28.11.2017: Müracaat Tarihi / Application Date
19.12.2017: Kabul Tarihi / Acceptance Date

DERLEME/ REVIEW

Geriatrik Hastalarda Nöroonkolojik Sorunlar (Geriatrik Nöroonkoloji)

Neurooncological Problems in Geriatric Patients (Geriatric Neurooncology)

* Nilgün ŞENOL
* Hakan Murat GÖKSEL

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahi Anabilim Dalı, Isparta

Öz

Dünya popülasyonu giderek yaşlanmakta ve bununla orantılı olarak bu yaş grubunda görülen hastalıkların insidans ve prevalansı artmaktadır. Özellikle bu yaş grubunda görülen nöroonkolojik hastalıklar kanser metastazları ve glioblastomdur. Eşlik eden başka hastalıkların olması, kullanılan ilaçların yan etkileri ve uygulananan tedavi yöntemlerine bağlı gelişebilen komplikasyonlar, bu grup hastalarda tedavi planlamasını zorlaştırmakta, morbidite/mortalite oranlarının artmasına neden olmaktadır. Hastalarda yaşam kalitesini ve fonksiyonel bütünlüğü bozmadan en uygun tedavinin seçilebilmesi için önceden var olan ve sonradan eklenebilecek sorunların multidisipliner olarak değerlendirilmesi önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Nöroonkoloji, geriatri

Abstract

World human population is getting older and according to this, the incidence–prevalance of the diseases in this age group is increasing. Neurooncological diseases, especially seen in this age group are metastasis and glioblastoma. Comorbidities, therapy-related side effects and complications of the treatment modalities make the management difficult, and also increase the ratio of mobridity/ mortality. It is important to evaluate the problems in multidisciplinary process, to choose the best treatment modality without effecting the quality of life and functional independence

Keywords: Neurooncology, geriatrics

Yazışma Adresi:

Nilgün ŞENOL
Süleyman Demirel
Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Beyin ve Sinir Cerrahisi A.D.
32260
Isparta, TÜRKİYE

Tel: +90.246.211-9298
Fax: +90.246.2371758
e-mail: drnilgunsenol@yahoo.com

Giriş

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2015 yılına ait verilerinde son yıllarda yaşlı popülasyon oranında belirgin bir artış olduğu ve bunun önümüzdeki yıllarda artmaya devam edeceği bildirilmektedir (1). Türkiye İstatistik Kurumu (TUIK) verilerine bakıldığında, 65 yaş üstü nüfusun tüm nüfusa oranı 1990 yılında %4,3 iken, 2010 yılında bu oranın %7,2' ye yükseldiği görülmektedir. Bu artış, dünyadaki artışa paraleldir (2).

The American Medicare System kronolojik yaşı 65 ve üzeri, The Japanese Welfare Sistem ise 70 yaş ve üzeri bireyleri yaşlı olarak kabul etmektedir (3).

Dünya genelinde yaşlı popülasyonun artması "gümüş tsunami" olarak adlandırılmaktadır. Bu durum yaş ile ilişkili hastalıkların insidans ve prevalansında artmaya neden olacağından oldukça önemlidir (4). Yaşlanma; bir bio-psiko-sosyal süreçtir. Bu süreçte; oksidatif hasar, vasküler endotel disfonksiyonu, inflamatuar yanıt olmakta ve bunun sonucunda beyin kan akımı azalmaktadır. Ayrıca, nöronlarda lipofuksin birikimi, gliozis, nöronal dejenerasyon sonucunda beyin hacminde azalma meydana gelmektedir (5).

Bu yaş grubunda görülebilecek nöroonkolojik sorunlar, primer beyin tümörlerinden veya sistemik malignitelerden (metastazlar) kaynaklanabilmektedir. Beyin metastazları kanserlerin en sık görülen komplikasyonlarındandır. Beyine metastaz, en sık meme (%44,8) ve akciğer (%14,3) kanserlerinde görülmektedir . Yaşam süresinin artması ile birlikte beyin metastazlarında da artış görülmektedir (6).

Yaşın ilerlemesi ile en sık görülen primer malign beyin tümörleri glioblastomalardır (7). Astrositik gliomalar arasında, malignite derecelerine göre, histolojik subtiplerin moleküler özellikleri ve yaşam sürelerinde, yaşa bağlı bir farklılaşma vardır. Amerika Birlesik Devletleri'nde glioblastom insidansı 65-74 yaş arası 3,2/100 000 iken, 75-84 yaş arası 13,2/100 000'dir (8). Bu konuda en kapsamlı ve güvenilir veriler "Central Brain Tumor Registry of the United States" tarafından sağlanmış ve 2011 yılında Weller ve ark. tarafından yayınlanmıştır (7).

Bu yaş grubunda görülebilen olası nöroonkolojik sorunları 4 başlık altında toplayabiliriz.

1. Hastalık İlişkili Belirtiler (Semptomlar)

İntrakranyal basınç artışı ile ilişkili semptomlar (baş ağrısı, bulantı, kusma), nöbet, nörokognitif bozukluklar, nörolojik defisitler gibi bulgular hastalığa bağlı ortaya çıkan genel sorunlardır.

Bu grup hastalarda görülen nörokognitif ve ruhsal bozukluklar, nöbetler , tromboembolik komplikasyonlar, komorbiditenin artmasına, yaşam kalitesinin bozulmasına, mortalitenin artmasına neden olmaktadır (9). Özellikle gliomalarla ilişkili olarak tümör biyolojisi ve moleküler faktörler de son dönemde prognoza etkileri nedeni ile önem kazanmıştır. Tp53 mutasyonu, epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), 1p kromozom kaybı yaş bağımlı prognostik faktörlerdir (10). 70 yaş ve üzerinde Tp53 değişiklikleri yaşam süresinin kısalması ile ilişkilidir (11). Bunların yanısıra klinik pratiğinde kullanılan iki prognostik biyomarker bulunmaktadır; metilguanin metiltransferaz (MGMT) ve izositrat dehidrogenaz (IDH) enzimleri. Glioblastom (GBM) hastalarının % 15'inde telomer (ALT) mekanizmalarında uzama olduğu düşünülmektedir. Bu duruma sıklıkla IDH-1 mutasyonlari eşlik etmektedir ve daha uzun yaşam süresi ile ilişkilidir (12). Son dönem çalışmalarda IDH 1 /2 mutasyonlarının sekonder GBM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (13). MGMT promoter metilasyonunun aksine IDH 1 /2 mutasyonları yaş bağımlıdır ve GBM hastalarında çok nadir (<%2) ortaya çıkmaktadır (14). Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Organizasyonu ile Kanada Ulusal Kanser Enstitüsü'nün (EORTC/NCIC) çalışmasında, MGMT promoter metilasyonu, GBM hastalarında major prognostik faktör olarak öne sürülmüştür (15).

2. Primer Tedavi İlişkili Komplikasyonlar, Tedavi Yan Etkileri:

Literatürde, ilaçlara bağlı toksisite, %40-56 oranında bildirilmektedir (16).

Kortikosteroidler; semptomatik peritümöral ödemi azaltmakta ve hastanın bununla ilişkili olabilen intrakranyal hipertansiyona bağlı oluşan baş ağrısı, bulantı şikayetlerini azaltmaktadır. Ancak, bu yaş grubunda osteoporoz, kas atrofisi, lenfopeni, bununla ilişkili pnömositozis gibi ilaç yan etkileri daha belirgin olabilmektedir (17). Bu nedenle steroid tedavisinin sadece semptomatik hastalarda olası en düşük dozda ve en kısa süre ile verilmesi önerilmektedir. Bu süreçte olası zararlı etkilerin riskini azaltmak için profilaktik ölçümler (potasyum, kalsiyum) ve tedaviler (vitamin D desteği, bifosfat tedavisi, gastrointestinal ülser profilaksisi (gastrik asit inhibitörü), trimetoprim-sulfometaksazol (pnömosistis karini pnömonisinden korunmak için) yapılmalıdır (16).

Antiepileptikler

Nöbetlere bağlı yaşlılarda düşme ve fraktür riski artmaktadır. Ancak yaşlı hastaların antiepileptiklere daha duyarlı olmaları nedeni ile antikonvülzanlar sadece nöbet geçiren hastalara önerilmektedir (16). İlaç etkileşimlerinden ve yan etkilerinden kaçınmak için özellikle komorbidite durumlarında monoterapi (lamotrigine, levetiracetam…gibi) tercih edilmelidir (18). Düşük dozlar ve daha uzun titrasyon süresi önerilmektedir (19).

Cerrahi

İntraoperatif bazı faktörler (operasyon süresi, anestezi süresi, kan transfüzyon miktarı, cerrahi yaklaşım şekli…) yaşlı hastalarda daha fazla sistemik ve enfeksiyöz komplikasyonların gelişmesine neden olabilmektedir. Literatürde cerrahinin etkinliğinin araştırıldığı bircok çalışma vardır. Bunlardan birçoğu cerrahinin sistemik kompikasyon ve mortalite insidansını arttırdığı yönünde görüş bildirirmektedir (20- 23). Ancak Johans ve arkadasları, ≥65 yaş, 286 GBM hastasını kapsayan çalışmalarında yaşın tek başına cerrahiye engel olmadığını ve komorbiditelerin asıl belirleyici faktörler olduğunu öne sürmüşlerdir (24).

Tedavi planlaması yapılırken önceleri, cerrahi girişimin postoperatif nörolojik komplikasyon oranını yükselttiği yönünde bir düşünce hakimdi. Bu nedenle biyopsi ile patolojik tanı konulmakta ve daha palyatif yaklaşım tercih edilmekteydi (25). Ancak son dönemde yapılan bazı retrospektif çalışmalarda yaşlı hastaların, cerrahi ilişkili morbidite artmadan agresif cerrahiyi tolere edebildiği yönünde görüş bildirilmektedir. Yine aynı çalışmalarda geniş tümör rezeksiyonunun biyopsiye göre yaşam süresine olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir (26). Cerrahiye bağlı görülebilecek komplikasyonlar; sistemik (derin ven trombozu, pulmoner emboli, ilaç yan etkilerinin artması, sistemik enfeksiyon, miyokard enfarktüsü), bölgesel (intrakranyal kanama, menenjit, hidrosefali, beyin omurilik sıvısı fistülü, nöbetler) ve nörolojik (yeni nörolojik defisit gelişimi) komplikasyonlar olarak gruplandırılabilir (27).

Radyoterapi (RT)

Genç hastalarda cerrahi sonrası RT standart tedavi olarak veriliyorken, yaşlı hastalarda yaş ile birlikte RT'e bağlı nörotoksik etkilerin artması nedeni ile net bir standart tedavi şeması yoktur. Bu yaş grubundaki hastalar önceden var olabilen vasküler değişiklikler ve diyabet olasılığına bağlı, radyasyon ilişkili atrofi ve demans gelişimine daha yatkındırlar (28). ≤70 yaş uygulanan klasik RT dozu 30 fraksiyonda 60 Gy'dir (29). Roa ve ark. ≥60 y, Karnofsky Performans Skalası (KPS) ≥50% olan hastalarda yaptıkları prospektif, randomize klinik çalışmada, kısaltılmış RT süresinin (3 haftada, 15 fraksiyone, 40 Gy) daha az etkili olmadığını, standart RT grubu ile karşılaştırıldığında hipofraksiyone RT grubunda yaşam süresinin belirgin olarak daha iyi olduğunu göstermişlerdir (30).

Kemoterapi (KT)

Nörolojik ve fonksiyonel durumu bozuk olan hastalarda oral kullanılabilmesi ve toksisitesinin daha az olması nedeni ile KT tedavisi iyi bir alternatiftir (16). Ancak immunsupresyon ve enfeksiyona yatkınlık yaratabilmesi açısından dikkatli olunmalıdır. Kemoterapotik ajanlar arasında temozolamid (TMZ) daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle önerilmektedir. Literatür incelendiğinde bu ilaca bağlı hematolojik toksisite, kutanöz reaksiyonlar ve hepatik toksisite gibi yan etkiler bildirilmiştir (31).

Glioblastom tedavisinde kullanılan antianjiojenik ajanlardan, vasküler endotelyal büyüme faktorü (VEGF) antikoru bevacizumabın (BEV) etkileri de bu yaş grubunda araştırılmaktadır. Yeni tanı almış glioblastom hastalarında BEV ve TMZ'nin etkilerinin çalışıldığı faz II çalışmasının, Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) toplantısında (2013 Haziran) sunulan erken sonuçları, BEV ve TMZ birlikteliğinin, sadece TMZ tedavisine göre ek bir faydasının olmadığı yönünde olmuştur (32). Kono ve arkadaslarının yaptığı bir başka faz I çalışmada TMZ ve BEV birlikte kullanılabileceği bildirilmiş, ancak karaciğer yetmezliği, proteinüri (grade 3) gibi yan etkilerin olabileceği vurgulanmıştır (33).

Literatürde RT ve KT tedavilerinin etkinliğini karşılaştıran birçok çalışma bulunmaktadır. "İskandinav Ükeleri Klinik Beyin Tümörleri Çalışma Grubu"nun yaptığı iki büyük randomize faz III çalışmasında, tek ajan TMZ (200 mg/m²) ile 2 farklı radyoterapi programı karşılaştırılmıştır (standart ve hipofraksiyone RT). 60 yaş ve üzeri 342 glioblastom hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Survey açısından 3 grupta da anlamlı bir fark gözlenmezken, sonuçların daha iyi olması nedeni ile TMZ ve hipofraksiyone RT standart tedavi seçenekleri olarak önerilmiştir. Yine aynı çalışmada MGMT promoter metile tümörlü hastalarda TMZ ile daha uzun yaşam süresinin olduğu belirtilmistir, RT'nin yaşam süresine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Ancak bu durumda hala net olarak açıklığa kavuşmuş değildir (34).

"Alman Nöroonkoloji Çalışma Grubu"nun yaptığı faz III çalışmaya 65 yaş ve üzeri 373 anaplastik astrositom veya glioblastomlu hasta dahil edilerek, hastalara TMZ veya standart RT (60 Gy, 30 fraksiyon) verilmiştir. MGMT promoter metilasyonlu hastalarda KT yanıtının daha olumlu olduğu bildirilmiştir (35).

Minniti ve arkadaşlarının yaptığı faz II çalışmada RT ile eş zamanlı ve adjuvant olarak verilen TMZ sonuçları karşılaştırılmıştır. TMZ adjuvant olarak verildiğinde hastaların bir kısmında grade 4 trombositopeni ve lenfositopeni gibi hematolojik toksisite geliştiği gösterilmiştir (36).

3. Komorbiditeler

Yaşın ileri olması kişinin hastalıklarla ve diğer streslerle baş edebilme kapasitesini ya da immün direncini azaltmaktadır. Buna bağlı olarak cerrahi tedavi başta olmak üzere uygulanan tedavilerin morbidite / mortalite oranları artabilmektedir.

Bu yaş grubunda eşlik eden hastalıklar; akciğer fonksiyonlarında bozulma, tip 2 diyabet, hipertansiyon / hipotansiyon, hiperlipidemi, son dönem böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalıklar, demans, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kanama diyatezi, otoimmun hastalıklar olarak sayılabilir.

Yaşlılarda mobilitenin azalması da başka bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Mobilizasyonun azalması derin ven trombozu gelişmesi ve tromboembolik olaylar açısından önemli bir risk faktörüdür. Bu durumdan korunmak için aktif-pasif mobilizasyon, kompresyon çorapları veya düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmaktadır (37).

Depresyon ve anksiyete gibi affektif bozukluklar bu yaş grubunda mutlaka araştırılmalı, gerekli durumlarda düşük dozlarda metilfenidat gibi psikostimülan verilmelidir (38).

4. Yaşam kalitesi

Genel olarak bakıldığında hastanın düşkün olup olmaması yaşam kalitesini etkilemektedir. Düşkünlüğü, bir çok defisitin birikimi şeklinde tanımlayabiliriz. Hastanın düşkün olması, hastanede kalış süresini uzatıp, komplikasyon gelişimine neden olup, yaşam süresini olumsuz yönde etkileyebilmektedir (39).

Geriatristler, yaşlı hastaların fonksiyonel ve genel sağlık durumunu değerlendirmek için “Kapsamlı Geriatrik Değerlendirme” adı altında interdisipliner bir değerlendirme geliştirmişlerdir. Bu değerlendirmede amaç yaşa bağlı sorunları ortaya koyabilmek, en uygun tedavi şemasını belirleyebilmektir (40,41). Bu değerlendirmelerde farklı skalalar kullanılmaktadır. Günlük aktiviteleri değerlendiren skalalar; KPS, G8 anketi, IADL ve komorbiditelerin degerlendirildigi Charlson komorbidite indeksi gibi.

Sonuç

Yaşlı kanser hastaları arasında, her ne kadar kronolojik yaşlar aynı olsa da, fiziksel ve fizyolojik fonksiyonlar açısından geniş bir heterojenite söz konusudur ve tedavi planlanırken var olan ve oluşabilecek yeni nörolojik bozukluklar iyi değerlendirilmelidir. Tedavi şeması konusunda net bir veri olmasa da tümörün özellikleri ve komorbiditeler dikkate alınarak geniş cerrahi rezeksiyon hasta için daha avantajlı olabilmektedir. Bunun yanısıra, özellikle MGMT promoter metilasyonu olan hastalarda KT tercih edilebilir. Tedavide amaç, küratif olmaktan çok, hastanın hayat kalitesini ve fonksiyonel bağımsızlığı korumak olmalıdır.

Kaynaklar

1.Aboderin IA, Beard JR. Older people’s health in sub-Saharan Africa. Lancet. 2015; Feb 14;385 (9968):e9-11
2.(http://www.tuik.gov.tr;08.07.2010) Saglik Bakanligi 2010 yili istatistikleri- Saglik Bakanligi Yayinlari, 2010;Ankara
3. Morioka T, Miyazaki H, Tsuruta K. Problems in neurosurgical operations on elderly patients-from the viewpoint of Anesthesiology. Neurol Med Chir (Tokyo) 1980;20:713-720
4. Delafuente JC. The silver tsunami is coming: Will pharmacy be swept away with the tide? Am J Pharm Educ 2009;73:1
5. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer and chemotherapy related cognitive dysfunction:current status. Semin Oncol 2011;38(3):431-438
6. Loh D, Hogg F, Edwards P, MacColl J,Brogna C,-Bhangoo R. Two year experience of multi- disciplinary team (MDT) outcomes for brain metastases in a tertiary neuro-oncology centre. British J of Neurosurgery, 2017;https:// doi.org/10.1080/02688697.2017.1368449
7. Weller M, Platten M, Roth P, Wick W. Geriatric neuro-oncology: from mythology to biology. Neurology 2011;24:599-604
8. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous

system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. Neuro-Oncol. 2012;14 (5):v1-v49
9. Pruitt AA. Medical management of patients with brain tumors. Curr Treat Options Neurol 2011;13:413-426.
10.Chargari C, Feuvret L, Bauduceau O, et al. Treatment of elderly patients with glioblastoma: From clinical evidence to molecular highlights. Cancer Treat Rev. 2012;38(8):988-995
11. Batchelor TT, Betensky RA, Esposito JM, et al. Age-dependent prognostic effects of genetic alterations in glioblastoma. Clin Cancer Res. 2004;10(1 Pt 1):228-233
12.McDonald KL, McDonnell J, Muntoni A, et al. Presence of alternative lengthening of telomeres mechanism in patients with glioblastoma identifies a less aggressive tumor type with longer survival. J Neuropathol Exp Neurol. 2010;69(7):729-736 13.Ohgaki H, Kleihues P. The definition of primary and secondary glioblastoma. Clin Cancer Res. 2013;19(4):764-772
14.Bauchet L, Zouaoui S, Darlix A, Champfleur NM, Ferreira E, Fabbro M, Kerr C, Taillandier L. Assessment and treatment relevance in elderly glioblastoma patients. Neuro-Oncology 2014;16 (11):1459-1468
15.Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, et al. MGMT Gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. N Engl J Med 2005;352(10):997- 1003
16.Perez-Larraya JG, Delattre JY. Management of elderly patients with gliomas. The Oncologist 2014;19:1258-1267
17.Drappatz J, Schiff D, Kesari S, et al. Medical management of brain tumor patients. Neurol Clin 2007;25:1035-1071
18.Arif H, Buchsbaum R, Pierro J et al. Comparative effectiveness of 10 antiepileptic drugs in older adults witj epilepsy. Arch Neurol 2010;67:408-415
19.Waterhouse E, Towne A. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment. Cleve Clin J Med 2005;72(suppl 3):S26-S37
20.Oh T, Safaee M, Sun MZ, Garcia RM, Mc Dermott MW, Parsa AT, et al. Surgical risk factors for post-operative pneumonia following meningioma resection. Clin Neurol Neurosurg 2014;118:76-79.
21.Khaldi A, Helo N, Schneck MJ, Origitano TC. Venous thromboembolism: deep venous thrombosis and pulmonary embolism in a neurosurgical population. J neurosurg 2011;114:40-46
22.Karkouri K, Wijeysundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, Mc Cluskey SA, et al. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgey. Transfusion 2004;44:1453-1462.
23.Fujita T, Sakurai K. Multivariate analysis of risk factors for postoperative pneumonia. Am J Surg 1995;169:304-307.
24.Johans SJ, Garst JR, Burkett DJ, Grahnke K, Martin B, Ibrahim TFm Anderson DE, Prabhu VC. Identification of preoperative and intraoperative risk factors for complications in the elderly undergoing elective craniotomy. World Neurosurgery 2017;107:216-225
25.Laigle-Donadey F, Sanson M. Pattern of care of high-grade gliomas. Rev Prat 2006;56:1779-1786
26.Chaichana KL, Garzon_Muvdi T, Parker S et al. Supratentorial glioblastoma multiforme: the role of surgical resection versus biopsy among older patients. Ann Surg Oncol 2011;18:239-245 27.D'Amico RS, Cloney MB, Sonabend AM, Zacharia B, Nazarian MN, Iwamoto FM, Sisti MB, Bruce JN, McKhann GM. The safety of surgery in elderly p a - tients with primary and recurrent glioblastoma. World Neurosurgery 2015;84(4):913- 919
28.Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Neuwelt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: a review of radiation-induced encephalopathy. J Clin Oncol 1994;12:627-42 29.Stupp R, Mason WP, van den Bert MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med. 2005;352(10):987-996
30.Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2004;22(9):1583-1588
31.Perez-Larraya, Ducray F, Chinot O, Thomas IC, Taillandier L, Guillamo JS et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. Journal of Clınıcal Oncology 2011;29 (22):3050-3055
32.Holdhoff M, Chamberlain MC. Controversies in the treatment of elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. J Natl Compr Canc Netw. 2013;11(9):1165-1173
33.Kono M, Arakawa Y, Mineharu Y, Ohka F, Kinoshita M, Nakae S, Miyashita K, Luchi T, Hirose Y, Natsume A. et al. P09.50 Phase I tial of temozolomide plus bevacizumab for newly diagnosed high-grade gliomas in the elderly: Interim report. Neuro-Oncology 2017;19(3):81 34.Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standart 6-week radiotherapy versus hypofractioned radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomized, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13 (9):916-926
35.Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomi-

de chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13(7):707-715
36. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short- course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;83(1):93-9.
37. Perez-Larraya JG, Delattre JY. Treating glioblastoma in the elderly. CNS Oncol 2012;1:193-201
38. Gehring K, Patwardhan SY, Collins R et al. A randomized trial on the efficacy of mthylphenidate and modafinil for improving cognitive functioning and symptoms in patients with primary brain tumor. J Neurooncol 2012;107:165-174
39. Cloney M, D'Amico R, Lebovic J, Nazarian M, Zacharia BE, Sisti MB, Bruce JN, McKhann GM, Iwamoto FM, Sonabend AM. Frailty in geriatric glioblastoma patients: a predictor of operative morbidity and outcome. World Neurosurgery 2016;89:362-367
40. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. Ann Oncol 2015;26(2):288-300
41. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. Eur J Cancer 2010;46 (9):1502-1513