

Therapie der älteren Patientin

P. Wimberger, F. Hilpert
Universitätsklinikum Essen
Universitätsklinikum Kiel

Ovarialkarzinom - State of the Art
AGO-Symposium
München 20.Juni 2009

Lebenserwartung von Frauen 2003/2005

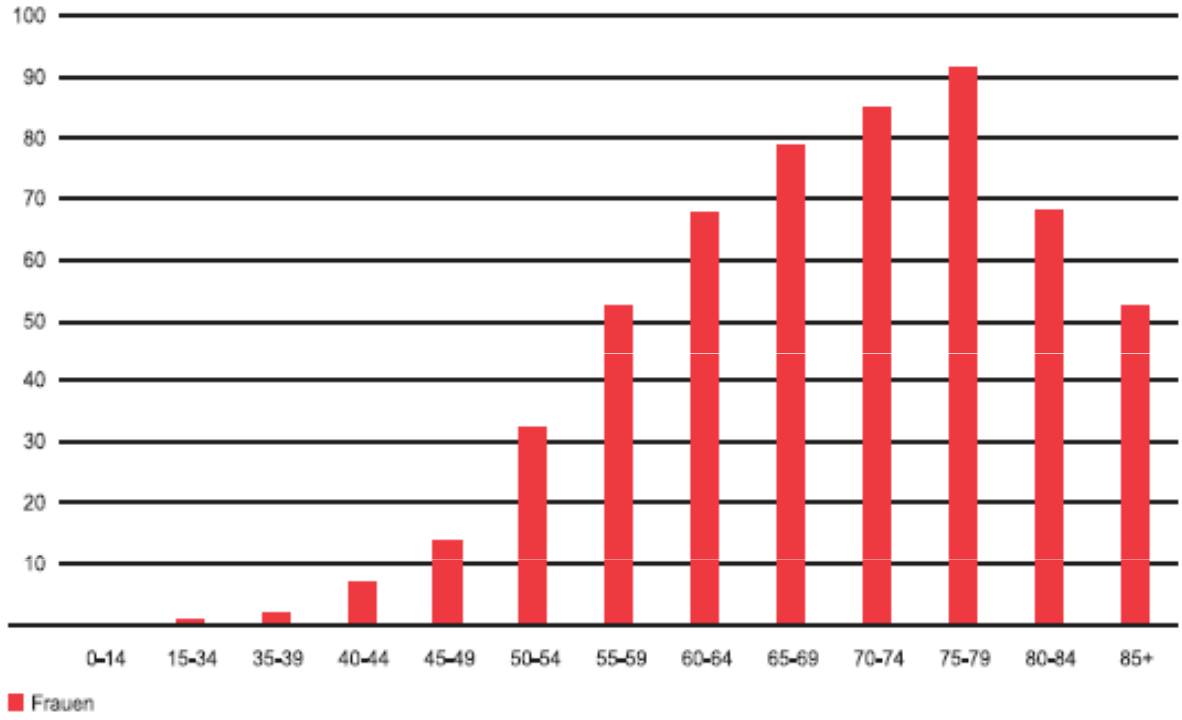
© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Alter	Lebenserwartung (Jahre)
65	20
70	16
75	12
80	9
85	6
90	4

Alterspezifische Inzidenz des Ovarialkarzinoms

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

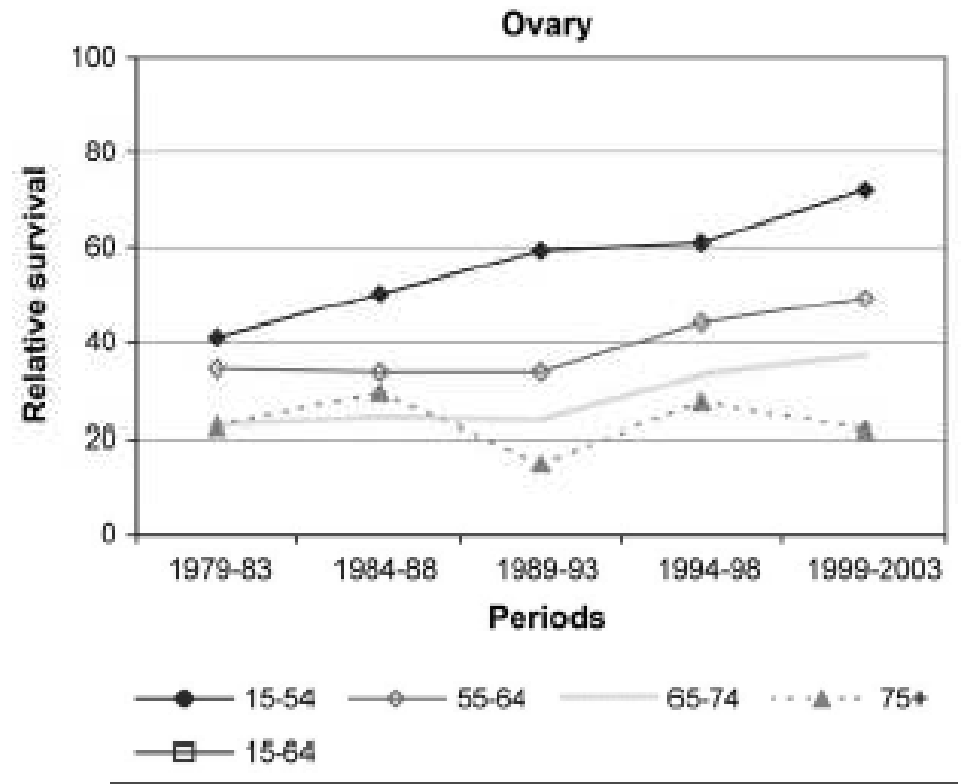
Schätzung der altersspezifischen Inzidenz in Deutschland 2002
Neuerkrankungen pro 100.000 in Altersgruppen



■ Frauen

Altersspezifisches Überleben beim Ovarialkarzinom

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.



Höchster
Altersgradient aller
Tumorentitäten!

Gondos A et al.: Ann Oncol 2007

Altersspezifisches Überleben bei weiblichen Malignomen

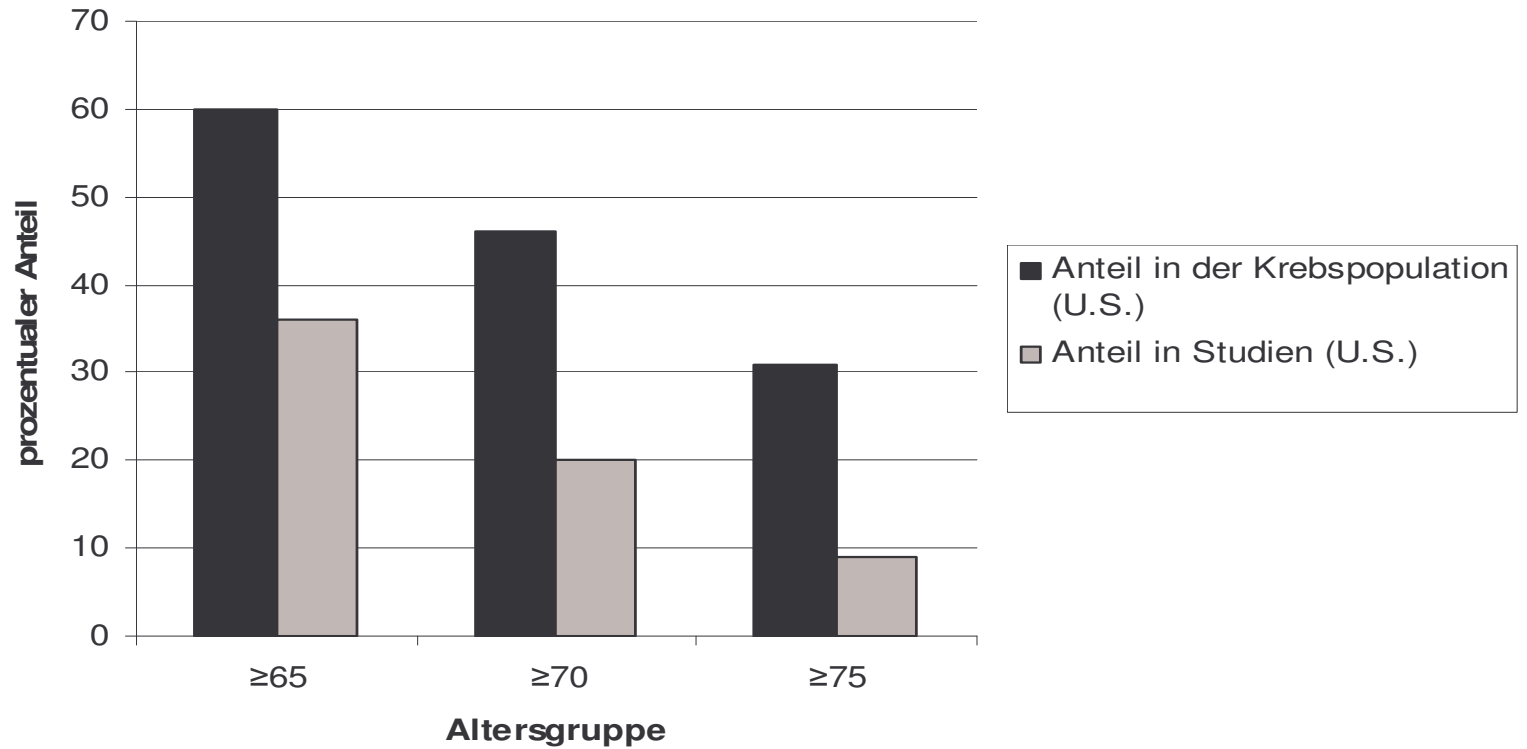
Tumor	5-Jahresüberleben			5-JÜ in Altersgruppen								Altersgradient	
	1979-1983	1999-2003	Veränderung	15-54		55-64		65-74		75+		1979-1983	1999-2003
				1979-1983	1999-2003	1979-1983	1999-2003	1979-1983	1999-2003	1979-1983	1999-2003		
Lunge	10,5	17,5	7,0*	14,4	22,9*	12,7	17,3*	8,0	16,6*	8,9	17,0*	5,0	5,9
Mamma	67,6	80,8	13,2*	69,4	84,3*	65,3	83,6*	67,8	78,6*	67,7	74,4*	1,7	9,9
Colon	43,7	60,0	16,3*	55,8	65,1*	45,8	61,7*	42,0	62,1*	34,1	56,0*	21,7	8,2
Corpus	74,1	78,6	4,5*	83,8	80,7*	79,9	88,6*	66,3	72,9*	60,7	72,7*	23,1	8,0
Ovar	31,2	45,2	14,0*	40,9	72,1*	34,4	49,1*	22,5	37,2*	<u>22,5</u>	<u>21,7</u>	<u>18,4</u>	<u>50,4</u>

Ältere und Studienteilnahme

altersspezifische Teilnahme in FDA-Zulassungsstudien 1995-2002

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

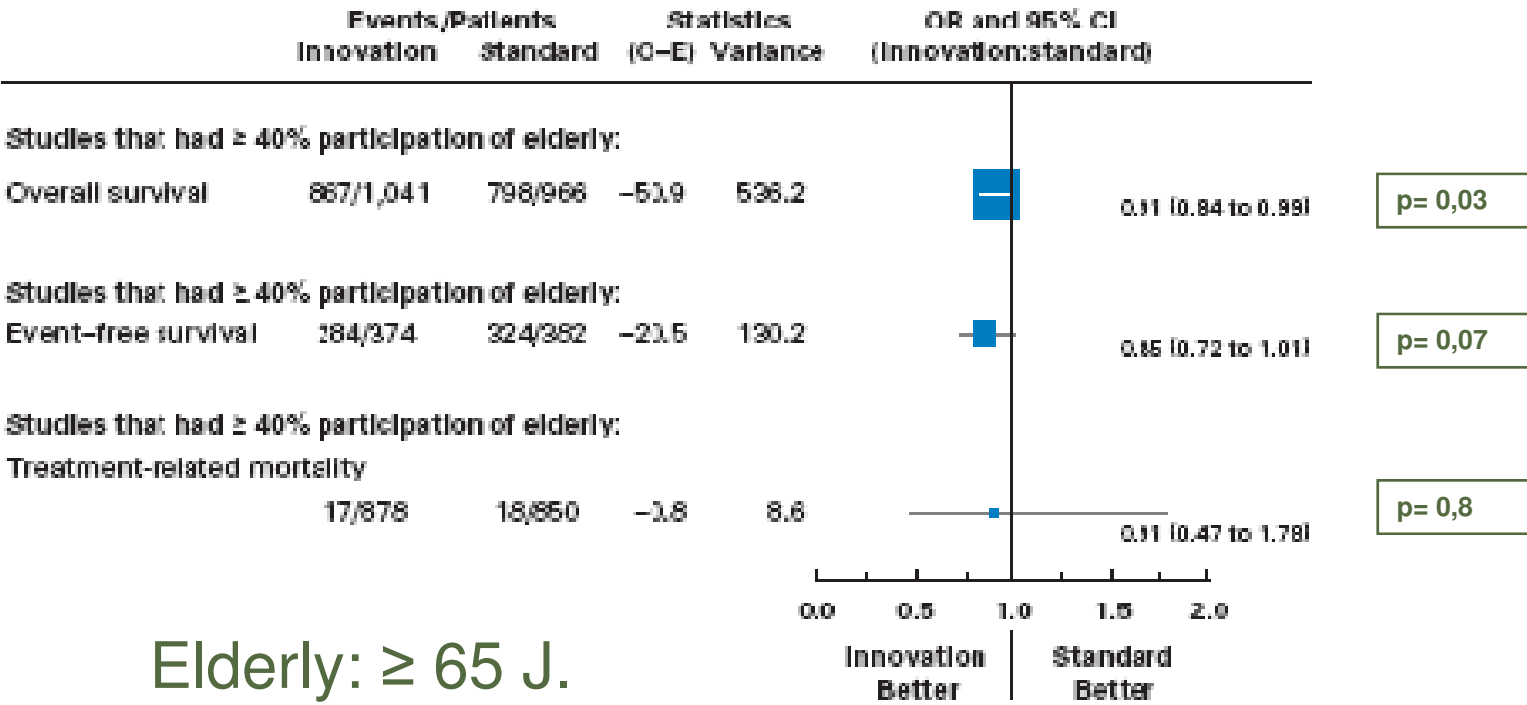
Ältere und Studienteilnahme



Sicherheit und Effektivität in der geriatrischen Onkologie

- Phase III-Ergebnisse -

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.



Elderly: ≥ 65 J.

15 Phase III-Studien

Ältere Pat. mit Ovarialkarzinom

AGO-OVAR Aktivitäten

Therapie von älteren
Patientinnen im Kontext
„klinische Studie“

AGO-OVAR 14*

Gründe für Nicht-Teilnahme
an klinischen Studien

AGO-OVAR 3-Subprojekt**

Einfluß des Alters auf das
Outcome nach
Platin/Paclitaxel

AGO-OVAR 3-Subprojekt***

Durchführbarkeit,
Verträglichkeit und
Lebensqualität von
Platin/Paclitaxel

AGO OVAR 14

Gründe für Nicht-Teilnahme von Patientinnen mit Ovarialkarzinom an klinischen Studien

323 Patientinnen mit primärem Ovarialkarzinom aus 16 Studienleitzentren der AGO-OVAR (2001)

FIGO I – IIA: n= 49
(Ausschluss aus Analysen)

FIGO IIB – IV:
n= 274

Therapie ausserhalb
von Studien:
n= 139 (51%)

Therapie innerhalb
von Studien
n= 135 (49%)

AGO OVAR 14

Gründe für Nicht-Teilnahme von Patientinnen mit Ovarialkarzinom an klinischen Studien

	139 Patientinnen ohne Studienteilnahme Pat. (%)
<u>Einschlusskriterien*</u>	94 (68)
GFR < 60 ml/min	42 (45)
Zweitmalignom	24 (26%)
ECOG >2 oder Lebenserwartung < 6 Mon	24 (26%)
Komorbidity	19 (20)
Chemotherapiebeginn in anderer Klinik	9 (10)
Studie nicht verstanden	5 (5)
Zeitintervall >6 Wochen	4 (4)
<u>Entscheidung des Prüfarztes</u>	17 (12)
Alter	10 (59)
Komorbidity	6 (35)
<u>Teilnahme abgelehnt</u>	28 (20)

* Mehrfachantworten

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

AGO OVAR 14

Gründe für Nicht-Teilnahme von Patientinnen mit Ovarialkarzinom an klinischen Studien

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Patientinnencharakteristika

	Nicht Studie 139 pts (%)	Studie 135 pts (%)	p-Wert
Alter (Mittel; Range)	66,7 (37-87)	57,2 (24-81)	< 0,0001
ECOG 0-2	128 (92,1)	135 (100)	0,001
FIGO II B/C III	10 (7,2)	11 (8,1)	0,666
IV	104 (74,8)	105 (77,8)	
	25 (18,0)	19 (14,1)	

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“

Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Platin/Paclitaxel bei ≥ 70 LJ unter Studienbedingungen

- Phase III: OVAR-3 Studie (Cisplatin/Paclitaxel vs. Carboplatin/Paclitaxel)
- 787 Patientinnen – keine altersspezifischen Limits
- 103 Pat. ≥ 70 LJ; mittleres Alter 56 LJ

Altersverteilung

	< 70 LJ n=684 (87%)	≥ 70 LJ n= 103 (13%)	Gesamt N= 787
	Alter in Lebensjahren		
Mittelwert (+/- SD)	56 (+/- 9,4)	74 (+/- 2,7)	58 (+/- 10,7)
Bereich	21 – 69	70 – 85	21 - 85

Ältere sind auch in „Standard“-definierenden Studien unterrepräsentiert.

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“ Charakteristika

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

	< 70 LJ n=684		≥ 70 LJ n= 103		
	n	%	n	%	
ECOG					
0	348	51	44	43	P=0,075
1	282	41	42	41	
2	54	8	17	17	
FIGO					
IIb	22	3	3	3	P= 0,609
IIc	38	6	3	3	
IIIa	51	8	8	8	
IIIb	83	12	13	13	
IIIc	380	56	53	51	
IV	110	16	23	22	
Histologie					
Serös/papillär	477	70	76	74	P= 0,139
Andere	207	30	27	26	
Histol. Grading					
Grading 1	55	8	6	6	P= 0,77
Grading 2	259	38	30	29	
Grading 3	345	50	59	57	
Grading Unbekannt	25	4	8	8	

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“ Dosierungen

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

	< 70 LJ n= 684	≥ 70 LJ n= 103	
	Dosierung/Zyklus (+/- SD)	Dosierung/Zyklus (+/- SD)	p=
Paclitaxel (185 mg/m ²)	181,6 (+/- 18,2)	182,1 (+/- 6,6)	,155
Cisplatin (75 mg/m ²)	73,7 (+/- 3,8)	72,1 (+/- 6,2)	,010
Carboplatin (AUC 6)	5,8 (+/- 0,58)	6,0 (+/- 0,49)	,320

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“

Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Platin/Paclitaxel bei ≥ 70 LJ unter Studienbedingungen

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Applizierte Zyklen, vorzeitige Abbruchrate und Gründe für vorzeitigen Abbruch

	< 70 J 676 Pat.		≥ 70 J 103 Pat.		p-value
	n	%	n	%	
Zyklenanzahl					
1-4	64	10	24	23	<0.001
5-6	612	90	79	77	
Vorzeitiger Abbruch	86	13	27	26	<0.001
Gründe für vorzeitigen Abbruch*					
Patientinnenwunsch	17	3	10	10	<0.001
Toxizität	54	8	20	19	<0.001
Andere	28	5	3	3	n.s.

*Mehrfachnennungen möglich

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“

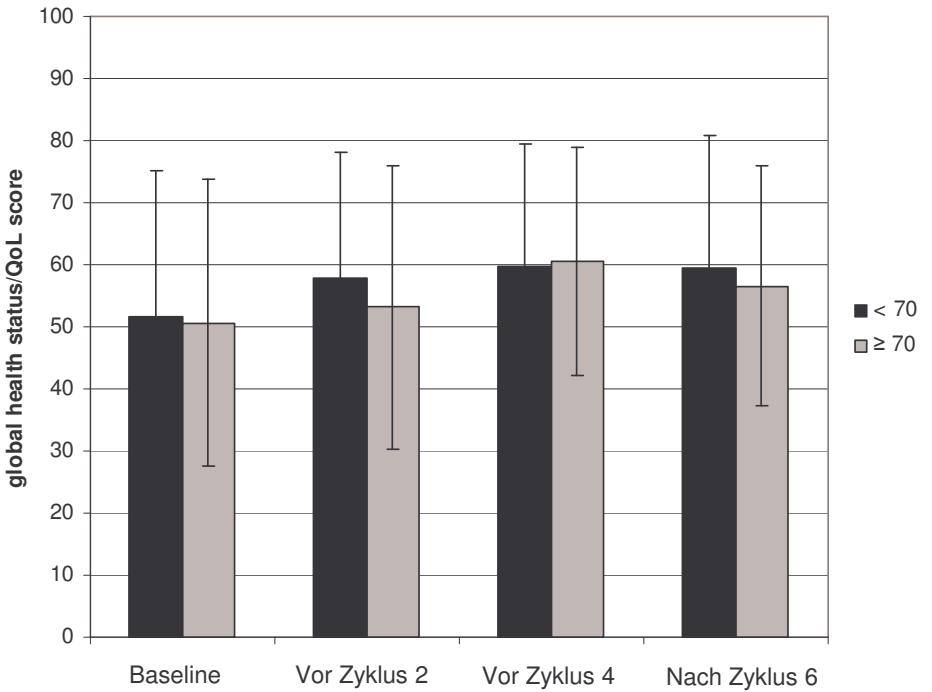
Durchführbarkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität von Platin/Paclitaxel bei ≥ 70 LJ unter Studienbedingungen

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Keine signifikanten Unterschiede:

- Nicht-hämatologische Toxizitäten
- hämatologische Toxizitäten (bis auf febrile Neutropenie <1 vs 5%)
- Dosisreduktionen
- Zyklusverlängerungen
- Supportiva

•Lebensqualität
(EORTC QLQ OVAR 3.0)



AGO OVAR 3

Ansprechen auf Platin/Paclitaxel in Abhängigkeit vom Alter

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

	< 70 LJ n= 154 n (%)	≥ 70 LJ n= 30 n (%)	p=
CR	57 (37,0)	7 (23,3)	0,224
PR	54 (35,1)	15 (50,0)	
ORR	111 (72,1)	22 (73,3)	
SD	30 (19,5)	5 (16,7)	
PD	33 (21,4)	3 (10,0)	

Nicht veröffentlicht

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“

Altersspezifisches Outcome: OP

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

n = 686; FIGO IIB-IV

Jungen Pat. (YP):	<50 Jahre: 22,4%
Pat. mittleren Alters (MP):	50-65 Jahre: 56%
Ältere Pat. (EP):	> 65 Jahre: 21,6%

- 84,7% FIGO IIIB-IV
- 29,8% Kompletresektionsrate

Wimberger P et al. Gynecol Oncol 2006

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“

Altersspezifisches Outcome: OP

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

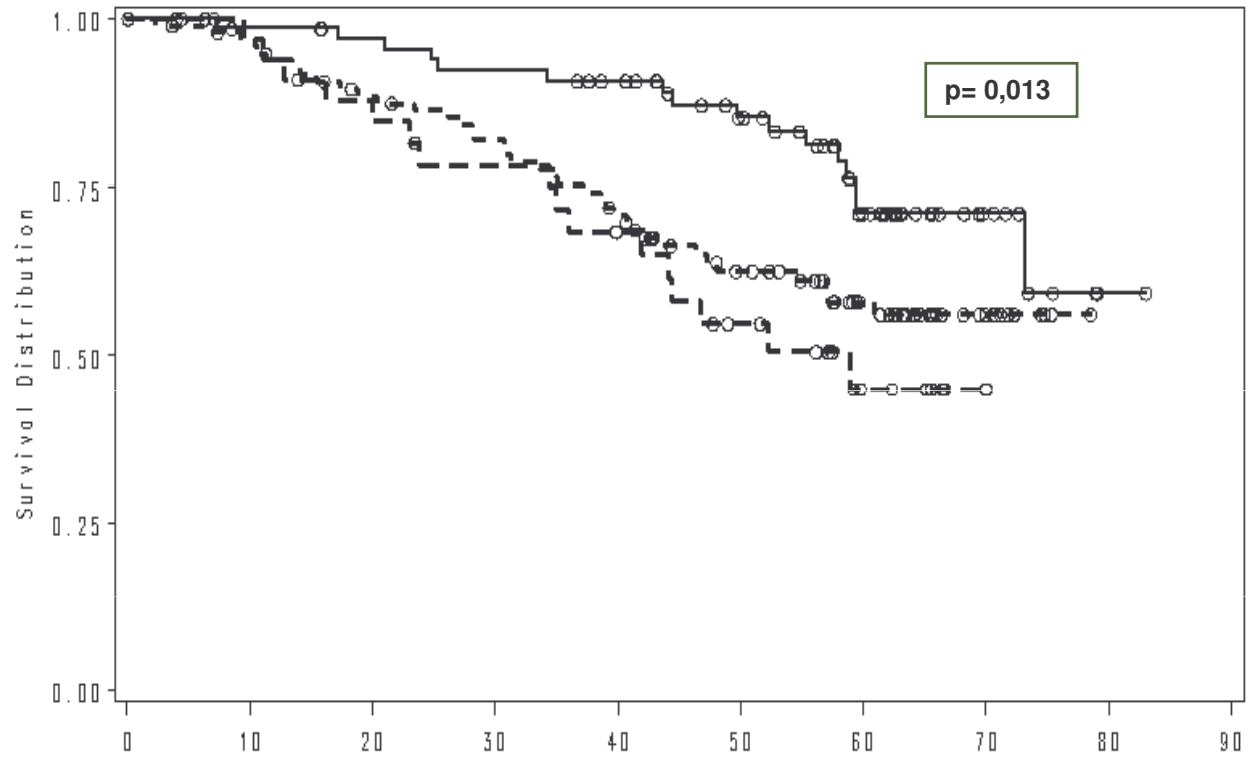
- Eingeschränkte OP-Radikalität, weniger optimales Debulking bei Älteren.
- Das eingeschränktere operative Management erklärt das schlechtere Outcome nur zum Teil.

Wimberger P et al. Gynecol Oncol 2006

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“ alterspezifisches Outcome: OP

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

OS bei Tumorrest = 0 in unterschiedlichen Altersgruppen

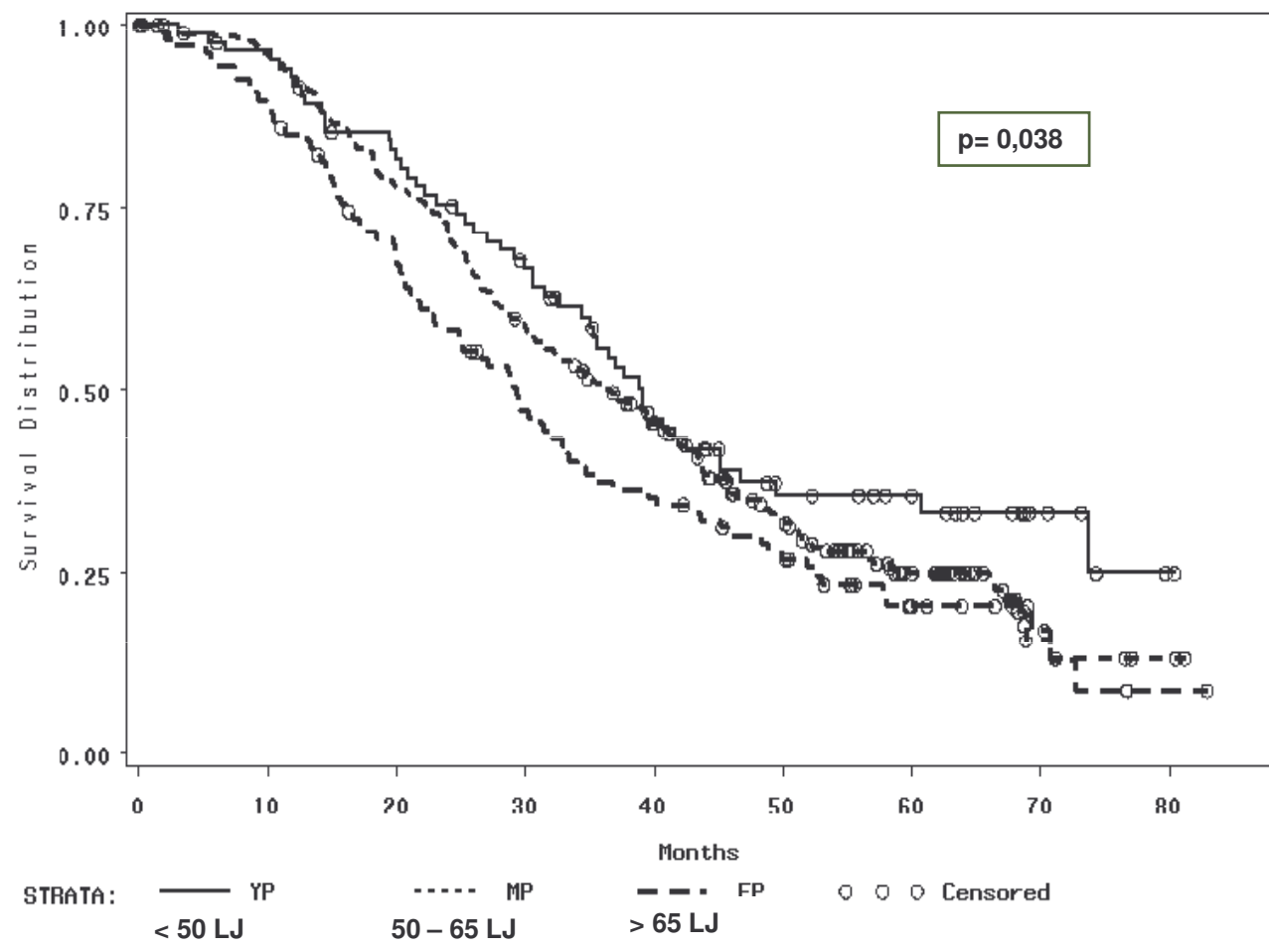


STRATA: — YP - - - - MP - · - · EP ○ ○ ○ Censored
 < 50 LJ 50 – 65 LJ > 65 LJ

AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“ alterspezifisches Outcome: OP

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

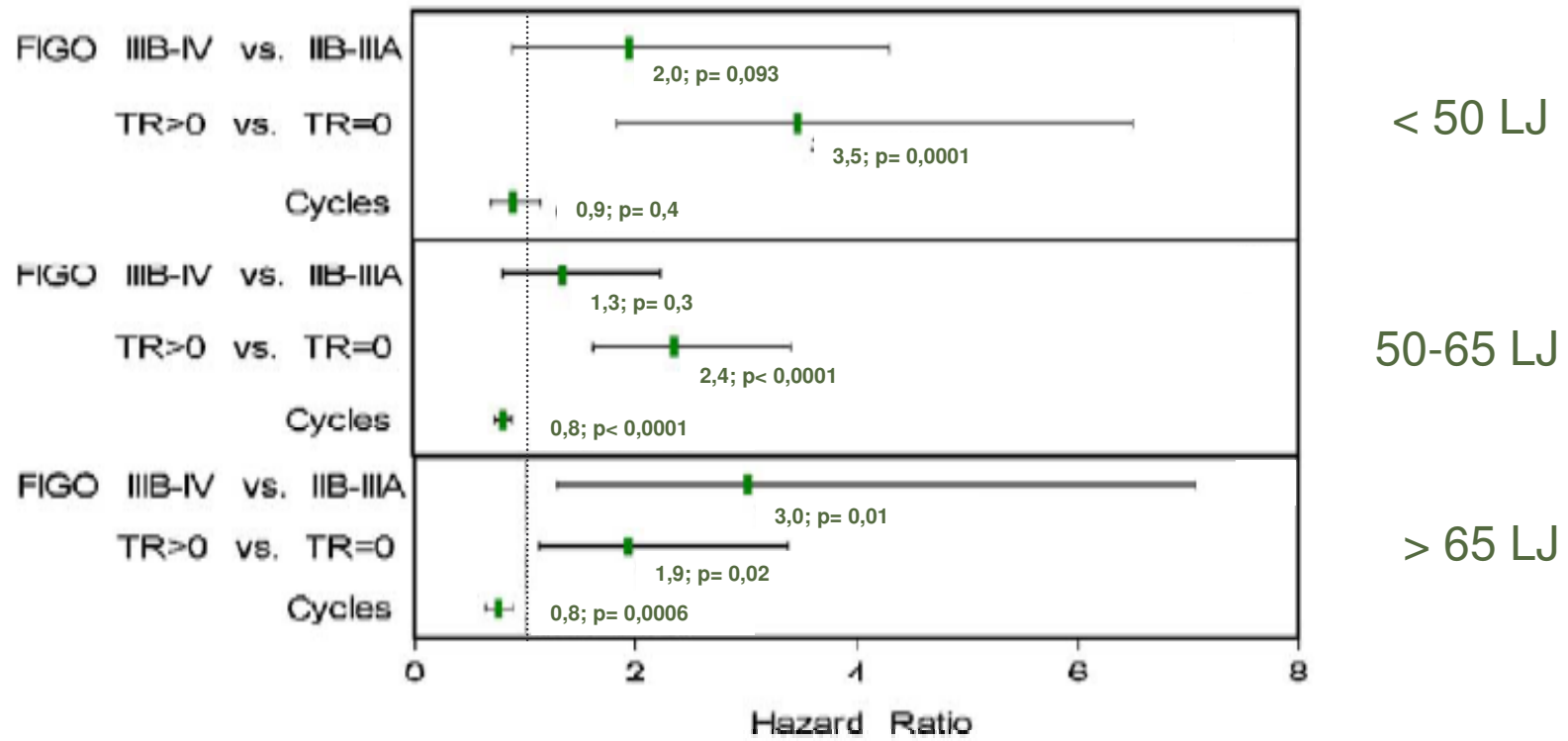
OS bei Tumorrest > 0 in unterschiedlichen Altersgruppen



AGO OVAR 3- Subprojekt „elderly patients“ alterspezifisches Outcome: OP

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG

Gesamtüberleben



AGO OVAR 3-Subprojekt operatives Outcome bei Älteren

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

- **Mit zunehmendem Alter nimmt die operative Radikalität ab**

- **Ältere profitieren von einer optimalen OP**
 - **Der Effekt bzgl. PFS und OS ist aber geringer als bei Jüngeren**

 - **Umsetzung der postoperativen Chemotherapie bei Älteren?**

Treosulfan Elderly Präferenz-Studie der NOGGO

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.



**Treosulfan oral vs. i.v.
beim rezidierten Ovarialkarzinom
bei der älteren Patientin (≥ 65 Jahre)**

Primäre Endpunkte:
Vergleich der Patienten-Compliance,
definiert über die Therapieabbruchraten

Sekundäre Endpunkte:
Toxizität
Gesamtüberleben
Progressionsfreies Überleben
Lebensqualität
Funktioneller Status

Treosulfan Elderly Präferenz-Studie

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

Ältere
Patientinnen
≥ 65 Jahre mit
Rezidiv eines
Ovarialkarzinoms



Arm A

Treosulfan
(7000 mg/m²/i.v./d1)
Wdh. Tag 29, 57 usw.

Arm B

Treosulfan
(600 mg/m²/p.o./d1-28)
Wdh. Tag 57, 113 usw.

* Patientin wählt den bevorzugten Arm,
falls unentschlossen, zentrale Randomisation

Zusammenfassung

- **Der therapeutische Fortschritt ist an extrem Älteren komplett vorbeigegangen**
- **Ältere sind in Studien unterrepräsentiert**
 - **Ein/Ausschlusskriterien**
 - **Prüfärzte/innen- Entscheidung**
- **Die Verträglichkeit und Lebensqualität einer Platin/Paclitaxel-basierten Chemotherapie ist altersspezifisch vergleichbar**
- **Die Durchführung der Chemotherapie (Zyklenanzahl) hat signifikanten Einfluss auf das Überleben gerade bei älteren Patientinnen**
- **Makroskopische Kompletresektion wichtiges operatives Ziel auch bei älteren Patientinnen**

Ausblick

© AGO e.V.
in der DGGG e.V.
sowie
in der DKG e.V.

- **Notwendigkeit altersspezifischer Protokoll-Modifikationen ?**
 - **Ein/Ausschlusskriterien**
 - **Komorbidityerfassung / Komorbidity-Scores**
 - **Systematisches geriatrisches Assessment**

- **Notwendigkeit altersspezifischer Protokolle ?**

- **Leitlinien: Hinweis, dass eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer Standardtherapie nicht existiert ?**