

THEMA

Geriatrische Onkologie

Warum es sich lohnt, ältere Krebskranke intensiv zu behandeln

Obwohl Malignome am ehesten ältere Menschen treffen, erhalten sie seltener als jüngere eine leitliniengemäße Behandlung. Dabei mehrten sich die Hinweise, dass selbst unter den Oldest-old solche sind, die intensive Therapien vertragen – und sie auch wollen.

Text | Dr. med. Martina Lenzen-Schulte



Wer heute 65 Jahre alt ist, darf sich als Frau auf weitere 21,6 Jahre freuen, als Mann immerhin noch auf 18,6 Jahre, so viel beträgt laut Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung (BiB) die verbleibende durchschnittliche Lebenserwartung in Deutschland. In 2 Jahren wird der Anteil der über 60 Jahre alten Menschen in Deutschland ziemlich exakt $\frac{1}{3}$ betragen. Wir zählen somit – nur knapp hinter Japan und Italien – zu den weltweiten Spitzenreitern, was den Prozentsatz der älteren Bevölkerung in Ländern über 10 Millionen Einwohnern betrifft (1, 2). Mit dem Alter steigt das Risiko, an Krebs zu erkranken, deutlich an (Grafik) (3). Es wird somit hierzulande immer mehr Krebskranke geben, die zudem eine deutlich längere Lebensphase vor sich haben und folglich immer länger von einer kurativen Therapie profitieren könnten.

Hatte um die Jahrhundertwende die erste Frage in einschlägigen onkologischen Artikeln zur Abwägung des Therapienutzens für ältere Patientinnen und Patienten noch gelautet: „Stirbt der Patient mit oder an seinem Tumor“, so dürfte diese angesichts der aktuellen Lebenserwartung inzwischen häufig obsolet sein. Gemäß den Daten der American Cancer Society sind die Älteren nun das am stärksten wachsende Kollektiv unter den Überlebenden eines Tumorleidens und machen bald 70 % dieser Gruppe aus (4).

Doch obwohl die über 65-Jährigen am ehesten an Krebs erkranken, sind es die unter 65 Jahre alten Probanden, die das Gros der Studienpopulation für Tumortherapien ausmachen. Will man also wissen, ob und wie sehr die Älteren von onkologischen Therapien profitieren, so ist das schon angesichts der schlechten Datenlage nicht einfach zu beantworten. Dass man den Einfluss des Alters auf den Therapieerfolg in der Onkologie genauer untersuchen müsste, ist eine oft zu lesende Forderung. Seit gut einem

Jahrzehnt boomen Publikationen über das geriatrische Assessment (GA) – also über all die Tools und Scores, die es erlauben, den Therapienutzen bei älteren Tumorpatienten besser abzuschätzen. Das GA erfasst dabei ganz unterschiedliche Faktoren wie Frailty oder Gebrechlichkeit, Komorbiditäten, Mangelernährung oder physiologische und psychologische Resilienzmerkmale – wer niereninsuffizient ist, kann eine Chemotherapie nicht so gut verarbeiten wie jemand, dessen Ausscheidung eine Kumulation von toxischen Metaboliten verhindert.

Alter allein ist keine gute Richtschnur

Je besser man in Sachen Alter differenziert, desto mehr zeigt sich, dass die älteren Patientenkollektive vor Ageism – einer Benachteiligung in Sachen Therapieangebote allein aufgrund des Alters – nicht gefeit sind. Eigentlich ist sich die geriatrische Fachwelt darin einig, dass das numerische Alter per se längst keine hinreichende Entscheidungsbasis mehr dafür darstellt, sich für oder gegen eine onkologische Therapie zu entscheiden. Einig ist man sich auch darüber, dass eine mittels GA modifizierte Therapie sehr viel erfolgreicher ist. Aber – dies ist nur ein Beispiel für Ageism – obwohl die ASCO (American Society of Clinical Oncology) als eine der einflussreichsten Fachgesellschaften der Onkologie empfiehlt, ein GA vor einer Chemotherapie von über 65-jährigen Patienten zu berücksichtigen, gaben auf Nachfrage lediglich 52 % der

Info

Die fünf führenden Staaten (mit mehr als 10 Millionen Einwohnern), in denen 2025 der Anteil der >60-Jährigen am größten sein wird (18):

- Japan 35,1 %
- Italien 34,0 %
- Deutschland 33,2 %
- Griechenland 31,6 %
- Spanien 31,4 %

Mitglieder an, davon überhaupt zu wissen (5).

Eine deutsche Forschergruppe hat im Februarheft von *Haematologica* eine weithin beachtete Studie zur allogenen Stammzelltransplantation (aSZT) in der 7. und 8. Lebensdekade publiziert (3 Fragen an) (6). Für viele hämatologische Neoplasien ist die aSZT die einzige kurative Option. Die Risiken sind indes hoch, was unter anderem der Umstellung des Immunsystems, Infektionen, möglichen Graft-versus-Host-Reaktionen oder den Organschäden durch die Vorbehandlung geschuldet ist. Zur Betreuung der unerwünschten Wirkungen und Sicherstellung der erzielten Remission ist meist die lebenslange Bindung an ein Transplantationszentrum nötig.

Dass die Therapie gleichwohl gelingen kann, zeigt die Analyse der Daten von Patienten im Alter von 60–79 Jahren, die zwischen 1998 und 2018 entitätsübergreifend eine aSZT erhielten. Führende Indikationen waren akute und chronische myeloische Neoplasien. Die Alterskohorten von 60–69 und 70–79 Jahren wurden gesondert erhoben.

Der älteste im Deutschen Register für Stammzelltransplantation dokumentierte Patient war

bei der Transplantation 79 Jahre alt. Bereits die Steigerungsraten verdeutlichen, wie stark solche Therapien unter der älteren Population zunehmen: Die Zahl der Therapierten von 60–79 stieg von 13 (davon ein Patient über 69 Jahren) im Jahr 1998 auf 1 140 Patienten in 2018 (davon schon 201 ≥70 Jahre). Insgesamt gingen Daten von 10 969 Patienten, von denen 9 422 in der 7. und 1 547 in der 8. Dekade ihres Lebens transplantiert worden waren, in die Analyse ein.

Die Resultate sind für die ältere Bevölkerung längst nicht so aussichtslos, wie oft angenommen wird: Das 4-Jahres-Gesamtüberleben betrug in der jüngeren Kohorte 39,0 %, in der älteren 32,4 %. Als Risikofaktoren für das Versterben wurden die fehlende komplette Remission bei Transplantation, das männliche Geschlecht und ein niedrigerer Karnofsky-Index ausgemacht. Die Daten legen nahe, dass das numerische Alter das Sterblichkeitsrisiko zwar um circa den Faktor 1,2–1,3 pro Lebensdekade verstärkt. Das Autorenteam würdigt diese Steigerung jedoch als moderat – wobei hier wohl auch eine konservativere Auswahl von Teilnehmenden jenseits der 80 hilfreich war. Sie werten daher eine



Info

Alter nach WHO (19)

60–65 Jahre: Übergang ins Alter
60–74 Jahre: junge Alte
75–89 Jahre: Betagte und Hochbetagte
90–99 Jahre: Höchstbetagte
100 und älter: Langlebige

Populärbegriffe (20)

oldest-old oder auch fourth age:
>85 Jahre
silver surfer: (Internetnutzer) über 50 Jahre
supercentenarian: Person, die den 110. Geburtstag erreicht hat

aSZT selbst in fortgeschrittenem Alter als einen gangbaren Weg.

Das gilt nicht nur für hämatologische Krankheitsentitäten. Ende letzten Jahres zeigten Real-World-Daten, dass ≥ 75 Jahre alte Patienten mit diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) von einer CAR-T-Zell-Therapie im Medianüberleben genauso profitierten wie die Vergleichskohorten im Alter von 65–69 und von 70–74 Jahren (7). Aber die älteste Gruppe, die von dieser häufigsten Neoplasie des lymphatischen Systems betroffen war, erhielt viel seltener eine solche Behandlung als die jüngeren.

Ähnlich urteilt eine Überblicksarbeit zu neuen onkologischen Immuntherapien: Älteren Krebspatienten mit gutem Performancestatus bringt eine Checkpoint-Inhibition (anti-PD-1 oder anti-PD-L1) mit Monosubstanzen bei vielen Tumorentitäten ebenso viel wie den jüngeren (8).

Ageism bei häufigen Tumoren

Bei den soliden Tumoren ist vor allem bei Brustkrebs untersucht, wie das Alter der Patientinnen die Behandlung beeinflusst. So zeigt eine Studie aus Großbritannien, dass Health Care Professionals (HCP) – medizinisches Personal, zu dem Ärzte und Ärztinnen, aber

3 Fragen an...

PD Dr. med. Maximilian Christopeit, onkologischer Oberarzt UKE Hamburg, Seniorautor der Studie zur aSZT bei älteren Patientinnen und Patienten



Foto: privat

Darf man im höheren Alter zur aSZT raten?

Ja, manchmal muss man das sogar. Alter ist relativ und kann mit ausgeprägter Robustheit einhergehen. Die aSZT lässt sich auch bei älteren Menschen verträglich gestalten. Fortschritte der molekularen Diagnostik („Präzisionsonkologie“) lassen eine immer exaktere Einschätzung des individuellen Progressionsrisikos von Neoplasien zu, die eine aSZT rechtfertigen. Die Anwendung toxizitätsreduzierter Konditionierungsregime, die Verbesserung der anti-infektiven Supportivtherapie und die Berücksichtigung individueller Fitness durch geriatrische Scores wird spezialisierten onkologischen Zentren ermöglichen, Menschen höheren Alters im Kontinuum der antineoplastischen Therapien auch eine allogene Stammzelltransplantation zu ermöglichen.

Wie schlagen Komorbiditäten zu Buche?

Einem Therapieerfolg der aSZT – wie auch Erfolgen anderer höher dosierter aggressiver antineoplastischer Maßnahmen – stehen nicht ausreichend therapierte oder therapierbare Insuffizienzen zentraler Organe im Weg. Wir sehen überdies, dass eine gute soziale Einbindung und ein stabiler psychologischer und kognitiver Hintergrund mit besseren Therapieergebnissen einhergehen. Menschen nach aSZT müssen für eine sehr lange Zeit, oft lebenslang, in Hinblick auf verschiedene Aspekte der Anpassung der beiden Funktionssysteme, autologer Organismus mit allogenen Immunsystem, spezialisiert überwacht werden. Diese Anbindung an onkologische Zentren ist in allen Aspekten der Medizin für Menschen höheren Alters schwieriger zu bewerk-

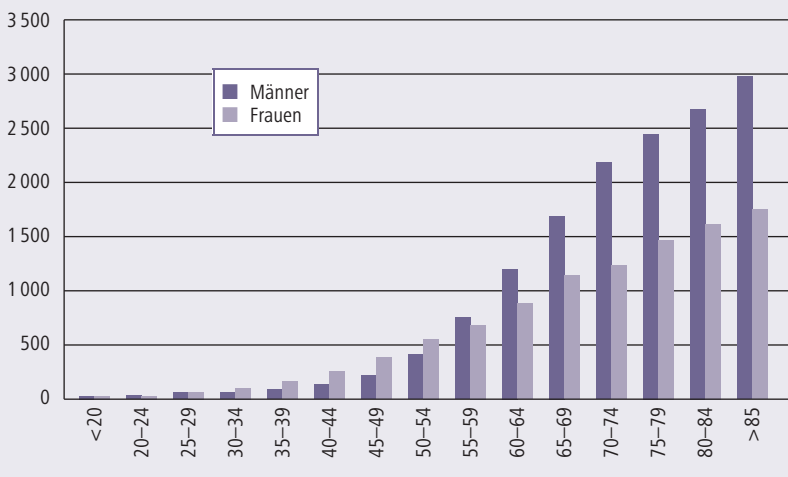
stelligen. Inwieweit die Telemedizin in dieser Situation künftig helfen kann, bleibt abzuwarten.

Welche Rolle spielen die Target-Therapien?

Die allogene Stammzelltransplantation muss sich in allen Altersgruppen mit anderen Ansätzen, einschließlich der zielgerichteten (targetierenden) Substanzen, messen und zu einem guten Zeitpunkt – der ist bei akuten Leukämien zum Beispiel in kompletter Remission – durchgeführt werden. Die targetierenden Substanzen können Bestandteil einer Konditionierungstherapie werden, indem sie vorbereitend unmittelbar vor einer aSZT verwendet werden. Wir setzen targetierende Substanzen nach der Transplantation, bei Rückfall oder bei drohendem Rückfall sowie manchmal auch vorbeugend ein.

Grafik
Kontinuierlicher, altersabhängiger Anstieg der Krebsneuerkrankungsraten

je 100 000 (rohe Rate)



modifiziert nach: Lit. Verz. Nr. 21

auch akademisch ausgebildete Pflegekräfte zählen – ältere Brustkrebspatientinnen benachteiligen. Sie empfehlen den älteren Frauen seltener eine Operation, die den Goldstandard darstellt – dies im Vergleich zu den Informationen für jüngere mit vergleichbaren Befunden und in einem vergleichbaren Gesundheitsstatus. Sie setzten einfach voraus, die älteren Frauen würden Lebensqualität vor -quantität stellen, obwohl es Evidenz dafür gebe, dass ältere Patientinnen durchaus gewillt seien, die Toxizität einer Therapie für längere Überlebenszeiten in Kauf zu nehmen, schreiben die Forschenden (9).

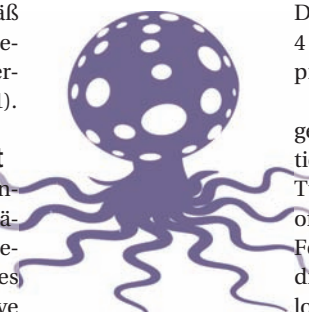
Das Pflegepersonal unterstützt beispielsweise eine 75 Jahre alte Brustkrebspatientin weniger als eine 35 Jahre alte, wenn es um die Brustrekonstruktion geht (10). In Großbritannien möchte man das Problem bei der Wurzel packen und hat schon Interventionen bei Medizinstudentinnen und -studenten getestet. Offenbar brauchen sie ein Training, um bei älteren Brustkrebspatientinnen konsequent die Maxime zu beherzigen, dass Betroffene gemäß den Leitlinien „irrespective of age“ die bestmögliche Therapie erhalten sollten: Die Resultate zeigten, dass die Intervention zu qualitativ besseren Entscheidungen führte (11).

Umfassende Evidenz zum Benefit für Ältere fehlt

Was nach wie vor fehlt, sind systematische Untersuchungen, die evidenzbasiert zeigen, bei welchen Tumorentitäten die älteren Patienten ebenso von einer intensiven Behandlung profitieren wie die jüngeren. Sporadisch gibt es das bereits. Für eine zwar seltene, aber sehr aggressive Variante des Mammakarzinoms, den inflammatorischen Brustkrebs (IBC), ließ sich belegen, dass gemessen am Gesamtüberleben die älteren Patientinnen (>65 Jahre) den gleichen Nutzen von einer leitliniengerechten Therapie zogen wie die jüngeren Alterskohorten (<50 Jahre und 50–65 Jahre). Sie haben sie indes – diese Beobachtungen wiederholen sich – signifikant seltener erhalten (12).

Das Ovarialkarzinom zählt zu den Tumorarten, bei denen jüngste innovative Therapieregimen die größten Fortschritte erzielen konnten (4). Hier zeigt sich, dass das

Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut: Altersspezifische Erkrankungsdaten nach Geschlecht (Deutschland 2014) (ohne nicht-melanotischen Hautkrebs)



Literatur
http://daebl.de/ZA48

aggressivere Vorgehen mit zytoreduktiver Chirurgie plus hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie Älteren ebenso nützt wie Jüngeren: Studienteilnehmerinnen > / < 65 Jahren zeigten etwa gleich lange Gesamtüberlebenszeiten von 69,3 oder 69,2 Monaten (13). Das widerspricht den bisherigen Annahmen, die älteren Patientinnen hätten eine schlechtere Prognose. Vielmehr könnte es zur selbsterfüllenden Prophezeiung werden, wenn man ihnen aus dieser bloßen Annahme heraus die intensivere Therapie vorenthält.

Bei Patienten und Patientinnen mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC) zeigte sich in einer vor wenigen Monaten publizierten Studie, dass Chemo- plus Radiotherapie ein signifikant längeres Überleben bedeuteten – allerdings 26,8 % der Teilnehmenden keinerlei aktive Therapie erhielten, weil sie 75 Jahre und älter waren (14). Eine ebenfalls erst letztes Jahr veröffentlichte Studie zu dukalen Pankreaskarzinomen bei über 80-Jährigen ergab, dass sie zwar mehr Komorbiditäten aufwiesen als die jüngere Vergleichsgruppe. Aber von einer Pankreatoduodenektomie profitierten sie genauso sehr wie die jüngeren – dies für jedwedes onkologische Resultat (15).

Solche Beobachtungen gibt es nicht nur bei kurativen Krebstherapien, sondern auch für die Palliativsituation. Das belegt die Analyse von Medicare-Daten (SEER) aus den USA von 63 221 Patienten, die mit metastasiertem Lungen-, Brust-, Prostata- und Darmkrebs zwischen 2000 und 2007 diagnostiziert worden waren. Ab 70 geht die Wahrscheinlichkeit, eine Palliativ-Radiotherapie zu erhalten, von 42 % in der jüngeren Vergleichsalterskohorte (65–69 Jahre) in den 4 älteren Gruppen (70–74/75–79/80–84/>80 Jahren) kontinuierlich zurück (38 %, 32 %, 24 % und 14 %) (16). Dazu sollte man wissen, dass gerade diese 4 Karzinomtypen in höherem Alter besonders prävalent sind (4).

In einem Review über Behandlungsfairness gegenüber älteren Krebspatientinnen und -patienten listet der Tumorspezialist Reginald D. Tucker-Seeley von der Leonard Davis School of Gerontology in Los Angeles mit anderen US-Forschungsteams allein 20 Publikationen auf, die Ungerechtigkeiten in Bezug auf eine onkologische Behandlung von älteren Tumorpatienten adressieren, darunter bevorzugt zu Brustkrebs und Darmkrebs (17). Es gibt folglich hinreichend Evidenz für eine Schlechterstellung bei Tumorbehandlungen just in denjenigen Patientenkollektiven, bei denen die Prävalenz von Tumorerkrankungen besonders hoch ist. Diese werden künftig deutlich anwachsen. Sie haben das Recht, ebenso von den Fortschritten der Onkologie zu profitieren wie die Generationen nach ihnen. ■

Warum es lohnt, ältere Krebskranke intensiv zu behandeln

Obwohl Malignome am ehesten ältere Menschen treffen, erhalten sie seltener als jüngere eine leitliniengemäße Behandlung. Dabei mehren sich die Hinweise, dass selbst unter den Oldest-old solche sind, die intensive Therapien vertragen – und auch wollen.

Text | Dr. med. Martina Lenzen-Schulte

Literatur

1. <https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/S36-Lebenserwartung-Alter-65-Geschlecht-Bundeslaender.html> (last accessed on XX XXXXX XXXX).
2. Aktiv Altern: Rahmenbedingungen und Vorschläge für politisches Handeln (ein Beitrag der Weltgesundheitsorganisation für die Zweite UN-Weltversammlung zu Altersfragen, Madrid, Spanien, April 2002) WHO, 2002; 59 Seiten.
3. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2018/2018_4_Thema_des_Monats_lebensverlauf.html (last accessed on XX XXXXX XXXX).
4. Dale W, Jacobsen PB, Mohile SG: Geriatric Oncology Comes of Age: Advancing the Science of Caring for Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol* 1. Juli 2021; 39 (19): 2055–7.
5. Dale W, Williams GR, R MacKenzie A, et al.: How Is Geriatric Assessment Used in Clinical Practice for Older Adults With Cancer? A Survey of Cancer Providers by the American Society of Clinical Oncology. *JCO Oncol Pract* 2021; 17 (6): 336–44.
6. Weller JF, Lengerke C, Finke J, et al.: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients aged 60–79 years in Germany (1998–2018): a registry study. *Haematologica* 2024; 109 (2): 431–43.
7. Chihara D, Liao L, Tkacz J, et al.: Real-world experience of CAR T-cell therapy in older patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2023; 142 (12): 1047–55.
8. Kanesvaran R, Cordoba R, Maggiore R: Immunotherapy in Older Adults With Advanced Cancers: Implications for Clinical Decision-Making and Future Research. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 400–14.
9. Neal D, Morgan JL, Kenny R, et al.: Is there evidence of age bias in breast cancer health care professionals' treatment of older patients? *Eur J Surg Oncol* Dezember 2022; 48 (12): 2401–7.
10. Schroyen S, Missotten P, Jerusalem G, et al.: Ageism and caring attitudes among nurses in oncology. *Int Psychogeriatr* 2016; 28 (5): 749–57.
11. Neal D, Morgan JL, Ormerod T, et al.: Intervention to reduce age bias in medical students' decision making for the treatment of older women with breast cancer: A novel approach to bias training. *J Psychosoc Oncol* 2024; 42 (1): 48–63.
12. Drapalik LM, Hue JJ, Simpson A, et al.: Guideline-Consistent Treatment for Inflammatory Breast Cancer Provides Associated Survival Benefit Independent of Age. *Ann Surg Oncol* 2022; 29 (10): 6469–79.
13. Zambrano-Vera K, Sardi A, Lopez-Ramirez F, et al.: Outcomes for Elderly Ovarian Cancer Patients Treated with Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC). *Ann Surg Oncol* August 2021; 28 (8): 4655–66.
14. Almuradova E, Menekse S: Survival outcomes and prognostic nutritional index in very elderly small-cell lung cancer patients: importance of active treatment and nutritional support. *Aging Male* 2023; 26 (1): 2251573.
15. Pande R, Attard JA, Al-Sarireh B, et al.: Oncological outcomes after pancreaticoduodenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma in octogenarians: case-control study. *BJS Open* 10. Juli 2023; 7 (4): zrad053.
16. Wong J, Xu B, Yeung HN, et al.: Age disparity in palliative radiation therapy among patients with advanced cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1. September 2014; 90 (1): 224–30.
17. Tucker-Seeley RD, Wallington SF, Canin B, et al.: Health Equity for Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol* 1. Juli 2021; 39 (19): 2205–16.
18. <https://legacy.econ.tuwien.ac.at/hanappi/AgeSo/secReps/aktiv-altern-who.pdf> (last accessed on XX XXXXX XXXX).
19. Aktiv Altern: Rahmenbedingungen und Vorschläge für politisches Handeln (ein Beitrag der Weltgesundheitsorganisation für die Zweite UN-Weltversammlung zu Altersfragen, Madrid, Spanien, April 2002) WHO, 2002; 59 Seiten.
20. Lee SB, Oh JH, Park JH, et al.: Differences in youngest-old, middle-old, and oldest-old patients who visit the emergency department. *Clin Exp Emerg Med* 2018; 5 (4): 249–55.
21. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2018/2018_4_Thema_des_Monats_lebensverlauf.html (last accessed on XX XXXXX XXXX).