

Fatal oder fataler Fatalismus?

# Hirntumoren bei älteren Patienten

Mit zunehmendem Alter steigt die Wahrscheinlichkeit an bestimmten Hirntumoren zu erkranken. Das Alter hat zudem bei vielen Hirntumorerkrankungen einen ungünstigen Einfluss auf die Prognose. Ältere Hirntumorpatienten stellen eine besondere therapeutische Herausforderung dar, da Nebenwirkungen häufiger und das Therapieansprechen schlechter ist als bei Jüngeren. Aktuelle Studien legen nahe, dass biologische Faktoren zum schlechteren Krankheitsverlauf bei älteren Patienten beitragen. Hierzu zählen z.B. bei Gliomen Mutationen der Isozitratdehydrogenase (IDH)-Gene, welche prognostisch günstig, in Tumoren älterer Patienten jedoch kaum vorhanden sind. Tumorspezifische Faktoren sowie altersbedingte Anpassungen der Therapie sind somit entscheidend bei der Behandlung älterer Hirntumorpatienten.

Avec l'âge, la probabilité de certains tumeurs cérébrales augmente. L'âge a également une influence négative sur le pronostic de nombreuses maladies tumorales du cerveau. Les patients âgés atteints de tumeurs cérébrales représentent un défi thérapeutique particulier car les effets secondaires et la réponse au traitement est souvent pire que pour les plus jeunes. Des études récentes suggèrent que des facteurs biologiques contribuent aux résultats pires chez les patients âgés. Ceci inclut, par exemple, les mutations des gènes de la isocitrate déshydrogénase (IDH) dans les gliomes qui sont favorables au point de vue pronostique, mais qui sont, cependant, rares chez les patients âgés. Des facteurs spécifiques de la tumeur ainsi que des ajustements du traitement liés à l'âge sont donc essentiels dans le traitement des patients âgés atteints de tumeurs cérébrales

In der Schweiz und vielen anderen westlichen Ländern nimmt der Anteil älterer Menschen in der Gesellschaft stetig zu. Dies führt gleichzeitig zu einer Zunahme von altersabhängig auftretenden Erkrankungen, zu denen auch verschiedene Hirntumoren gehören. Die Behandlung dieser Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar. Ältere Patienten sind in klinischen Studien unterrepräsentiert, da die Teilnahme häufig durch Altersbeschränkungen limitiert oder wegen Vor- und Begleiterkrankungen nicht gewünscht wird [1]. Somit sind Therapiestandards häufig nur für jüngere Patienten gültig, während die effizienteste und am besten verträgliche Therapie für die Gruppe der Älteren wesentlich seltener klar definiert ist. Während bei jüngeren Patienten die Heilung oder zumindest deutliche Lebensverlängerung in der Regel erstes Ziel der Therapie ist, stehen bei älteren Betroffenen aufgrund der teilweise geringeren therapeutischen Möglichkeiten die Lebensqualität und insbesondere die Aufrechterhaltung



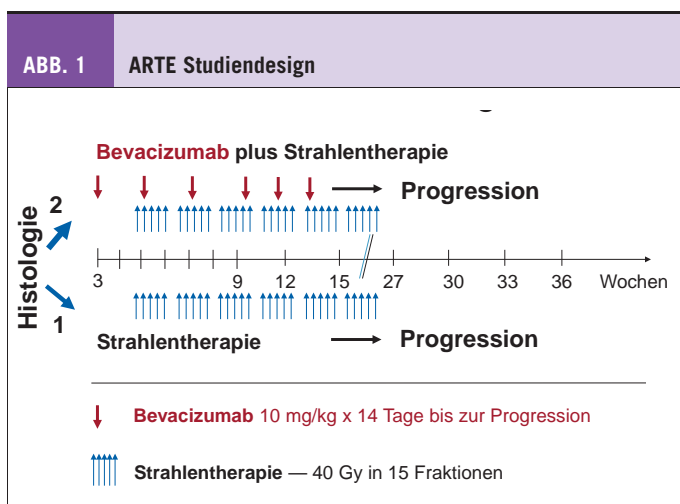
Dr. med. Patrick Roth  
Zürich

körperlicher Unabhängigkeit im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen.

Eine grundsätzliche Schwierigkeit entsteht bei der Frage, welche Patienten als „älter“ betrachtet und entsprechend behandelt werden sollen. In den meisten Fällen wird eine – letztlich willkürliche – Grenze bei 65 oder 70 Jahren gezogen. Diese Einschätzung kann jedoch zwischen verschiedenen Hirntumorentitäten variieren. Zukünftig sollte deswegen möglicherweise besser zwischen Patienten mit einzig fortgeschrittenem Alter und solchen, die zusätzlich relevante Komorbiditäten aufweisen und deswegen ein deutlich erhöhtes Risiko von Therapie-bedingten Nebenwirkungen haben, unterschieden werden.

Hirntumoren, deren Inzidenz und Prävalenz mit dem Alter zunehmen, sind u.a. Glioblastome, ZNS-Lymphome und Meningeome. Während bei Gliomen und Lymphomen das Alter zudem einen ungünstigen Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat, ist ein vergleichbarer Zusammenhang für andere Hirntumoren nicht bewiesen.

Bis jetzt ist nicht eindeutig klar, ob das Alter per se oder die mit zunehmendem Alter gehäuft auftretenden Begleiterkrankungen Ursache für das deutlich erhöhte Risiko von Nebenwirkungen und schlechterer Verträglichkeit sind, die sich sowohl bei chirurgischen Interventionen, wie auch Strahlen- und Chemotherapie zeigt. Strahlentherapie scheint das Gehirn von älteren Patienten mehr zu belasten, wie eindrucksvoll am Beispiel von Patienten mit Lymphomen des ZNS gezeigt wurde. Ob dies für die häufiger eingesetzte fokale Bestrahlung auch gilt, ist unsicher. Auch Chemotherapie, insbesondere die Kombination mehrerer Substanzen, geht bei älteren Patienten und bestimmten Hirntumoren wie ZNS-Lymphomen häufiger mit Nebenwirkungen einher. Zudem bestehen bei älteren Patienten, gerade mit Hirntumoren, häufig kognitive Einschränkungen, die die differenzierte Aufklärung über Behandlungsmöglichkeiten und den Einschluss in klinische Studien oder auch experimentelle Behandlungen ausserhalb von Studien erschweren. Sowohl Strahlen- als auch Chemotherapie können zudem zu einer weiteren kognitiven Verschlechterung beitragen [2]. Angesichts der steigenden Lebenserwartung und der immer besseren Therapiemöglichkeiten für ältere Patienten werden immer mehr Betroffene lange mit ihrer Tumorerkrankung leben. Dieser Entwicklung muss zukünftig noch mehr Rechnung getragen werden.



## Besonderheiten verschiedener Hirntumoren

### Gliome

Innerhalb der Gruppe der astrozytischen Gliome besteht eine klare altersabhängige Verteilung der verschiedenen histologischen Subtypen. Bei Kindern und Jugendlichen finden sich typischerweise pilozytische Astrozytome, die als WHO Grad I Tumoren eingestuft werden. Im Gegensatz zu höhergradigen Gliomen (WHO Grade II-IV) kann in den meisten Fällen eine Heilung durch alleinige Resektion erreicht werden.

Bei den WHO Grad II-IV Gliomen besteht kein Zweifel, dass das Alter einen ungünstigen, von der Therapie unabhängigen, prognostischen Faktor darstellt. Umfangreiche Analysen basierend auf klinischen Studien haben unabhängig voneinander den ungünstigen Einfluss des Alters auf den Verlauf dieser Erkrankungen nachgewiesen [3]. Hierbei zeigte sich auch, dass ältere Gliompatienten häufiger unter neurologischen Einschränkungen leiden und frühzeitig einen reduzierten Allgemeinzustand aufweisen. Ältere Patienten mit malignen Gliomen profitieren weniger von der Behandlung als jüngere Patienten, die dieselbe Therapie erhalten [4]. Mutationen der Isozitratdehydrogenase (IDH)-Gene, welche prognostisch günstig sind, finden sich in Gliomen älterer Patienten sehr selten und tragen somit zum günstigen prognostischen Einfluss niedrigen Alters bei [5].

Am besten untersucht ist derzeit die Therapie des Glioblastoms bei älteren Patienten. Die Strahlentherapie ist einer alleinigen supportiven Behandlung überlegen [6]. Zwei aktuelle Studien, die den Einsatz von Strahlentherapie mit Temozolomid-Chemotherapie verglichen, zeigen eine vergleichbare Wirkung für beide Therapie-modalitäten. Umfangreiche translationale Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass Patienten deren Tumor einen methylierten O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase (MGMT)-Promoter aufweist, mehr von einer Temozolomid-Chemotherapie als von einer Bestrahlung profitieren. Umgekehrt ist bei Patienten mit unmethyliertem MGMT-Promoter die Strahlentherapie überlegen [7, 8]. Ältere Patienten, die ausserhalb von klinischen Studien behandelt werden, sollten deswegen zukünftig möglichst basierend auf dem MGMT-Status therapiert werden. Ob die Kombination aus Strahlen- und Chemotherapie bei älteren Patienten mit einem Überlebensvorteil einhergeht oder eine Behandlung dieser Art aufgrund der vermehrten Toxizität jüngeren Patienten vorbehalten bleiben sollte, wird im Rahmen laufender Studien untersucht.

Neuere Daten legen nahe, dass ältere Patienten möglicherweise mehr als jüngere von den in den letzten Jahren zunehmend eingesetzten anti-angiogenen Substanzen wie Bevacizumab profitieren [9]. Die in der Schweiz an mehreren Zentren laufende ARTE-Studie vergleicht die Kombination von Bevacizumab und Strahlentherapie mit alleiniger Bestrahlung als Erstlinientherapie bei über 65-jährigen Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom (Abb. 1) Die Ergebnisse dieser Studie werden dabei helfen, die Rolle der anti-angiogenen Therapie bei älteren Patienten besser zu definieren.

### Primäre ZNS-Lymphome (PZNSL) und Metastasen

Auch die Inzidenz von ZNS-Lymphomen nimmt im Alter zu. Im Gegensatz zu jüngeren Patienten, bei denen häufig aggressive Therapiestrategien, teilweise verbunden mit Stammzelltransplantation, eingesetzt werden, sind die therapeutischen Optionen bei älteren Patienten häufig begrenzt. Insbesondere Einschränkungen der Nierenfunktion machen den Einsatz von Methotrexat, der wirksamsten Substanz bei dieser Erkrankung, in vielen Fällen unmöglich. Die Ganzhirnbestrahlung, alleine oder die Kombination mit Chemotherapie, ist bei älteren Patienten häufig mit schwerwiegender Neurotoxizität bis hin zur Entwicklung einer Demenz, verbunden. Ältere Patienten mit PZNSL sprechen insgesamt schlechter auf die Therapie an, haben kürze Remissionsdauern und profitieren weniger von Therapien im Rezidivfall [10]. Wie auch bei den Gliomen besteht ein Konsens, dass ältere Patienten mit spezifisch angepassten Therapien, idealerweise im Rahmen von klinischen Studien, behandelt werden sollten.

Hirnmetastasen sind die häufigsten Hirntumoren bei Erwachsenen. Wie auch bei den o.a. Tumorentitäten steht bei älteren Patienten mit systemischen Tumoren bei einer ZNS-Metastasierungs die Erhaltung der Lebensqualität bei möglichst gut verträglicher Therapie im Vordergrund. Intensive Behandlungsschemata bleiben somit in vielen Fällen auf jüngere Patienten beschränkt [11]. In welcher Intensität versucht werden soll, ZNS-Metastasen bei älteren Patienten zu behandeln, wird zukünftig wahrscheinlich weniger alleine vom Alter als von der Wahrscheinlichkeit, die Erkrankung ausserhalb des ZNS stoppen zu können, abhängen. Ferner wird auch bei älteren Patienten die histologische Klassifikation des Tumors von zunehmender Bedeutung sein, da immer mehr gezielte und potentiell nebenwirkungsärmere medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen.

### Zusammenfassung und Ausblick

Das Alter ist einer der wichtigsten prognostischen Faktoren für den Verlauf einer Hirntumorerkrankung. Zahlreiche Studien bei älteren Patienten mit neuroonkologischen Erkrankungen legen nahe, dass der ungünstige Verlauf in dieser Patientengruppe weniger gut durch eine Therapie beeinflusst werden kann als bei Jüngeren.

Insbesondere bei Gliomen kristallisiert sich zunehmend heraus, dass ältere Patienten nicht nur weniger aggressiv behandelt werden können, sondern dass sich die Tumoren dieser Patienten biologisch anders verhalten. Die fortschreitenden Kenntnisse der molekularen Grundlagen neuroonkologischer Erkrankungen ermöglicht zunehmend ein besseres Verständnis des eingeschränkten Therapieansprechens bei Älteren. Erst in den letzten Jahren sind im Bereich

der Neuroonkologie konsequent Studien durchgeführt worden, die explizit für Patienten in fortgeschrittenem Alter ausgerichtet waren und dem Nihilismus der Vergangenheit entgegenstehen. Es darf damit gerechnet werden, dass die Ergebnisse zukünftiger Studien dabei helfen werden, die Therapie für diese Patientengruppe zu optimieren.

**Dr. med. Patrick Roth**

**Dr. med. Ghazaleh Tabatabai**

**Prof. Dr. med. Michael Weller**

Klinik für Neurologie, UniversitätsSpital Zürich

Frauenklinikstrasse 26, 8091 Zürich

patrick.roth@usz.ch

**Dr. med. Thomas Hundsberger**

Klinik für Neurologie und Abteilung für Hämatologie und Onkologie

Kantonsspital St. Gallen

#### Take-Home Message

- ◆ Ältere Patienten haben ein erhöhtes Risiko, an bestimmten Hirntumoren zu erkranken
- ◆ Das Alter ist bei vielen neuroonkologischen Erkrankungen der wichtigste Therapie-unabhängige Prognosefaktor
- ◆ Gliome bei älteren Patienten zeichnen sich durch spezifische molekulare Signaturen aus, z.B. das Fehlen von IDH-Mutationen
- ◆ Ältere Patienten werden insgesamt weniger aggressiv behandelt, weil die Verträglichkeit der tumorspezifischen Therapie häufig schlechter als bei jüngeren ist
- ◆ Wenn möglich, sollen ältere Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden, um Behandlungsstandards definieren und verbessern zu können

#### Message à retenir

- ◆ Les patients âgés présentent un risque accru de développer certaines tumeurs cérébrales
- ◆ L'âge est pour un grand nombre de maladies neuro-oncologiques le facteur pronostique le plus important indépendant de la thérapie
- ◆ Les gliomes chez les patients âgés sont caractérisés par des signatures moléculaires spécifiques, par exemple l'absence de mutations IDH
- ◆ Les patients âgés sont traités de manière moins agressive au total, parce que la tolérance de la thérapie spécifique de la tumeur est souvent pire que chez les jeunes
- ◆ Lorsque cela est possible, les personnes âgées doivent être traitées dans les essais cliniques en vue de définir et d'améliorer la qualité des soins