FIT pacientov
- **50% sa vylieči**
- **Podporná liečba** je kľúčová: antiinfekčná, rast. faktory
- **RAT ?**
- Relaps/progresia: **nové MoAb, malé molekuly, klinické štúdie**

FYZIOLÓGIA STARŠÍCH PACIENTOV



- **KD** - redukovaná hematopoetická rezerva (ÿ cytopénie Ž substitúcie, ÿ potreba rast. faktorov)
- **pečeň** - funkcia (porucha metabolizmu liečiv, Ž ÿ toxicita)
- **obličky** - GF (oneskorenie exkrécie, úprava dávok dľa ClCrea)
- **telesný tuk** - fyziologický nárast + redukcia aktívnej masy Ž zmena distribúcie, oneskorenie exkrécie Ž ÿtoxicity
- **psychické zmeny** Ž ÿemočná labilita, tolerancia stresu, nutné častejšie vizity pre *compliance* (hlavne p.o.CHT)

Odporúčané

- echo
- spirometria

R-CHOP kandidát: NYHA < 3, EFLK > 50%
 FeV₁ > 50%, DPC > 50%

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



KOMORBIDITA 1 PREŽÍVANIE

Komorbidita je nezávislý predikčný faktor prežívania,

nakoľko

komorbidita a polymedikácia ovplyvňujú toleranciu liečby

FUNKČNÉ ŠKÁLY (*Performance scales*)



ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*

CGA - *Complete Geriatric Assessment* (komplexné, v praxi časovo náročné, v publikáciách) zahŕňa: funkčný status, komorbidity, kognitívne funkcie, nutričný a psychologický status, sociálna podpora, chronická medikácia

ADLs - *Activities of daily living* (sebahodnotiace)

IADLs - *Instrumental Activities of daily living* (sebahodnotiace)

CIRs - *Cumulative Illness rating scale* (komorbidity a ich funkčné následky)

"Gait speed", "get up and go" test



Timed up-and-go, hand grip, Tinetti gait-and-balance test

+ sebahodnotiaci test sú vhodné a ľahko realizovateľné aj v dennej onkologickej praxi a sú doporučované pre pacientov nad 80 rokov (fyziologický, biologický vek) a u mladších so závažnými komorbiditami

- doporučenie : realizovať po 7 dňovej predfáze (Pfreundschuh, 2010)

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV

- PREDFÁZA -



ZAVEDENIE PREDFÁZY (NHL-B2 trial, Pfreundschuh, 2010)

vinkristín 1 mg total, D1
prednizón 100 mg, D1-D7

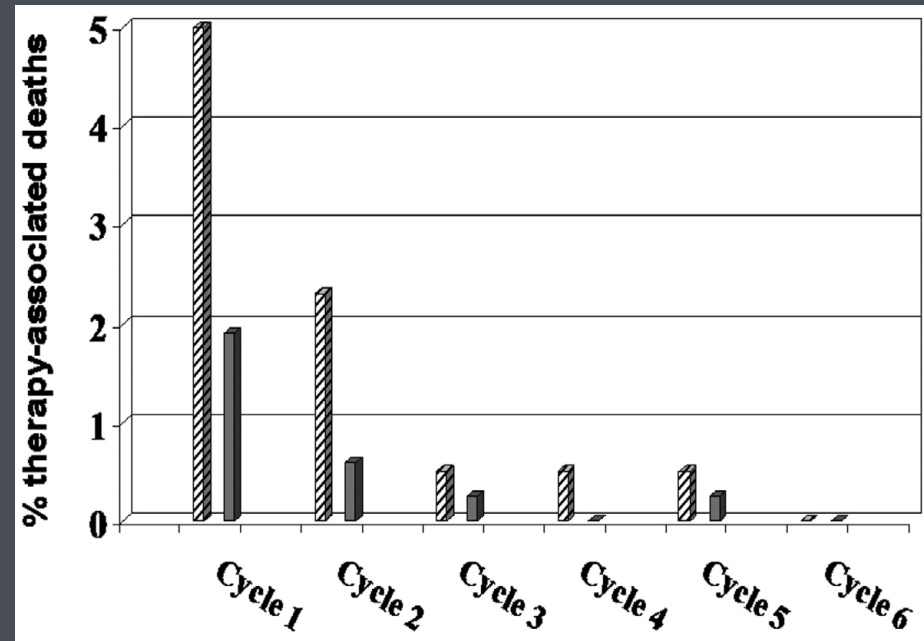
Dôvody:

tzv. „Efekt 1. cyklu“
toxicita 1. R-CHOP / 21 / 14
neutropénia, # TRM

Šu starších vs. u všetkých (Nem.)
Šhodnotenie PS po 7 dňoch predfázy

Výhody:

- lepší PS
- lepšia tolerancia liečby (R-CHOP)
- menší tumor lysis sd




Therapy-associated deaths in the NHL-B2 trial.
Before and after the introduction of prephase treatment

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



4 TERAPEUTICKÉ PODSKUPINY

1. lokalizované ochorenie a/alebo priaznivá prognóza
2. pokročilé ochorenie a/alebo nepriaznivá prognóza
3. fragilní pacienti 
4. relabujúci pacienti



LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV

1. LOKALIZOVANÉ OCHORENIE A/ALEBO PRIAZNIVÁ PROGNOZA

- štádium I, II, IPI- I (vek), bez bulky masy
- RICOVER – 60 trial: pac. > 60 r. liečení R-CHOP majú horšie výsledky kvôli agresívnejšiemu biologickému správaniu sa DLBCL (*nie toxicite liečby*) a vo veku < 80 r. nevyžadujú redukciiu liečby (štádium I, II, IPI I-vek, bez bulky)

"

Nemecko: 6 x R-CHOP-14 + 2 x R

USA : R-CHOP < 6-8 + RAT

3 x R-CHOP-21 + 1 x R + RAT Ž nedokáže odstrániť malígny klon
Ž neskoré relapsy

3 x R-CHOP Ž PET⁻ Ž **4. R-CHOP** Ž KR (Sehn, 2007)

Ž 6 cyklov Ž 4 cykly, bez RAT

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



2. POKROČILÉ OCHORENIE A/ALEBO NEPRIAZNIVÁ PROGNÓZA

- **6 x R-CHOP-14 + 2 x R** (RICOVER – 60 trial)
- **6 x R-CHOP-14 vs 8 x R-CHOP-14**
ani u neskorých responderov, tj 4 x R – CHOP ' PR nie je dokumentovany
benefit + 2 cyklov CHOP



LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21

Veľa porovnávacích štúdií6 x R-CHOP-14štandard ??

- DSHNHL (*German High-Grade non Hodgkin Lymphoma Study Group*)
– RICOVER-60 trial:
6x R-CHOP-14 vs. 8 x R-CHOP-14 (*toxicita*)
- GELA (*French Adult Lymphoma Study Group*) – u starších DLBCL:
8 x R-CHOP-21 vs. 8 x R-CHOP-14 (*bez predfázy, bez G-CSF*)
- NCRI (*British National Cancer Research Institut*) – všetky DLBCL
6 x R-CHOP-14 vs. 8 x R-CHOP-21

U všetkých: **porovnateľná účinnosť**, krátkodobá aj dlhodobá **toxicita**

U mnohých: **možný benefit z intenzifikovného režimu a 14 dní** (high risk, elderly, **rýchlejšie dosiahnuté plató v hladinách Rituximabu**)

Dĺžka liečby: 12 týždňov vs 24 týždňov



LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV

- ÚLOHA RÁDIOTERAPIE -

1. R-CHOP < 6-8 + RAT (USA) (št.I, II)

3 x R-CHOP-21 + 1 x R + RAT ž nedokáže odstrániť malígnu klon
ž neskoré relapsy

2. RAT na bulky masu:

6 x R-CHOP-14 al. 8 x R-CHOP-21 ž **KR ž RAT bez benefitu**

6 x R-CHOP-14 al. 8 x R-CHOP-21 ž **Kr_v, PR ž RAT predlžuje PFS**

R-CHT ž nedosiahnutá KR ž RAT na bulky

KR (PET,CT).....2-4 t po R-CHT,
.....6-8 t po RAT



LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV

- MUŽI vs. ŽENY -

1. RICOVER –60 trial

- pri analýze progresie M-Ž pri R-CHOP-14 bolo **vyššie riziko progresie u mužov** (1,127; P= .0348), ktoré **sa zosilnilo pri liečbe Rituximabom** (1,592; P= .004)
- zistilo sa, že **sérové hladiny rituximabu rastú u starších mužov asi o 1/3 pomalšie** ako u starších žien (redukovaný klírens R), preto aj **benefit starších mužov oproti starším ženám je z pridania R menší**
- preto: analýza dávok rituximab 500 mg/2 u mužov (?)
 - 1.aplikácia R sólo (pred CHOP)
 - total 9 dávok R (?)

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



3. FRAGILNÍ PACIENTI

- presná definícia nie je stanovená
 - vek > 85 rokov
 - závislosť pri ADL
 - veľká slabosť, vyčerpanosť, veľmi nízka váha
 - veľmi pomalá chôdza, slabý stisk ruky, veľmi znížená telesná aktivita
1. 1 týždeň predfáza (vinkristín 1 mg total, PDN 7 dní)
 2. hodnotenie PS
 3. spoločné rozhodnutie lekár-pacient-rodina
 4. ak liečba: **rituximab sólo** (35% odpovie, stav sa zlepší), potom pridať **bendamustín** alebo **vinblastín** alebo **chlorambucil**

LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV



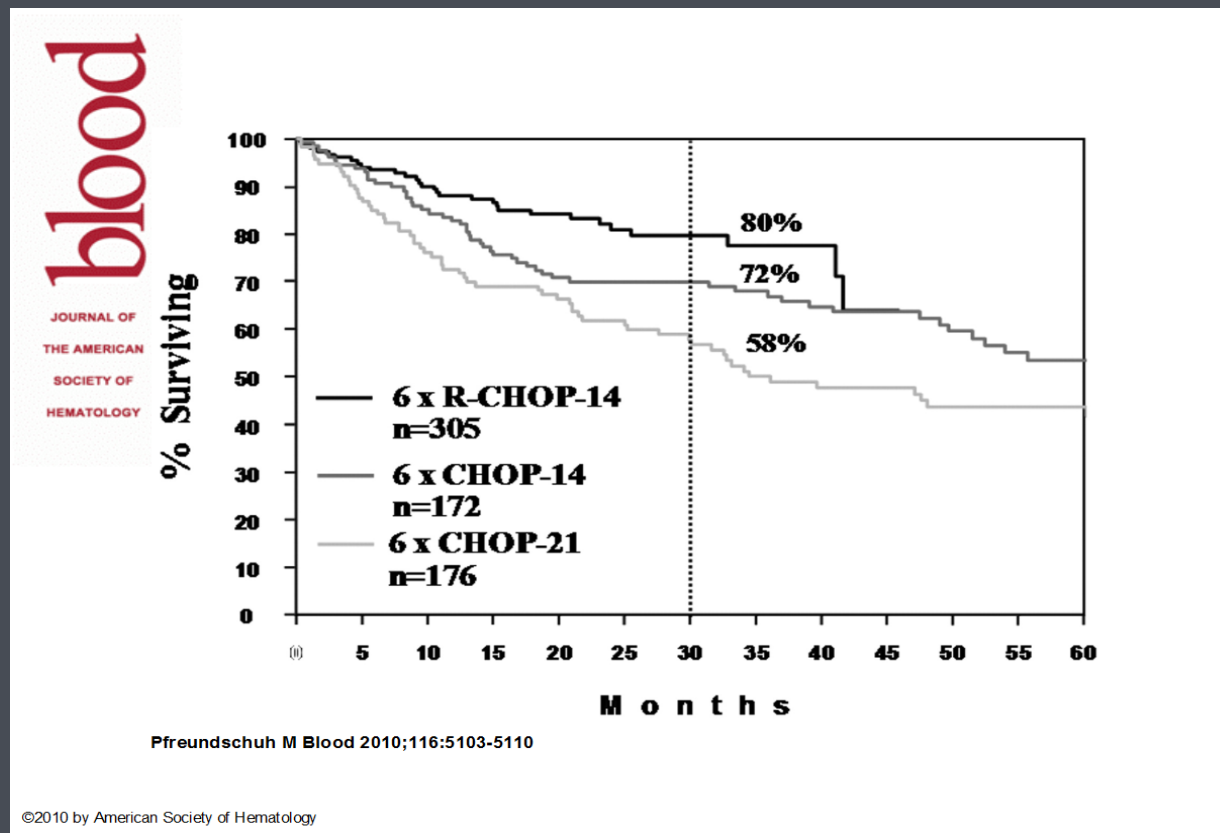
4. RELABUJÚCI PACIENTI

- PS !
- **HD-CHT + ATPKB** (iba zriedka)
- **R-GEMOX / 14 dní** (rituximab, gemcitabín, oxaliplatina)
- ↗
- Ideálne: **klinické štúdie** (...nové protilátky a malé molekuly)



LIEČBA DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV

Progresia v liečbe u starších pacientov s DLBCL



ANZINTER3 TRIAL (INTERGRUPPO ITALIANO LINFOMI)



R-CHOP vs R-miniCEOP u starších

Rituximab, cyklofosfamid, **doxorubicín**, **vinkristín** a prednizón
vs.

Rituximab, cyklofosfamid, **epirubicín**, **vinblastín** a prednizón

- zahrnutí: fit (CGA) elderly nad 65 r., št. II-IV
- 6 x R-CHOP (110 pac.) vs 6 x R-miniCEOP (114 pac.)
- Výsledok: **KR @70%** (p=0,466), follow-up 42 mes.,
- 5r. EFS 46 mes (R-miniCEOP) vs.48 mes (R-CHOP) (p=0,538)
- pac. > 72 r. s nízkym rizikom lepšie s R-miniCEOP (p=0.011)

▷ **Menej intenzívny R-miniCEOP by mohol byť dobrou voľbou pre pacientov >72 r. s nízkym rizikom**

RD-RCHOP U STARŠÍCH PACIENTOV S DLBCL

- cieľ: účinnosť a toxicita
- zahrnutí: 85 novodg. pacientov > 65 r. od 06/2004 do 12 /2012
- redukovaná dávka R-CHOP (**RD-RCHOP**) / 21 dní, 6-8 cyklov

RD-RCHOP	D: 0	rituximab 375 mg/m ²		R-CHOP
	D: 1	cyklofosfamid <u>600</u> mg/m ²		750 mg/m ²
		doxorubicín <u>30</u> mg/m ²		50 mg/m ²
		vinkristín <u>1</u> mg bolus		1,4 mg/m ² , max. 2 total
	D:1-5	prednizon <u>40</u> mg	↗	60mg/m ²

- **G-CSF pri neutropénii gr.IV alebo akékoľvek febrilnej neutropénii**

RD-RCHOP U STARŠÍCH PACIENTOV S DLBCL

VÝSLEDKY A ZÁVER



VÝSLEDKY: KR: 67,1%
ORR: 89,5%
3r EFS: 71,9 ±5,1
3r OSR: 83,3 ±5,1 (over all survival ratio)

Zlé prognostické faktory: CRP > 1,31 mg/dl
nedosiahnutie KR

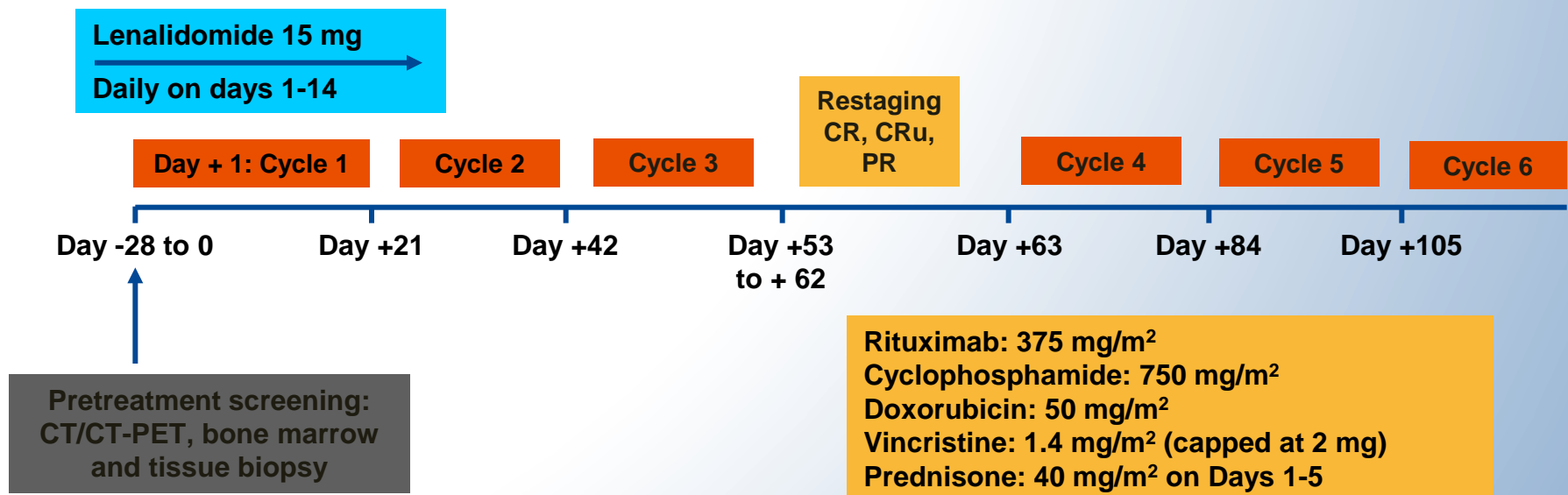
Hematologické NÚ: _neutropénia gr.3,4: 35,3%
febrilná neutropénia: 3 %

ZÁVER:

RD-RCHOP je dobre tolerovaná a efektívna chemoterapia u starších pacientov s DLBCL.

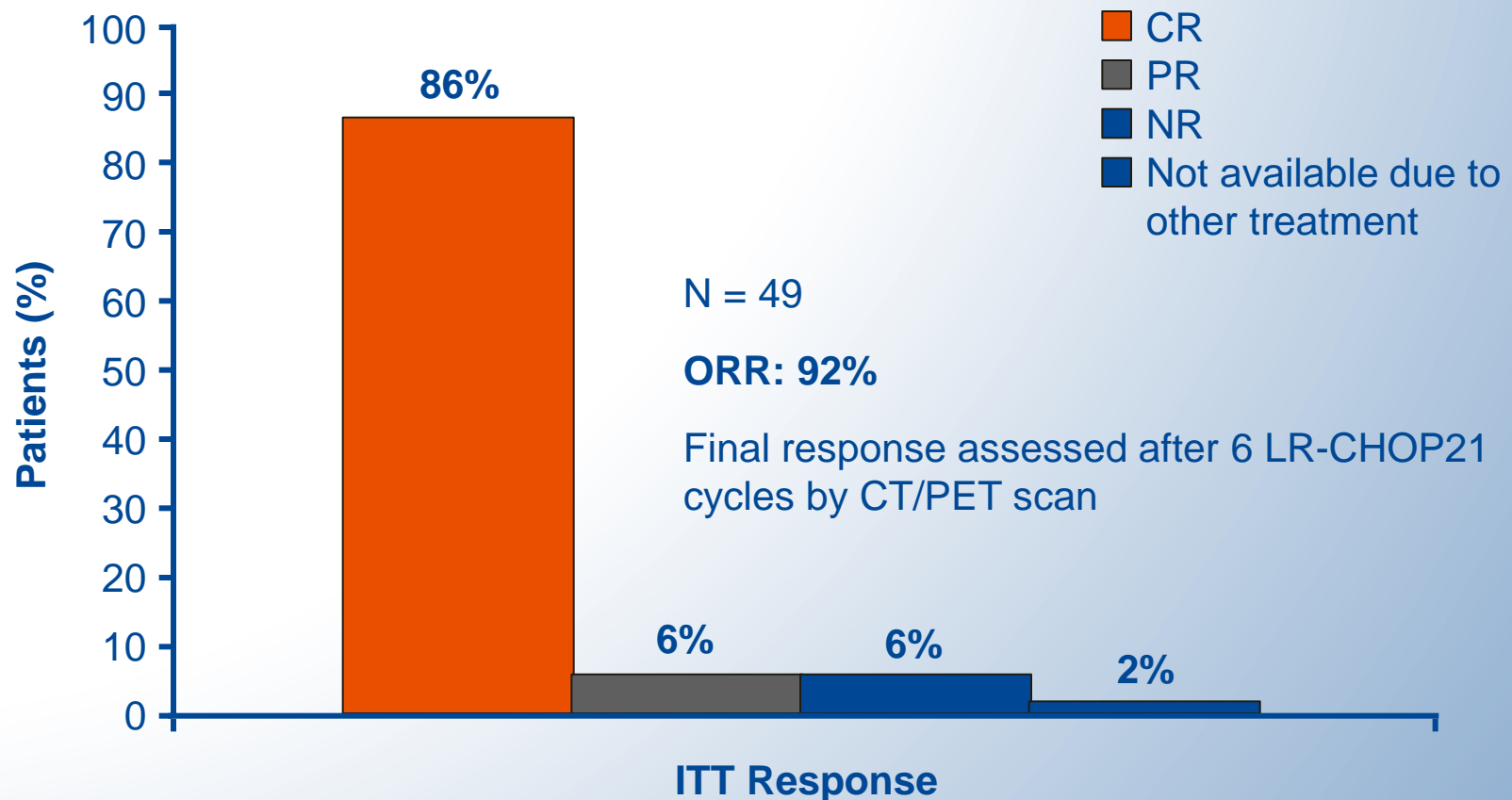


REAL-07 Phase II: Lenalidomid+ R-CHOP21 u starších neliečených pac. s DLBCL



Inclusion criteria: od 04/10-05/11: 49 pacientov 60-80 r., fit podľa CGA (comprehensive geriatric assessment); neliečený CD20+ DLBCL alebo FL; št. II-IV (Ann Arbor); IPI 2-5, (low-intermediate, intermediate-high/high, or high risk)

Lenalidomid + R-CHOP21 u starších neliečených pac. s DLBCL: ORR





Lenalidomid + R-CHOP21 u starších neliečených pac. s DLBCL: hlavné črty

- **28 mesiac follow-up**
 - 2r. **PFS: 80%** (95% CI: 64% - 89%) s 12 progres./smrť
 - 2r. **EFS: 70%** (95% CI: 55% to 81%) so 17 progres./smrť
 - 2r. **OS: 92%** (95% CI: 79%-97%) so 4 progres./smrť
- **Final response by COO profile**
 - **ORR:** 88% for both GC and non-GC
 - **CR:** 81% for GC and 88% for non-GC
 - **PR:** 1 patient in the GC group

PFS a EFS podľa rizikového faktora IPI

Survival, %	Low-Intermediate (95% CI)	Intermediate-High/High (95% CI)	P Value
2r PFS	89 (62-97)	74 (52-87)	.5
2r EFS	84 (59-95)	61 (40-76)	.195

Lenalidomid + R-CHOP21 u starších neliečených pac. s DLBCL: vedľajšie účinky



Hematologické VÚ podľa % tp. cyklov (n = 277)	Grade 3	Grade 4
Neutropénia	9	23
Trombocytopenia	6	7
Anémia	5	0
Febrilná neutropénia	4	0
Non-hematologické VÚ podľa % tp. cyklov (n = 277)		
Kardiálne	2	0
Neurologické	4	0
Infekcie	2	0
Trombóza	4	0





ŠPECIFICKÉ POSTUPY PRI DLBCL U STARŠÍCH PACIENTOV

Diagnostické postupy

Vylúčenie/potvrdenie **EBV+** DLBCL

CNS diagnostika iba u pac. s HR-CNS ch. alebo s testikulárnym DLBCL

Echo srdca, spirometria sú určujúce

Vylúčenie **iných** závažných orgánových dysfunkcií

Určenie **PS až po prefáze** (7 dní)

Určenie prognózy - **IPI**



Pacienti **> 80 r.** (vek chronologický alebo biologický):

Geriatric self-assesment (**GSA**)

Timed up-and-go test, hand-grip test, and Tinetti gait-and-balance test

Liečebné a podporné postupy

Kľúčová úloha **prefázy**

CNS profylaxia pri HR-CNS choroby (#LDH[↑], ECOG>1, EN >1)

1. dávka rituximab ako "**loading dose**" pred 1. R-CHOP

Aspoň **6 × R-CHOP-14 + 2R** alebo **8 × R-CHOP-21** (mimo klin. štúdií)

G-CSF je kľúčový, odporúčaný pegfilgrastim D4 cyklu CHOP

Antiinfekčná profylaxia: **levofloxacín, cotrimoxazol (Pn.jiroveci, 2x960 mg/72 h), acyklovir (CMV, 4x400 mg)**

Krvný obraz 2 x v týždni po 1. R-CHOP

Vizita D:8 po 1. R-CHOP

Substitúcia HDC ak cíti pacient únavu po vysadení PDN po CHOP

NIE RAT ak je pacient v **KR** po R-CHOP

Ďakujem za pozornosť !

