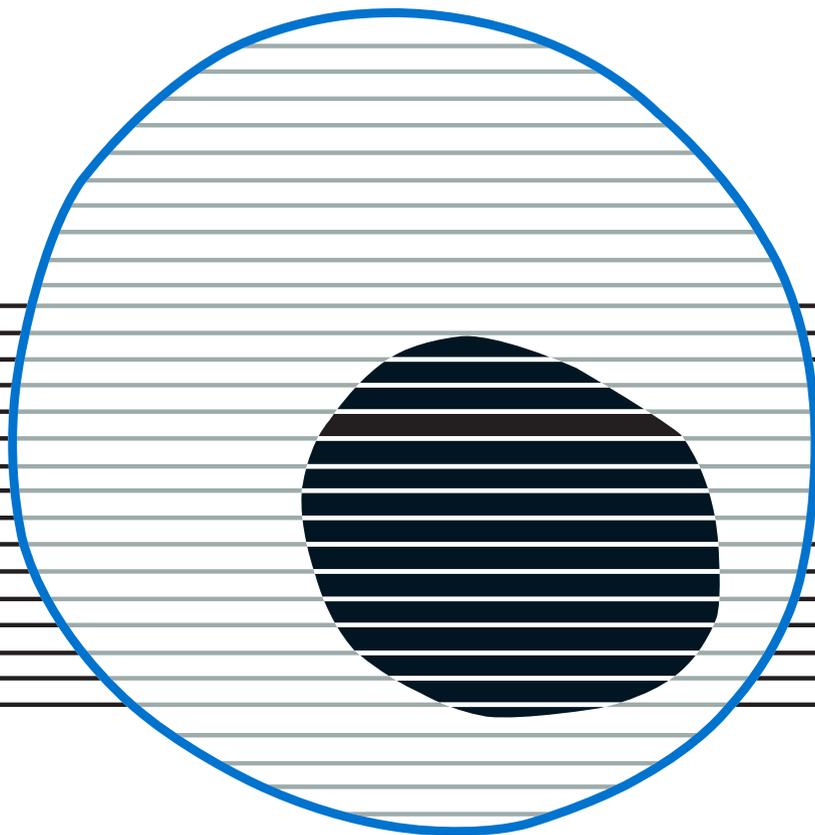


revisiones en

CÁNCER

ONCOGERIATRÍA (I)

VOL. 35. NÚM. 4, 2021



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2021

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en CÁNCER

BANCO/CAJA _____
DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____
TITULAR DE LA CUENTA _____
CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

de _____ de 20____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:



c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 35

NÚM. 4

Evaluación geriátrica del paciente oncológico M. Vígara	145
Epidemiología y evaluación del cáncer en el anciano M. ^a J. Molina Garrido	153
Cirugía oncológica en la tercera edad. ¿Estamos preparados? A. Gómez Portilla, C. Martínez de Lecea, E. Merino, E. Martín, M. Gómez	163
Radioterapia en el paciente anciano M. Gaztañaga Boronat, P. Alcántara Carrió	168
Tratamiento sistémico del cáncer en el paciente anciano E. Fonseca Sánchez, R. Vidal Tocino	174
Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano J. Caballero Daroqui, J. Gómez-Codina	182
Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano S. Cabezas-Camarero	192

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 35

No. 4

Geriatric assessment of the oncological patient M. Vígara	145
Epidemiology and evaluation of cancer in the elderly M. ^a J. Molina Garrido	153
Oncological surgery in the elderly. Are we prepared? A. Gómez Portilla, C. Martínez de Lecea, E. Merino, E. Martín, M. Gómez	163
Radiotherapy in the elderly M. Gaztañaga Boronat, P. Alcántara Carrió	168
Systemic therapy management in the elderly cancer patient E. Fonseca Sánchez, R. Vidal Tocino	174
Treatment of aggressive lymphomas in elderly patients J. Caballero Daroqui, J. Gómez-Codina	182
Therapeutic options in high-grade gliomas of the elderly S. Cabezas-Camarero	192

Evaluación geriátrica del paciente oncológico

MARTA VIGARA

Área de Geriátrica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El paciente mayor oncológico suele presentar más problemas médicos y funcionales que los pacientes de su misma edad sin procesos tumorales, pues tiene una mayor prevalencia de síndromes geriátricos, fragilidad y mayor dependencia funcional.

La evaluación médica tradicional permite detectar algunos déficits, pero es frecuente que se omitan otros, limitando con ello el éxito de las diferentes terapias.

Las recomendaciones actuales aconsejan realizar un cribaje de fragilidad a todos los pacientes mayores de 70 años y en aquellos con enfermedades crónicas.

Todos los estudios coinciden en que la valoración geriátrica integral (VGI) es la herramienta que va a permitir aportar más información y detectar déficits que los métodos tradicionales (ECOG, Karnofsky) pueden pasar por alto. Además, supone el elemento clave para clasificar al paciente para la toma de decisiones, predecir la toxicidad con la quimioterapia e incluso predecir la mortalidad, así como el deterioro funcional a corto-medio plazo.

PALABRAS CLAVE: Valoración geriátrica integral. Fragilidad. Síndromes geriátricos. Cribaje.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población constituye uno de los cambios más significativos que se han dado en las sociedades desarrolladas y según datos de Instituto Nacional de Estadística, en 2050 la población mayor de 75 años se va a duplicar, llegando a 9,8 millones de habitantes. Por otra parte, la edad está íntimamente

ABSTRACT

Elderly oncological patients usually present a higher rate of medical and functional problems than same age non-oncological patients due to a higher prevalence of frailty, geriatric syndromes and functional impairment.

Traditional medical evaluation can detect some impairments, but some other key points associated to older patients can be missed, and thus limit the success of new therapies.

At the moment, it is recommended that patients older than 70 and those with chronic diseases undergo a frailty screening.

All studies point that a comprehensive geriatric assessment (CGA) is the tool that solves the information gaps that a classical approach (ECOG, Karnofsky) could miss. CGA also allows physicians to classify patients in order to make therapeutical decisions, and furthermore, to predict not only toxicity within chemotherapy and mortality, but also mid-term functional impairment.

KEYWORDS: *Comprehensive geriatric assessment. Frailty. Geriatric syndromes. Screening.*

relacionada con las enfermedades oncológicas, que en este momento también están viviendo un cambio en su evolución, ya que en muchos casos se cronifican, e incluso se ha llegado a conseguir su resolución completa en algunas ocasiones (1,2).

Sin embargo, continúa existiendo la creencia de que la edad cronológica constituye un factor independiente

de mal pronóstico cuando los estudios que han analizado este aspecto concluyen que hasta un 30 % de los pacientes mayores de 75 años diagnosticados de cáncer fallecen por causas no relacionadas con el tumor (3,4).

PACIENTE MAYOR ONCOLÓGICO

El paciente mayor oncológico es un enfermo complejo, ya que pertenece a un grupo de pacientes enormemente heterogéneo. Las diferencias entre unos y otros son consecuencia del envejecimiento, tanto fisiológico como patológico, cuando este se entiende como un proceso propio de cada sujeto, del que la edad cronológica es un simple reflejo. Su heterogeneidad radica en las afecciones a diferentes áreas de la capacidad del individuo, a lo que hay que añadir los cambios producidos por el proceso tumoral (3). El paciente mayor oncológico suele presentar más problemas médicos y funcionales que los pacientes de su misma edad sin procesos tumorales, pues tiene una mayor prevalencia de síndromes geriátricos, fragilidad y mayor dependencia funcional (5). Además se suma la impresión que tiene el enfermo de su enfermedad (peor percepción de su estado de salud) y el propio profesional, puesto que en muchas ocasiones se unen ambos estigmas (cáncer y ageísmo). Paralelamente, existe una tendencia creciente a centrarse en tratar enfermedades y no enfermos, focalizando el esfuerzo en la supervivencia y olvidando las expectativas reales del paciente, cuando se ha demostrado ampliamente en estudios realizados en mayores de 75 años, que una inmensa mayoría prefiere mantener su calidad de vida e independencia funcional, frente a la cantidad de años vividos (6,7).

VALORACIÓN GERIÁTRICA DEL PACIENTE MAYOR CON CÁNCER

Sumado a esto, la condición de fragilidad se ha convertido en uno de los principales problemas de salud en este grupo de población, constituyendo un síndrome que adquiere todavía más importancia en pacientes oncológicos, puesto que su incidencia aumenta con la edad, del mismo modo que lo hacen las enfermedades neoplásicas (8). Teniendo en cuenta que tanto el cáncer como los tratamientos antineoplásicos son factores que producen una situación de estrés con posibles repercusiones graves, es imprescindible un estudio exhaustivo de cada enfermo antes de tomar decisiones sobre el tratamiento, ya que hasta un 37,4 % de los pacientes tienen un perfil frágil al momento del diagnóstico (9).

En este sentido, la evaluación médica tradicional permite detectar algunos déficits, pero es frecuente que se omitan otros, con lo que se limita el éxito de las diferentes terapias. Son escasos, sin embargo, los artículos

que analizan la utilidad del abordaje integral en este tipo de pacientes, pues la mayoría se centran en explicar la presencia de determinados déficits, pero posteriormente a su detección no es habitual realizar una intervención sobre estos ni una derivación del enfermo al especialista correspondiente.

Existen diferentes modelos propuestos para mejorar la valoración de la fragilidad y su gestión, recalcando la mayoría la necesidad de incluir a un geriatra. Es trascendental reconocer las múltiples afecciones concomitantes en el plan de atención a ancianos con cáncer para elaborar estrategias conjuntas de abordaje (10).

Todos los estudios coinciden en que la valoración geriátrica integral (VGI) es la herramienta que va a permitir aportar más información y detectar déficits que los métodos tradicionales (ECOG, Karnofsky), pueden pasar por alto. Además, supone el elemento clave para clasificar al paciente para la toma de decisiones, predecir la toxicidad con la quimioterapia e incluso predecir la mortalidad, así como el deterioro funcional a corto-medio plazo.

Su aplicación implica seguir un patrón funcional, cognitivo, social y nutricional que permite, mediante un análisis estructurado, detallar los aspectos más relevantes que influyen en la situación del enfermo en el momento del diagnóstico. Todas las esferas de la VGI están interrelacionadas, de tal manera que cambios en cada una de ellas van a repercutir sobre el resto en mayor o menor medida. Una valoración tan detallada supone entrenamiento y tiempo (esto último es difícil de conseguir en el día a día en una consulta de Oncología). Por este motivo se han desarrollado herramientas de cribaje, con el objetivo de seleccionar a aquellos pacientes candidatos a una VGI (11,12).

Es necesario recalcar que ninguna de las herramientas de cribaje puede sustituir a una VGI y el tiempo que conlleva realizarla no puede ser una razón para no aplicarse. Por este motivo, y porque del mismo modo que un geriatra no está capacitado para pautar un tratamiento oncológico y un oncólogo no está capacitado para interpretar una VGI, existen las Unidades de Oncogeriatría (13,14).

A pesar de las recomendaciones que abogan a favor de la VGI, la práctica del día a día dista bastante de estas sugerencias, y la forma de implementarlo sigue siendo controvertida. No hay acuerdo sobre qué escalas son las más apropiadas para cada dominio evaluado o a qué pacientes debe administrarse. Del mismo modo, continúa habiendo discusión sobre qué síndromes geriátricos deben ser considerados.

Con el objetivo de establecer criterios homogéneos y facilitar la recogida de información se utilizan una serie de escalas estandarizadas que van a facilitar un análisis objetivo y fiable de las diferentes esferas evaluadas. Es importante resaltar que las escalas son solo un instrumento complementario en la valoración del enfermo y que sirven de apoyo y orientación a la valoración clínica que haga el profesional (15).

OBJETIVOS Y ELEMENTOS DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

Los objetivos de la VGI se resumen a continuación (15) (Fig. 1):

- Conocer la situación basal del enfermo.
- Mejorar la precisión diagnóstica.
- Valorar la repercusión funcional de la enfermedad y de los diferentes tratamientos que recibe el paciente.
- Estimar la esperanza de vida del enfermo.
- Establecer un listado de problemas de salud para diseñar un plan de cuidados individualizado.
- Monitorizar los cambios conseguidos tras instaurar dicho plan.

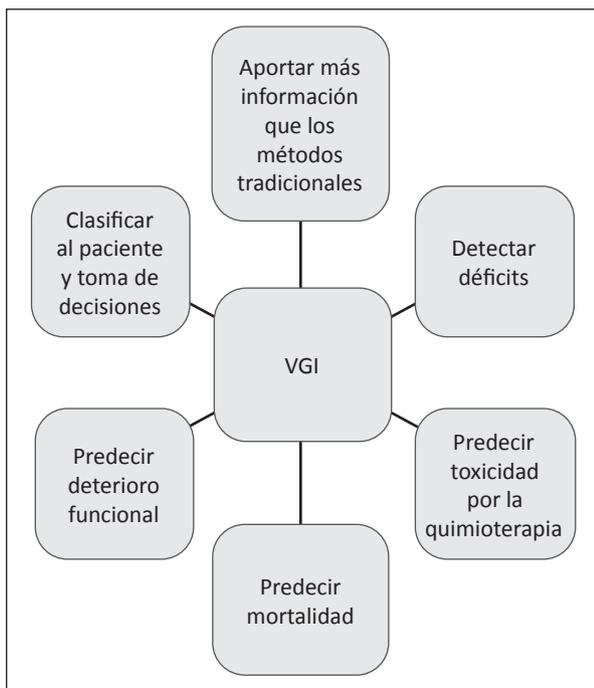


Fig. 1. Utilidad de la VGI en Oncogeriatría (17). Incluye cuatro esferas: la física, la mental, la social y la nutricional, que, como si de piezas de un puzle se tratara, configuran, una vez enlazadas, la imagen real del anciano.

VALORACIÓN FÍSICA

Aporta información sobre la capacidad del paciente para mantener el autocuidado y su autonomía. Es importante conocer su situación basal, qué cambios han ocurrido y en qué periodo de tiempo. El deterioro funcional es un predictor bien establecido de mortalidad precoz. En esta esfera se evalúan tres tipos de actividades.

Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)

Son el conjunto de actividades primarias, relacionadas con el autocuidado y movilidad, junto a la capacidad

de entender y ejecutar órdenes y tareas sencillas que le dotan de autonomía e independencia elementales, y que permiten al paciente vivir sin precisar ayuda continua de otros. Son las últimas en deteriorarse y suelen hacerlo en orden inverso a su adquisición en la infancia. Estas son: bañarse, vestirse, uso del retrete, continencia, transferencias y alimentación. Los índices utilizados son el *índice de Katz* y el *índice de Barthel* (18).

La movilidad constituye una parte fundamental en la autonomía del paciente que además depende de otros aspectos como el equilibrio, la coordinación y el sistema musculoesquelético. Hay varias escalas que valoran la movilidad, la más utilizada es la *Functional Ambulation Classification (FAC)*, que clasifica el grado de movilidad del enfermo en base a la ayuda requerida y su capacidad para salvar escaleras.

Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)

Son actividades orientadas hacia la interacción con el medio que, a menudo, son complejas y generalmente opcionales, ya que se podrían delegar en otros. Suelen ser más útiles para detectar los primeros grados de deterioro funcional del paciente.

La escala más utilizada es la de *Lawton y Brody* que valora ocho actividades: uso del teléfono, cocinar, realización de tareas domésticas, manejo de asuntos económicos, control de medicación, uso de transporte público, cuidado de la casa y hacer pequeñas compras (19,20).

Actividades avanzadas

Son aquellas relacionadas con los intereses, roles, capacidades, habilidades y destrezas intrínsecas del paciente. Deberían ser interpretadas como actividades más complejas y que requerirían una mayor capacidad tanto física como mental del paciente. Cambian según el contexto, por lo que no existen escalas específicas para valorarlas. En este apartado se incluyen actividades como hacer ejercicio físico, *hobbies*, ir al cine, acudir al centro de la tercera edad, viajar, cuidar el jardín o desempeñar actividades intelectuales.

VALORACIÓN MENTAL

Valoración cognitiva

El deterioro cognitivo es un fuerte marcador de fragilidad. Está asociado con tasas de supervivencia más bajas en pacientes mayores con cáncer, por lo que su identificación precoz afecta a las decisiones sobre las distintas modalidades de tratamiento.

La evaluación cognitiva es, por lo tanto, una parte trascendental de la VGI. En este contexto, la Sociedad

Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) recomienda varios instrumentos de detección cognitiva. En este apartado es de vital importancia entrevistar al familiar o cuidador principal del paciente con el objetivo de obtener una anamnesis precisa, con especial hincapié en el comienzo, naturaleza y evolución en el tiempo de la sintomatología del enfermo. Es importante que el paciente se encuentre en situación basal (evitar estados de infección activa, enfermedad crónica descompensada, ingresos hospitalarios) ya que situaciones agudas van a condicionar que el enfermo se encuentre más desorientado y confuso (21,22).

Entre los diversos instrumentos recomendados por la SIOG, el *Minimal State Examination (MMSE)* de Folstein es la prueba de *screening* más utilizada, por su comodidad y facilidad. Sin embargo, el *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* explora funciones visuoespaciales, ejecutivas, memoria, atención, lenguaje, abstracción y orientación, por lo que ha demostrado mayor sensibilidad que el MMSE en varias patologías, como el deterioro cognitivo leve, la demencia vascular y demencias asociadas a Parkinson. Ambos test son solo pruebas de *screening*, por lo que ante una sospecha de deterioro cognitivo, lo ideal es realizar una batería completa de pruebas neuropsicológicas (test de denominación de Boston, test de Stroop, test de organización visual de Hooper, o el Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome [BADS], entre otros), que nos ayudarán a clasificar el tipo de demencia que padece el enfermo. Tras establecer el diagnóstico, utilizaremos la *Global Deterioration Scale (GDS)* para clasificar al paciente con demencia en 7 estadios evolutivos (23,24).

Para valorar los síntomas conductuales (ansiedad, apatía, desinhibición, agresividad, etc.) la escala más utilizada es el *Neuropsychiatric Inventory (NPI)* que explora la existencia de alteraciones de la conducta, y en caso de que existan, mide su frecuencia y severidad. Además, esta escala permite realizar un seguimiento de la eficacia de los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos sobre esos síntomas.

Lógicamente, en cualquier paciente con una sospecha de deterioro cognitivo, es trascendental descartar patología orgánica causante del cuadro, por lo que un análisis de sangre (hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, B12, ácido fólico, etc.) y una prueba de imagen cerebral son obligatorias. La punción lumbar se reserva para casos seleccionados (24).

Valoración afectiva

La depresión y los trastornos de ansiedad en el mayor constituyen otro marcador importante de fragilidad, formando parte de los famosos síndromes geriátricos. En ocasiones aparece de forma aislada como enfermedad única, pero la mayoría de las veces suele aparecer

asociada a otros problemas clínicos, lo cual hace más difícil su diagnóstico y suelen tener una peor respuesta al tratamiento farmacológico.

La depresión es el trastorno del ánimo más estudiado, y en numerosas ocasiones es el producto resultante de la interacción entre productos biológicos, ambientales, e interpersonales. Además, en ocasiones resulta difícil diferenciarlo de un inicio de deterioro cognitivo ya que comparten síntomas similares.

Las escalas para evaluación de la depresión en el mayor son instrumentos importantes para el diagnóstico. La más utilizada es la *Geriatric Global Depression Scale (GDS)* que consta de 30 ítems, de la que existe una versión abreviada (15 ítems). También existen algoritmos de cribado rápido, utilizados para elegir aquellos pacientes en los que se requiere una exploración más detallada del estado de ánimo (25).

Del mismo modo que en las esferas anteriores, estas escalas son solo orientativas, incluso en determinados contextos pueden resultar inapropiadas (pacientes ingresados en una unidad de agudos, por ejemplo).

La ansiedad constituye otra de las afecciones psiquiátricas más frecuentes y sin embargo suele ser menos estudiada que la depresión, ya que se considera una afección menor en muchas ocasiones. Al igual que los trastornos depresivos, a la hora de evaluar al paciente, es importante obtener información de diferentes fuentes, como familiares o cuidadores principales, sin olvidar que la entrevista con el paciente, aunque pueda presentar escasa colaboración, puede aportarnos información muy útil.

Existen escalas específicas para valorar la ansiedad en el mayor, aunque en la práctica diaria se utilizan menos. Entre ellas destacan el cuestionario *FEAR*, el *Rating Anxiety in Dementia* y el *Generalized Anxiety Disorder Severity Scale*, para estimar la severidad de los síntomas.

Trastornos del sueño

El patrón del sueño cambia de forma significativa con la edad, ya que a partir de los 75 años se producen alteraciones en el ciclo circadiano. Más del 50 % de los pacientes mayores presentan síntomas de insomnio, y casi una quinta parte de ellos sufren consecuencias durante el día, por lo que, al igual que la esfera anterior, forma parte de los grandes síndromes geriátricos y en muchas ocasiones está relacionado con otras patologías, por lo que generalmente precisa de una valoración del propio insomnio y de la comorbilidad asociada, como el síndrome de apnea obstructiva, síndrome de piernas inquietas, ICC, dolor crónico o dispositivos que se utilicen durante las horas de sueño (oxigenoterapia, CPAP, etc.). En este trastorno, la entrevista con el cuidador principal también constituye un punto trascendental para un correcto diagnóstico. La evaluación del insomnio debe recoger aspectos temporales, cuantita-

tivos y cualitativos. Para ello, es de gran utilidad el uso del Consensus Sleep Diary, en el que el paciente recoge aspectos adicionales durante un periodo de siete días (26).

Entre las escalas que se utilizan para evaluar este trastorno la más utilizada es la *Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)*, que aborda aspectos como latencia, duración, calidad y uso de fármacos.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Constituye un punto clave de la VGI, ya que la malnutrición, al igual que todos los aspectos anteriores, constituye un factor de riesgo de fragilidad independiente y un síndrome geriátrico más. Además de ser un signo de enfermedad, su presencia aumenta la morbimortalidad, la estancia hospitalaria e institucionalización. Valorar el estado nutricional supone poder prevenir a tiempo o tratar lo antes posible en caso de que la desnutrición esté establecida, ya que más de la mitad de los estados de malnutrición se deben a causas potencialmente reversibles.

Entre las escalas utilizadas, la más adecuada para la población anciana es el *Mini Nutritional Assessment (MNA)*, un instrumento estandarizado y validado que permite obtener una evaluación rápida del estado nutricional sin la necesidad de un equipo especializado. Valora aspectos antropométricos, dietéticos y de autopercepción de salud y nutrición del individuo. La calificación obtenida de cada apartado permite distinguir a los ancianos con una nutrición adecuada de quienes estén en riesgo de desnutrición o de aquellos desnutridos (27). Otro instrumento que también es válido, pero quizás menos específico para la población anciana, es la *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*, útil en la identificación de adultos desnutridos o con riesgo de desnutrición, tanto en hospitales como en la comunidad. Considera componentes como el IMC, historia de pérdida de peso no justificada y antecedente de enfermedad aguda reciente (28).

VALORACIÓN SOCIAL

Dentro de la VGI, el conocimiento de la situación social constituye un punto imprescindible para poder realizar un manejo clínico adecuado y disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia. Supone realizar una entrevista estructurada, enfocada a áreas relevantes, como identificar

al cuidador principal, familiares cercanos o el estado civil, así como la disponibilidad de recursos sociales (ingresos económicos, características de la vivienda, seguridad, convivencia, entorno y servicios públicos) (19) (Tabla I).

COMORBILIDAD Y SÍNDROMES GERIÁTRICOS

En Geriátrica es frecuente la existencia de patologías no conocidas ni por el paciente ni por su médico, que suponen frecuentemente el origen de incapacidades no explicadas por los trastornos previamente documentados. Esta forma de presentación atípica de las enfermedades en los ancianos es la responsable de los denominados síndromes geriátricos, y se presenta en ocasiones como manifestación de muchas enfermedades, pero también pueden ser el principio de muchos otros problemas que se deben tener en cuenta desde su detección para establecer una correcta prevención de los mismos. Estos síndromes pueden generar mayor morbilidad y consecuencias en ocasiones más graves que la propia enfermedad que los produce. La VGI va a ayudar a identificar su presencia, así como un listado global de otros problemas de salud para poder diseñar un programa individualizado de intervención geriátrica (30).

Los principales síndromes geriátricos sobre los que podemos intervenir se enumeran a continuación:

- Ansiedad/depresión.
- Incontinencia urinaria/fecal.
- *Delirium*.
- Estreñimiento.
- Insomnio.
- Sarcopenia.
- Caídas.
- Fragilidad.
- Desnutrición.
- Polifarmacia.
- Disfagia.
- Insuficiencia cardiaca.

Para valorar el grado de comorbilidad han sido creados múltiples índices. El objetivo es conseguir un método estandarizado para establecer un riesgo en función de la severidad, como factor pronóstico. Algunos se basan en dar una puntuación específica acorde con cada enfermedad, otros gradúan la enfermedad de acuerdo con grupos de enfermedades y otros incorporan marcadores bioquímicos (31).

TABLA I
ESCALAS UTILIZADAS EN LAS DIFERENTES ESFERAS DE LA VGI

Valoración física	Valoración mental	Valoración nutricional	Valoración social	Comorbilidad	Fragilidad
I Katz	MMSE	MNA	E. Gijón	I de Charlson	VES-13
I Barthel	MOCA	EAT-10	E. de Zarit	CIRS-G	G8
Lawton y Brody	GDS	MUST	Ley de dependencia		TRS I de Frail

Las escalas utilizadas con mayor frecuencia son: el índice de *Charlson* (19 condiciones médicas catalogadas en 4 grupos de acuerdo con el peso asignado a cada enfermedad) y la *Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)*. La CIRS-G tiene correlación con la mortalidad, frecuencia y duración de la hospitalización, uso de medicamentos, funcionalidad, potencial rehabilitador y depresión del paciente geriátrico (32,33).

CRIBAJE Y VALORACIÓN DE LA FRAGILIDAD

Como se ha comentado anteriormente, la VGI requiere de personal médico entrenado y de tiempo suficiente para poder realizarla. Sin embargo, esto no es posible en muchas consultas de oncología, por lo que se han desarrollado unas herramientas de cribado que permitan seleccionar aquellos pacientes candidatos a una VGI (11).

Las recomendaciones actuales aconsejan realizar un cribaje de fragilidad a todos los pacientes mayores de 70 años y en aquellos con enfermedades crónicas y pérdida de peso superior al 5 %. Para dicha valoración existen varios instrumentos de cribaje, pero existen distintas limitaciones con relación estos métodos, ya que la prevalencia de fragilidad varía de forma significativa en función del instrumento utilizado. Los cuestionarios más utilizados en el campo de la Oncogeriatría son: el G8, el *Vulnerable Elderly Survey (VES 13)*, G8 y la versión flamenca del *Triage Risk Screening Tool (TRST)*.

La escala G8 fue una escala diseñada para oncología y como primer método de cribado de pacientes frágiles, con una alta sensibilidad y una razonable especificidad (34).

Aunque el VES 13 no es un cuestionario diseñado específicamente para pacientes oncológicos, sino para valoración de la vulnerabilidad en el anciano, sí ha sido utilizada en muchos estudios de oncología. Predice el riesgo de deterioro funcional/muerte a los 2 años de seguimiento. Su mayor especificidad frente a la escala anterior, radica en que tienen en cuenta la edad cronológica del enfermo, por lo que en todo paciente con 84 años en adelante es necesaria una VGI completa.

La herramienta TRST (se comenzó a utilizar en los servicios de urgencias de EE. UU.), predice el riesgo de consultar de nuevo a los servicios de urgencias en los primeros 30 días, a los 6 meses y el riesgo de hospitalización y muerte.

Otras escalas menos específicas pero perfectamente válidas para detectar fragilidad son los criterios de Linda Fried o el índice de Frail, de fácil aplicación, compuesta por 5 ítems (fatigabilidad, resistencia, deambulación, comorbilidad y pérdida de peso) (35).

Para el cribaje y la valoración de la sarcopenia se mide la fuerza de prensión utilizando un dinamómetro ajustado a IMC, para posteriormente finalizar la evaluación del paciente con la aplicación del *Short Physical Performance Battery (SPPB)* que consta de tres test que evalúan el equilibrio, la velocidad de la marcha y la fuerza (esta última, cronometrando el tiempo que tarda el paciente levantarse y sentarse en una silla 5 veces). Es un test sencillo con capacidad para predecir importantes resultados, como son la dependencia, institucionalización, hospitalización y mortalidad. En aquellos enfermos en los que existan dudas se realiza una bioimpedanciometría o una ecografía muscular (36).

Toda la información obtenida de la VGI va a permitir clasificar y distinguir a los pacientes en cuatro posibles grupos (37,38):

- *Pacientes robustos*: son aquellos pacientes con independencia en ABVD así como instrumentales, sin deterioro cognitivo, con ausencia de síndromes geriátricos, sin desnutrición y poca comorbilidad, la cual se encuentra controlada. Se les supone una gran reserva y resiliencia ante los factores estresores.
- *Pacientes prefrágiles/vulnerables*: son aquellos que presentan una comorbilidad no controlada de grado 3, o más comorbilidades de G2, con dependencia en al menos una AIVD o riesgo de desnutrición u otros síndromes geriátricos que sea posible revertir tras una intervención geriátrica. Se les supone una menor reserva, con posibilidades de sufrir un deterioro clínico y funcional ante los factores estresores.
- *Pacientes frágiles*: son aquellos que presentan varias comorbilidades no controladas, deterioro cognitivo o desnutrición franca, con dependencia en varias ABVD/AIVD y varios síndromes geriátricos. Estos pacientes también pueden revertir este estado tras una intervención geriátrica. En estos pacientes la reserva y el grado de resistencia a los factores estresores es muy limitada, con grandes posibilidades de sufrir importante deterioro clínico/funcional ante los factores estresores.
- *Pacientes dependientes*: pacientes con multimorbilidad, dependientes y pronóstico desfavorable a corto-medio plazo. En este último grupo, el tratamiento irá encaminado al control sintomático.

TOMA DE DECISIONES EN EL PACIENTE MAYOR ONCOLÓGICO

El interés de clasificar a los pacientes oncológicos en los grupos anteriores radica en dos aspectos fundamentales: por un lado va a permitir al médico tomar la decisión más adecuada en cuanto al tratamiento del enfermo

y, por otra parte, en aquellos catalogados como frágiles y prefrágiles se va a actuar sobre aquellas causas y síndromes potencialmente modificables para mejorar las condiciones del paciente antes de iniciar cualquier terapia antineoplásica (39).

Dos escalas que aportan información muy valiosa para la toma de decisiones son el *Onco-MPI*, índice que predice el riesgo de mortalidad al año y el *índice de Hurria (CARG)*, que predice el riesgo de toxicidad combinada a la quimioterapia, ambos basados una vez más en elementos de la VGI (40).

El seguimiento del paciente continúa independientemente del tratamiento que vaya a recibir, ya que aunque se logre revertir algunos déficits, pueden aparecer otros, por lo que son necesarias revisiones sistemáticas, repetir la VGI de forma periódica e ir adecuando el tratamiento en función de los cambios que vaya experimentando el paciente. En ese sentido, se debería mantener el “*continuum* asistencial”, especialmente en estos pacientes mayores con procesos oncológicos (41).

CONCLUSIONES

1. El paciente mayor oncológico es un enfermo complejo, ya que pertenece a un grupo de pacientes enormemente heterogéneo.
2. Gran parte de estos pacientes presentan comorbilidades, dependencia funcional, además de síndromes geriátricos lo que obliga a un abordaje individualizado fundamentado en la VGI.
3. Las escalas de fragilidad como el G8 y el VES 13, son útiles para una primera aproximación diagnóstica. En aquellos pacientes con puntuaciones anómalas en cualquiera de las 2 escalas es obligatorio continuar con una VGI.
4. Todas las escalas utilizadas en la VGI son instrumentos exclusivamente complementarios a la valoración clínica que haga el profesional, que mejoran la toma de decisiones y los resultados asistenciales.
5. A parte de la VGI, es trascendental tener en cuenta las preferencias y los deseos del paciente para la toma de decisiones. Otros aspectos a tener en cuenta son: la presencia de síntomas, tratamientos previos recibidos y la calidad de vida del paciente.

Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Marta Vigara
Área de Geriátria
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: marta.vigara@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de población 2016-2066. Madrid: INE; 2016. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np994.pdf>
2. Abellan García A, Ayala García A, Pujol Rodríguez R. Un perfil de las personas mayores en España, 2017. Indicadores estadísticos básicos. Informes Envejecimiento Red 2017;15:48. Disponible en <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos17.pdf>
3. Aunan JR, Cho WC, Soreide K. The biology of ageing and cancer: a brief overview of shared and divergent molecular hallmarks of cancer. *Aging Dis* 2017;8(5):628-42.
4. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Prognostic impact of comorbidity in elderly lung cancer patients: use and comparison of two scores. *Lung Cancer* 2011;72:108-13.
5. Corujo E, de Guzmán D. Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano. En: Abizanda P, Alastuey C, Albó A, Alfaro A, Alonso M, et al., editores. Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología; 2006. pp. 47-58.
6. Yeoh TT, Si P, Chew L. The impact of medication therapy management in older oncology patients. *Support Care Cancer* 2013;5:1287-93.
7. Aapro MS. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* 2005;10(3):198-204.
8. Mohile SG, Xian Y, Dale W, Fisher SG, Rodin M, Morrow GR, et al. Association of cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1206-15.
9. Cesari M, Colloca G, Cerullo F, Ferrini A, Testa AC, Foti E, et al. Onco-geriatric approach for the management of older patients with cancer. *J Am Dir Assoc* 2011;12(2):153-9.
10. Turner NJ, Haward RA, Mulley GP, Selby PJ. Cancer in old age-is it inadequately investigated and treated? *BMJ* 1999;319(7205):309-12.
11. Kellen E, Bulens P, Deckx L, Schouten H, Van Dijk M, et al. Identifying an accurate prescreening tool in geriatric oncology. *Crit Rev Onco Hematol* 2010;75:243-8.
12. Molina-Garrido MJ. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp* 2016;33(Suppl 1):177.
13. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
14. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to stop saying geriatric assessment is too time consuming. *J Clin Oncol* 2017;35(25):2871-4.
15. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, Van Puyvelde K, Scalliet P, et al. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 2013;24(5):1306-12.
16. Decoster L, Van PK, 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 dagger. *Ann Oncol* 2015;26(2):288-300.
17. Molina-Garrido MJ, Soriano Rodríguez MC, Guillén-Ponce C. ¿Cuál es el papel de la valoración geriátrica integral en oncogeriatría? *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2019;54:27-33.
18. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
19. Apóstolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, et al. Predicting risk and outcomes for frail older adults: an umbrella review of frailty screening tools. *JBI Evidence Synthesis* 2017;15:1154-208.
20. Hurria A, Lichtman SM, Gardes J, Li D, Limaye S, Patil S, et al. Identifying vulnerable older adults with cancer: integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(10):1604-8.

21. Pilotto A, Cella A, Daragjati J, Veronese N, Musacchio C, et al. Three decades of comprehensive geriatric assessment: evidence coming from different healthcare settings and specific clinical conditions. *J Am Med Dir Assoc* 2017;18(2):192.e1-192.e11.
22. Cohen HJ, Saltz CC, Samsa G, McVey L, Davis D, Feussner JR. Predictors of two-year post-hospitalization mortality among elderly veterans in a study evaluating a geriatric consultation team. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(12):1231-5.
23. Bellera CA, Artaud F, Rainfray M, Soubeyran PL, Mathoulin-Péllissoer S. Modeling individual and relative accuracy of screening tools in geriatric oncology. *Ann Oncol* 2017;28(5):1152-7.
24. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
25. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* 2001;16(9):606-13.
26. Echavarrri C, Erro ME. Trastornos del sueño en el anciano y en las demencias. *An Sis Sanit Navr* 2007;30(Supl 1):155-61.
27. Cereda E, Pedrolli C. The Geriatric nutritional risk index. *Curr Opin Clin Nutri Metab Care* 2009;12:1-7.
28. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:CD006211.
29. Elkan R, Kendrick D, Dewey M, Hewitt M, Robinson J, Blair M, et al. Effectiveness of home-based support for older people: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2001;323(7315):719-25.
30. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):221-9.
31. Abizanda Soler P, Paterna Mllimas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Comorbidity in the elderly: utility and validity of assessment tools. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2010;45(4):219-28.
32. Linn BS, Linn MW, Gurel L. Cumulative illness rating scale. *J Am Geriatr Soc* 1968;16(5):622-6.
33. Mistry R, Gokhman I, Bastani R, Gould R, Jimenez E, Maxwell A, et al. Measuring medical burden using CIRS in older veterans enrolled in UPBEAT, a psychogeriatric treatment program: A pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59(10):1068-75. DOI: 10.1093/gerona/59.10.m1068
34. Martinez-Tapia C, Canoui-Poitrine F, Bastuji-Garin S, Soubeyran P, Mathoulin-Pelissier S, Tournigand C, et al. Optimizing the G8 Screening Tool for Older Patients With Cancer: Diagnostic Performance and Validation of a Six-Item Version. *Oncologist* 2016;21(2):188-95. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0326
35. Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in older person. *Clin Geriatr Med* 2017;33:293-303.
36. Lee L, Patel T, Costa A, Bryce E, Hillier LM, Slonim K, et al. Screening for frailty in primary care. Accuracy of gait speed and handgrip strength. *Can Fam Physician* 2017;63:e51-7.
37. Morley JE, Vellas B, Abellan van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
38. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006;166(4):418-23.
39. Mohile SG, Magnuson A, Pandya C, Velarde C, Duberstein P, Hurria A, et al. Community oncologists' decision-making for treatment of older patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16(3):301-9.
40. Brunello A, Fontana A, Zafferi V, Panza F, Fiduccia P, Basso U, et al. Development of an oncological-multidimensional prognostic index (Onco-MPI) for mortality prediction in older cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(5):1069-77.
41. Puts MTE, Toubasi S, Andrew MK, Ashe MC, Ploeg J, Atkinson E, et al. Interventions to prevent or reduce the level of frailty in community-dwelling older adults: a scoping review of the literature and international policies. *Age Ageing* 2017;46(3):383-92.

Epidemiología y evaluación del cáncer en el anciano

MARÍA JOSÉ MOLINA GARRIDO

Consulta de Cáncer en el Anciano. Sección de Oncología Médica. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca

RESUMEN

Uno de los pilares fundamentales en la toma de decisiones en el anciano oncológico lo representa la *valoración geriátrica integral* (VGI). Este proceso multidimensional e interdisciplinar, y ya citado en el artículo previo, permite evaluar de forma fidedigna cuál es la situación basal del anciano con cáncer. Sin embargo, otro de los pilares fundamentales en dicha toma de decisiones en Oncogeriatría lo conforma el tumor en sí, es decir, sus características, su comportamiento y el pronóstico vital que le confiere al individuo. En este sentido resulta interesante conocer la relación que existe entre el envejecimiento y la aparición de cáncer, qué indicación tienen las técnicas de cribado para detectar precozmente determinados tumores en el anciano, cuáles son las peculiaridades de los mismos, y cómo predecir su pronóstico, y, por tanto, cómo estimar si existe beneficio con la administración de la quimioterapia adyuvante. Tal información es la que se pretende aportar con este artículo.

PALABRAS CLAVE: Epidemiología. Cáncer en el anciano. Valoración geriátrica. Envejecimiento. Senescencia.

INTRODUCCIÓN

El aumento creciente de la población mundial unido al incremento de la esperanza de vida, y, por ende, al envejecimiento de la misma, y la estrecha relación que se ha descrito entre envejecimiento y cáncer influyen de forma directa en que se diagnostique un alto número de neoplasias malignas en individuos de edad avanzada (1).

ABSTRACT

One of the fundamental pillars in decision-making in the oncological elderly is represented by the Comprehensive Geriatric Assessment (CGA). This multidimensional and interdisciplinary process makes it possible to reliably assess the baseline situation of the elderly with cancer. However, another of the fundamental pillars in the decision-making process in Geriatric Oncology is made up of the tumor itself, that is, its behavior and the vital prognosis that it confers on the individual. It is interesting to know the relationship between aging and the appearance of cancer, the interest of the early detection of tumours in older patients (screening tests), their differential characteristics, and how to predict their prognosis, and, therefore, how to estimate if there is or not benefit with the administration of antitumour treatment. Such information will be reported in this article.

KEYWORDS: Epidemiology. Cancer in the elderly. Geriatric assessment. Aging. Senescence.

El anciano oncológico se caracteriza por presentar con frecuencia déficits en distintos dominios geriátricos (2), que incluyen una mayor prevalencia de deterioro funcional que los individuos más jóvenes (3), así como síndromes geriátricos, vulnerabilidad y fragilidad, y una peor percepción de su estado de salud (4,5). Tales déficits se ponen de manifiesto tras una evaluación específica y multidisciplinar, la denominada valoración geriátrica integral (VGI) (6), que se ha convertido en la pieza

clave de valoración del individuo de edad avanzada con cáncer (7). De la VGI debe derivarse el establecimiento de medidas de intervención con la finalidad de restablecer los déficits presentes, y con ello, reducir los eventos adversos de los pacientes sometidos a tratamiento (8). La VGI facilita la estratificación de los pacientes en función a su situación basal y puede orientar la toma de decisiones terapéuticas (9). Sin embargo, en la toma de decisiones definitiva, también las características del tumor y, en especial, el pronóstico del mismo, tendrán un papel fundamental.

En este artículo se resumen los datos principales de la epidemiología del cáncer en el anciano, la relación entre envejecimiento y cáncer, las características diferenciales y específicas de los tumores en el anciano, la estimación del pronóstico de estas neoplasias en dicho grupo etario y la utilidad del diagnóstico precoz del cáncer en estos pacientes.

¿RESULTA RELEVANTE LA PATOLOGÍA NEOPLÁSICA EN EL ANCIANO? EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER EN EL ANCIANO

Un dato indispensable para poder adentrarnos en la epidemiología del cáncer en el anciano es conocer la epidemiología del cáncer en general, tanto a nivel mundial como a nivel de nuestro país. Según datos del GLOBOCAN de 2020, aportados por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (International Agency for Research on Cancer [IARC]), se estima que, para dicho año, habría 19,3 millones de nuevos casos de cáncer (18,1 millones, excluyendo tumores de piel tipo no melanoma) y casi 10 millones de muertes por cáncer (9,9 millones excluyendo tumores de piel tipo no melanoma) a nivel mundial (1,10).

Según esa misma fuente, los tumores más habituales en dicho año serían el cáncer de mama (11,7 %), el cáncer de pulmón (11,4 %), el cáncer colorrectal (10 %), el de próstata (7,3 %) y el gástrico (5,6 %) (1).

A nivel de nuestro país, según datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), el número de tumores malignos diagnosticados en el año 2021 alcanzará los 276.239 casos, aunque esta estimación, tal y como refleja en el informe “*Las cifras del cáncer en España 2021*” de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) (11,12), podría estar alterada por no incluir el efecto de la pandemia de la COVID-19.

Por otro lado, la realidad a la que nos enfrentamos es que, de forma global, se está produciendo un envejecimiento de la población mundial: la esperanza de vida se ha incrementado más de 6 años en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2000 y 2019, pasando de 66,8 años en el año 2000, a 73,4 años en 2019. Este hecho, como se verá más adelante, tiene una influencia muy importante en la prevalencia del cáncer en la población anciana (13).

Así, se prevé que en el año 2050 el número de personas ≥ 80 años de edad se habrá triplicado, pasando de 143 millones en 2019, a 426 millones en 2050 (14). De igual manera ocurrirá con el número de individuos ≥ 85 años de edad (los denominados “muy ancianos”), que se estima que pase de 6,4 millones en 2016 a 19 millones en 2060 (15), con un predominio de sexo femenino debido a su mayor esperanza de vida (en 2016, 4,2 millones de mujeres superaban los 85 años de edad frente a 2,2 millones de hombres o, lo que es lo mismo, 186 mujeres por cada 100 hombres) (15).

En el caso específico de España, la esperanza de vida para individuos de 60 años de edad ha aumentado desde 20,3 años en el año 2000 hasta 23,3 años en 2019 para el sexo masculino y de 24,8 a 27,3 años para el sexo femenino (16).

El envejecimiento poblacional implica una serie de repercusiones, entre las que se encuentra un aumento en la prevalencia de cáncer en el anciano. Hay distintos factores asociados con el envejecimiento que podrían explicar tal asociación entre cáncer y edad avanzada (17-19).

Por un lado, con el paso de los años, se produce una acumulación de estrés oxidativo y de daño en el ADN como consecuencia de una exposición prolongada a distintos factores metabólicos endógenos (por ejemplo los radicales libres), o a factores exógenos (por ejemplo la radiación ultravioleta o determinados alimentos). Eventualmente, tales factores conducen a una transformación celular y al inicio del cáncer. Por otro lado, durante el proceso del envejecimiento se van acumulando células senescentes con un fenotipo secretor (*senescence-associated secretory phenotype* [SAPS]). Tales células, como su nombre indica, secretan mediadores de la inflamación, tales como las interleukina-6 y 8 o la proteína que atrae a monocitos (MCP-2), que pueden promover el desarrollo tumoral al originar un ambiente propicio para ello (20). Por último, en los ancianos tiene lugar un deterioro progresivo de la función inmune, lo que implica que la respuesta inmune contra el desarrollo de lesiones neoplásicas sea menos efectiva (21). De hecho, el envejecimiento se ha considerado el principal factor de riesgo de desarrollar cáncer (17).

Dado que envejecimiento y cáncer están muy relacionados, resulta fácil comprender que la incidencia de neoplasias malignas en el anciano está aumentando a nivel mundial (22,23). De hecho, en la tabla I aparece reflejada la mediana de edad al diagnóstico de distintos tumores, así como la distribución por grupos de edad según datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER), y se observa que la mediana de edad al diagnóstico de un alto número de neoplasias es superior a los 65 años, y que en algunas de ellas, más de la tercera parte de los pacientes tienen ≥ 75 años de edad en el momento del diagnóstico (24).

TABLA I
PREVALENCIA DE CÁNCER EN FUNCIÓN A GRUPOS DE EDAD 2014-2018 (24)

	20-34 años	35-44 años	45-54 años	55-64 años	65-74 años	75-84 años	≥ 85 años	≥ 75 años	<i>Md al diagnóstico</i>
Todos	2,8	4,7	12	24,3	28,7	18,5	8,1	26,6 %	66
Orofaringe	0,4	2,1	15,3	37,6	29,3	11,8	3,6	15,4 %	63
Hipofaringe	0,3	1,5	11,6	33	31,5	16,9	5,3	22,2	65
Gástrico	1,6	4,6	11,1	22,3	27,2	22,1	11	33,1 %	68
Colon	1,9	4,1	12,7	20,4	25,5	21,9	13,2	35,1 %	69
Páncreas	0,6	1,8	7,8	21,7	30,6	24,4	12,9	37,3 %	70
Vesícula	0,5	2,2	8,6	20,7	29,3	25,3	13,4	38,7 %	71
Pulmón	0,2	0,9	6,1	21,9	34,4	26,6	9,7	36,3 %	71
Mesotelioma	1	2,1	5,1	13,4	29,6	32,3	16,5	48,8 %	74
Melanoma	4,9	6,9	13,4	22,7	25,3	17,7	8,8	26,5 %	65
Mama	1,9	8,2	19,2	25,6	26	13,7	5,4	19,1 %	63
Endometrio	1,5	4,9	14,9	33,9	29,6	11,7	3,5	15,2 %	66
Próstata	0	0,3	7,7	32	40,5	15,5	4	19,5 %	67
Vejiga	0,4	1,2	5,5	18	31,1	28,6	15,1	43,7 %	73
Uréter	0,1	0,5	3,2	14	30,3	34,5	17,3	51,8 %	75
Riñón	1,8	5,7	14,8	26,9	28,4	15,9	5,5	21,4 %	64

Según datos de GLOBOCAN, el porcentaje total de nuevos casos de cáncer en individuos ≥ 65 años de edad en Estados Unidos hacia el año 2018 era del 65,4 % en hombres y del 58,4 % en mujeres, y a nivel mundial, del 55,4 % en el sexo masculino y del 45 % en pacientes del sexo femenino (25,26).

Otro grupo poblacional muy interesante, y sobre el que existen escasas publicaciones, es el representado por los individuos denominados “muy ancianos”, es decir, aquellos con ≥ 85 años de edad. En Estados Unidos, este grupo etario representa solo el 2 % de la población, pero el 8 % de todos los diagnósticos nuevos de cáncer, lo que se traduce aproximadamente en un total de 140.690 nuevos casos en 2019 (61.830 en hombres y 78.860 en mujeres). En los individuos de este grupo de edad, el riesgo de desarrollar un tumor invasivo (excluyendo los tumores de piel tipo no melanoma) a lo largo de su vida “restante” es del 16,4 % en hombres, y del 12,8 % en mujeres. De hecho, el riesgo global de cáncer aumenta con la edad hasta los 80-84 años en mujeres y los 85-89 años en hombres (27). En Estados Unidos, los tumores que se diagnostican con más frecuencia en estos individuos muy ancianos son el cáncer de pulmón

(16 %), de próstata (13 %) y de vejiga (13 %) para el sexo masculino, y el cáncer de mama (19 %), colorrectal (14 %) y de pulmón (14 %) para el sexo femenino. Los 10 tumores más frecuentes en este grupo etario son similares a los tumores habituales en cualquier edad, con una serie de excepciones (la inclusión del cáncer de estómago en hombre muy anciano, y del cáncer de vejiga y de ovario en mujeres muy ancianas) (28).

Según datos de REDECAN, a nivel nacional, dado que a partir de los 45-50 años aumenta de forma notable el riesgo de presentar cáncer, en el periodo de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta alcanzar los 80 años de edad, los hombres tienen un riesgo del 40,9 % de desarrollar una neoplasia maligna, frente al 27 % en el caso de las mujeres. Estas diferencias son más evidentes a los 85 años, edad en la que el riesgo de desarrollar cáncer es del 49,1 % en hombres y del 31,8 % en mujeres. Es fácil entender con estos datos que el número de pacientes de edad avanzada con diagnóstico de cáncer está aumentando de forma considerable a nivel nacional (11,12).

El diagnóstico de cáncer, además, se asocia a una mayor mortalidad, y este hecho también afecta a indi-

viduos de edad avanzada. Así, en Estados Unidos, la segunda causa de muerte en 2017 y 2018 fue el cáncer (21 %), superada solo por la patología cardíaca (23 %). Por grupos de edad, el cáncer fue la principal causa de muerte en la franja de edad comprendida entre los 60 y los 79 años, tanto para el sexo femenino, como para el masculino, y la segunda causa en individuos ≥ 80 años (superada solo por la patología cardíaca). De entre todos los tumores, el de pulmón fue la principal causa de muerte por neoplasia, tanto para el sexo masculino, como para el femenino, en individuos con edad comprendida entre los 60-79 años y para aquellos con ≥ 80 años de edad (de nuevo, con independencia del sexo). La segunda causa de muerte por cáncer en ambas franjas de edad para el sexo masculino fue el cáncer de páncreas, y, para el sexo femenino, el cáncer de mama (10). En los individuos ≥ 85 años, también de Estados Unidos, el cáncer de próstata y el de pulmón son las principales causas de muerte por cáncer en el sexo masculino, representando el 40 % del total. En el sexo femenino, el cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer (19 % del total), seguido por el cáncer de mama (13 %). Para ambos sexos, el cáncer colorrectal es la tercera causa de muerte por cáncer (9 % de muertes por cáncer en hombres y 12 % en mujeres) (15).

En nuestro país, según datos correspondientes al año 2019, el cáncer de pulmón representa la cuarta causa de muerte en ambos sexos (superada por la cardiopatía isquémica, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, y la enfermedad cerebrovascular), y el cáncer colorrectal es la sexta causa. En el grupo de edad comprendido entre 65-69 años, entre las 10 principales causas de muerte en este grupo de edad se encuentran 6 tipos de cáncer: el cáncer de pulmón (primera causa), el colorrectal (tercera causa), el de páncreas (en sexto lugar), el de mama (en séptima posición), el hepatocarcinoma (octava) y el cáncer gástrico (novena). La enfermedad isquémica cardiovascular aparece como segunda causa de muerte en este grupo poblacional. Para la franja de edad entre 75-79 años, la principal causa de muerte en España es la cardiopatía isquémica, siendo el cáncer de pulmón la segunda causa de muerte, el cáncer colorrectal la quinta, el cáncer de páncreas la octava, y el de próstata se sitúa en novena posición. Por el contrario, en el grupo de edad ≥ 85 años, las neoplasias representan un grueso menos importante de mortalidad en España, apareciendo el cáncer colorrectal en octavo lugar, y el cáncer de próstata en décima posición (29).

Estos datos referentes a la incidencia y a la mortalidad del cáncer a nivel mundial y, en especial, a nivel nacional, y a la estrecha asociación entre cáncer y envejecimiento, reflejan la importancia de disponer de una serie de conocimientos básicos acerca de las neoplasias malignas en este grupo poblacional y de su comportamiento.

¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DEL INDIVIDUO DE EDAD AVANZADA CON CÁNCER? EL ANCIANO CON CÁNCER

Ya en el año 1997 Stafford y Cyr analizaron el impacto que el cáncer tiene en la vida de los ancianos, y observaron que estos individuos refieren peor estado de salud, más limitaciones en las actividades básicas (ABVD) e instrumentales (AIVD) de la vida diaria y hacen un mayor uso de los recursos sanitarios que los individuos no oncológicos de su misma edad (30).

Uno de los análisis más completos de las características de los individuos de edad avanzada con cáncer fue publicado por Mohile y cols. en el año 2009, y analiza, al igual que hacían los autores anteriores, datos de la Medicare Current Beneficiary Survey (4).

Según este artículo, los ancianos con cáncer tienen, de forma significativa, y en comparación con los ancianos no oncológicos, una mayor prevalencia de déficits en las ABVD (5 % de diferencia) y en las AIVD (7,2 % de diferencia), así como una mayor prevalencia de síndromes geriátricos (6,9 % de diferencia) y fragilidad (según los criterios de Balducci [6,2 % de diferencia] y el cuestionario VES-13 [diferencia de 6,3 %]) y una peor valoración subjetiva de su estado de salud (diferencia de 6,5 %) (4).

Estos datos se corroboraron en un análisis posterior de la Medicare Current Beneficiary Survey publicado de nuevo por Mohile y cols. (31).

Tales datos varían también en función al tipo de neoplasia. Así, por ejemplo, según la serie de Koroukian y cols., la prevalencia de síndromes geriátricos en ancianas con cáncer de mama es del 35 %, en ancianos con cáncer colorrectal del 45 % y en ancianos con cáncer de próstata del 51 %. De hecho, la proporción de individuos sin comorbilidad, sin discapacidad funcional y sin síndromes geriátricos es del 26 % en pacientes con cáncer de mama, del 14 % en pacientes con cáncer de colon y del 12 % en aquellos con cáncer de próstata (32).

Todos estos déficits y peculiaridades se evalúan mediante la denominada valoración geriátrica integral (VGI). Aun así, conviene aclarar una serie de nociones básicas que se enumeran a continuación.

La VGI es una herramienta que permite evaluar de forma eficaz la edad funcional de un paciente, y ha demostrado ser un importante predictor de eventos adversos en los pacientes oncológicos de edad avanzada. Por este motivo, la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) recomienda su uso en la toma de decisiones de esta población (7), aunque resulta imprescindible la colaboración multidisciplinar especializada (33).

Sin embargo, en dicha toma de decisiones, también se deben considerar las características de las neoplasias en los ancianos, su pronóstico, y, por ende, el beneficio que puede tener la administración del tratamiento anti-tumoral (Fig. 1), como se verá en el próximo apartado.

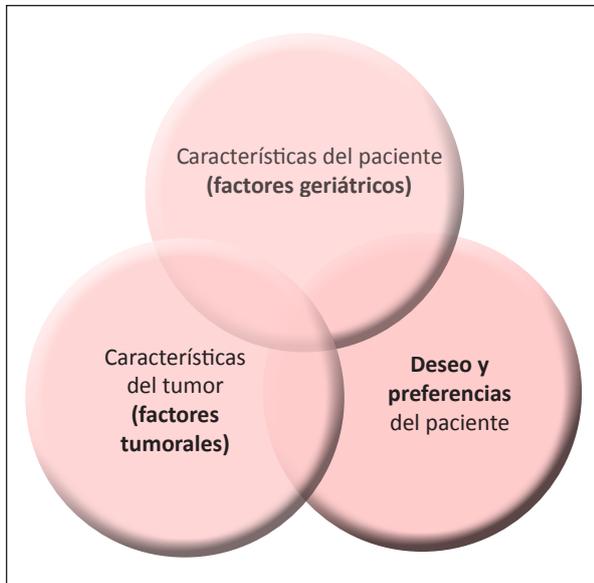


Fig. 1. Pilares básicos en la toma de decisiones en el anciano oncológico.

¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER EN EL INDIVIDUO DE EDAD AVANZADA? EL CÁNCER EN EL ANCIANO

CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS Y DIFERENCIALES DE LAS NEOPLASIAS EN EL ANCIANO

Las características biológicas de determinados tumores y su respuesta al tratamiento son distintas en los individuos de edad avanzada que en individuos jóvenes (34). De hecho, hay determinadas neoplasias, tales como el cáncer de ovario, con peor pronóstico en edades avanzadas; sin embargo, tanto el cáncer de mama como el de pulmón suelen ser más indolentes en individuos ancianos que en jóvenes (34).

El ejemplo más claro de neoplasia que presenta grandes diferencias entre grupos de edad es el cáncer de mama. En ancianas habitualmente son tumores con una alta expresión de receptores de estrógenos y progesterona, BCL2 y MUC1, así como una menor expresión de HER2 (solo en el 10 % de las pacientes ≥ 75 años de edad frente al 15 % en mujeres en la quinta década de su vida) (35), de receptor del factor de crecimiento epidérmico, de Ki-67 y de p53 en comparación con los tumores en mujeres jóvenes (36-38). Según datos de Diab y cols. el porcentaje de pacientes con receptor estrogénico positivo en el grupo de edad por encima de los 65 años es un 4-8 % mayor que en aquellas mujeres entre 55-64 años (39). Según datos del metaanálisis de Davies y cols., el 85 % de las mujeres ≥ 75 años de edad con cáncer de mama presentan receptores de estrógenos positivos, en comparación con el 75 % aproximadamente de los cánceres de mama en mujeres en su quinta década de vida (40).

En el caso particular, por ejemplo, del cáncer colorrectal, la proporción de tumores localizados en el colon derecho aumenta con la edad, y pasa de un porcentaje inferior al 30 % en aquellos pacientes menores de 65 años de edad, a casi el 50 % en individuos con más de 85 años (41,42). Por otro lado, la inestabilidad de microsatélites, presente aproximadamente en el 15 % de los nuevos diagnósticos de cáncer de colon, aparece aproximadamente en el 35 % de los cánceres de colon en individuos con más de 85 años de edad (43,44). Además, estos pacientes “muy ancianos” (≥ 85 años) generalmente tienen tumores de colon menos avanzados y con menos ganglios afectados que los más jóvenes (45), lo que indica una menor necesidad de tratamiento adyuvante en los mismos. En el otro extremo, los tumores con mutación BRAF-V600E también son más habituales en ancianos y se asocian a un mayor riesgo de recaída (45).

Hay otras diferencias entre los tumores diagnosticados en edades jóvenes y los diagnosticados en ancianos y no se limitan solo a aspectos histológicos, sino también, por ejemplo, al estadio tumoral o al momento del diagnóstico. Así, por ejemplo, los pacientes oncológicos ≥ 85 años de edad se diagnostican en fases tempranas en menor proporción que aquellos con una edad comprendida entre los 65 y los 84 años (15). En individuos de ≥ 85 años, el 57 % de los pacientes con cáncer de mama y el 41 % de los pacientes con cáncer de próstata se diagnostican en estadios iniciales, frente al 68 % y el 77 % de los pacientes entre 65 y 84 años de edad, respectivamente (15). En el caso de mujeres ≥ 75 años de edad con cáncer de mama, el 85 % de los casos se diagnostica en estadios I/II, en comparación con el 78 % de los cánceres de mama en las mujeres en la quinta década de su vida (46). Este hecho suele revelar que se lleva a cabo menos cribado en este grupo de edad avanzada.

Otro dato de interés es que en dichos pacientes “muy ancianos” se incluye información acerca de la estadificación tumoral en la historia clínica entre 2-4 veces menos que en el caso de individuos entre 65 y 84 años de edad. Esto podría deberse a que en tal grupo de edad no se completa el estudio diagnóstico (15).

En la tabla II aparecen algunas de las características “diferenciales” de distintas neoplasias en el anciano.

DIAGNÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS EN EL ANCIANO. UTILIDAD Y VALIDEZ DE LOS MÉTODOS DE CRIBADO PARA UN DIAGNÓSTICO PRECOZ

Las técnicas y las pruebas de cribado permiten diagnosticar tumores en fases más iniciales de la enfermedad, pero esto no siempre es útil en pacientes ancianos. Es fundamental seleccionar bien al paciente.

Generalmente no se recomienda el cribado en individuos mayores de 85 años de edad debido a su menor esperanza de vida, a la alta prevalencia de comorbili-

TABLA II
CARACTERÍSTICAS ESPECÍFICAS DE ALGUNAS NEOPLASIAS EN EL ANCIANO

<i>Neoplasia</i>	<i>Diferencias histológicas</i>	<i>Otras diferencias</i>
Cáncer de mama	Mayor expresión de receptores de estrógenos y progesterona Menor expresión de HER2 Menor expresión de Ki67 Menor expresión de p53	Menor proporción de diagnósticos en estadios iniciales en ≥ 85 años
Cáncer colorrectal	Mayor prevalencia de inestabilidad de microsátélites Menos ganglios afectos Mayor prevalencia de mutación BRAF-V600E	Mayor proporción de tumores de colon derecho
Cáncer de próstata	Gleason 8-10 más habitual a mayor edad del individuo	Menor proporción de diagnósticos en estadios iniciales en ≥ 85 años Mayor mortalidad específica por cáncer en ≥ 70 años
Cáncer de pulmón	Histología epidermoide más habitual que adenocarcinoma Mayor presencia de mutación de EGFR a mayor edad Translocación ALK menos habitual Reordenamiento ROS1 menos habitual Mayor presencia de PD-L1 positivo	Asociado a más comorbilidades que en individuos jóvenes

dades, a una menor evidencia acerca del beneficio en supervivencia de dicho cribado (esto último, en parte, debido a que esta población no se ha incluido en los ensayos clínicos que evaluaban las pruebas de cribado) (15), e incluso a un mayor riesgo con la realización de tales pruebas de cribado. Según un estudio, tras el cribado con colonoscopia, los individuos ≥ 85 años de edad tenían el doble de riesgo de experimentar complicaciones severas gastrointestinales, tales como perforación o sangrado, en comparación con los individuos entre 66 y 69 años de edad (12 vs. 5 eventos por cada 1000 colonoscopias respectivamente) (47). Además, en este grupo de edad avanzada hay tasas más elevadas de tumores indolentes que, dada la variedad de causas de mortalidad en este grupo etario (riesgos competitivos), es probable que no lleguen a causar morbilidad o mortalidad (46).

El beneficio del cribado se reduce de forma sustancial en aquellos individuos con una supervivencia limitada (48). Aunque la mayoría de guías suelen recomendar que no se lleve a cabo el cribado en aquellos individuos con una esperanza de vida inferior a los 10 años, existen diferencias entre distintos centros y distintas instituciones. Así, por ejemplo, según datos de una encuesta nacional de salud (*National Health Interview Survey*) en el año 2015, más de la tercera parte de las mujeres ≥ 85 años de edad habían sido sometidas a una mamografía en los 2 años previos, el 18 % habían sido sometidas a cribado de cérvix, a más de la mitad de los pacientes se le había efectuado un test de sangre oculta en heces, una

sigmoidoscopia o una colonoscopia en los últimos 5-10 años, y aproximadamente al 30 % de los individuos de sexo masculino se les hizo una determinación de PSA en el último año (15).

En el caso del *cáncer de mama* existen distintas razones por las que el cribado mediante mamografías podría ser beneficioso en mujeres ancianas. Por un lado, la incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad y, como normal general, el cribado beneficia a personas con una alta prevalencia de enfermedad. Por otro lado, la sensibilidad del cribado con mamografía aumenta con la edad, y es del 86-88 % para mujeres de 70 años de edad, en comparación con el 81 % en aquellas en la quinta década de su vida (la especificidad es del 93 % en mujeres de 70 años, y del 91 % en mujeres de 50 años [49,50]). Además, los distintos modelos de simulación indican que se evita la muerte por cáncer de mama en 2 de cada 1000 mujeres mayores de 70 años de edad y con buen estado de salud que continúan siendo sometidas a mamografías durante 10 años o más (51). Además, las ancianas que son sometidas a cribado suelen diagnosticarse con más frecuencia en estadios iniciales de la enfermedad (52).

La Sociedad Americana del Cáncer (American Cancer Society [ACS]) recomienda que se realice una mamografía en aquellas mujeres con una esperanza de vida ≥ 10 años (53). Por otro lado, el US Preventive Services Task Force también considera el cribado individualizado de cáncer de mama, pero reconoce la ausencia de evi-

dencia de dicho cribado en mujeres mayores de 75 años (54). A pesar de estas recomendaciones, según datos del año 2010, en Estados Unidos, el 56 % de las mujeres ≥ 75 años habían sido sometidas a cribado en los últimos 2 años, incluyendo un 36 % de mujeres con una esperanza de vida ≤ 5 años (55).

Por otro lado, ambas organizaciones recomiendan que se haga un cribado de *cáncer colorrectal* en adultos entre 76 y 85 años de edad, pero no apoyan el cribado a partir de la edad de 85 años (56,57).

En relación al *cáncer de próstata*, las guías ACS recomiendan el cribado de cáncer de próstata en individuos con una supervivencia superior a los 10 años y el US Preventive Services Task Force está en contra de la determinación de PSA en hombres ≥ 70 años de edad (58).

El cribado del *cáncer de cérvix* no se recomienda por ninguna organización de las citadas en mujeres mayores de 65 años si ha hecho un cribado adecuado hasta ese momento (59).

En la tabla III aparecen resumidas las principales recomendaciones de las sociedades estadounidenses acerca del cribado de determinadas neoplasias en el anciano.

Como se puede observar, para poder discernir acerca del beneficio (y, por tanto, de la indicación) del cribado en individuos de edad avanzada un paso fundamental viene dado por la estimación de la supervivencia de los mismos. Son distintos los métodos que pueden utilizarse para estimar la supervivencia en ancianos. Por un lado, el índice de Lee-Schonberg (www.ePrognosis.org) tiene en cuenta la edad del paciente, su sexo, el índice de masa corporal, la función, la movilidad, la historia de cáncer, la presencia de diabetes, de enfisema, de insuficiencia cardíaca, tabaquismo, el número de ingresos

hospitalarios en el último año y la autopercepción del estado de salud. Aquellos individuos con un riesgo > 50 % de mortalidad en 10 años basado en la puntuación de este índice se consideran con una esperanza de vida inferior a 10 años (60,61).

Por otro lado, Walter y Covinsky calcularon los cuartiles de esperanza de vida para adultos estadounidenses ≥ 70 años de edad estratificados por sexo y edad (62). Estos autores recomiendan que el especialista determine en qué cuartil de supervivencia se encuentra cada individuo, para poder estimar su esperanza de vida.

Algunos autores han evaluado el impacto de determinadas comorbilidades para estimar la esperanza de vida de los individuos de edad avanzada. Así, por ejemplo, Cho y cols. publicaron que una mujer de 75 años de edad con diabetes, tiene una esperanza de vida de 11,4 años, mientras que una mujer de esta misma edad, pero con insuficiencia cardíaca congestiva, tiene una esperanza de vida de 7 años (63).

Probablemente la conjunción de todas estas herramientas, junto con el juicio clínico del médico, permitirá estimar la esperanza de vida de los individuos, y, por tanto, facilitará la toma de decisiones en relación al cribado en personas de edad avanzada.

PRONÓSTICO DE LAS NEOPLASIAS EN EL ANCIANO. VALIDEZ DE LAS HERRAMIENTAS DISPONIBLES

Otro aspecto relacionado con el tumor, que representa un punto clave en la toma de decisiones del anciano oncológico, es el riesgo de recaída del mismo ya que dicho riesgo justificará la necesidad o no de administrar tratamiento quimioterápico adyuvante. Esto es especialmente importante en edades avanzadas en las que

TABLA III
CRIBADO DE TUMORES EN EL ANCIANO

<i>Tipo de neoplasia</i>	<i>Método de cribado</i>	<i>Recomendaciones</i>	<i>Riesgo</i>
Cáncer de mama	Mamografías bilaterales	ACS: si esperanza de vida ≥ 10 años US PSTF: si < 75 años	Sobrediagnóstico de tumores indolentes
Cáncer de colon	Colonoscopia/sigmoidoscopia/ sangre oculta en heces	ACS y US PSTF: ≤ 85 años	Perforación y sangrado (x 2 si ≥ 85 años) Sobrediagnóstico de tumores indolentes
Cáncer de próstata	PSA	ACS: si esperanza de vida ≥ 10 años US PSTF: si < 70 años	Sobrediagnóstico de tumores indolentes
Cáncer de cérvix	Citología	ACS y US PSTF: si ≤ 65 años	Sobrediagnóstico de tumores indolentes

ACS: American Cancer Society; US PSTF: US Preventive Services Task Force.

el riesgo de toxicidad del tratamiento es mayor y en las que suelen coexistir otras causas de morbimortalidad competitivas con el propio tumor (64).

En el caso concreto del cáncer de mama, el método de predicción más conocido es el denominado Adjuvant! Online (65). Es un programa de predicción *online*, de acceso abierto, que estima el riesgo de recaída del cáncer de mama a los 10 años, así como la mortalidad por cáncer de mama, la mortalidad por otras causas y los beneficios que el tratamiento adyuvante puede producir en cada individuo (65). La predicción se basa en 6 factores clínicos entre los cuales se incluye la comorbilidad.

Este programa se diseñó usando una base de datos derivada del registro SEER que tiene una población de 34.252 pacientes. Dicha población consistía en mujeres entre 35-69 años de edad diagnosticadas en Estados Unidos de cáncer de mama en estadios iniciales entre 1988 y 1992 (66). Se trata, por tanto, de un índice creado a partir de pacientes < 70 años de edad. Nienke de Glas y cols. analizaron la validez de esta herramienta en una cohorte de 2012 pacientes con cáncer de mama mayores de 65 años de edad (67). Según este estudio, uno de los modelos de Adjuvant! Online sobreestimaba la supervivencia global a los 10 años de estas pacientes en un 9,8 % y la supervivencia libre de recaída a los 10 años en un 8,7 %; otro de los modelos de Adjuvant! Online infraestimaba la supervivencia a los 10 años de estas pacientes en un 17,1 %. Como conclusión, los autores indicaron que esta herramienta no permite predecir de forma adecuada la supervivencia global y las recaídas en ancianas con cáncer de mama. Según los autores, por tanto, las predicciones indicadas por Adjuvant! Online en pacientes ≥ 65 años de edad con diagnóstico de cáncer de mama deben interpretarse con mucha cautela, y debiera elaborarse un método específico de predicción en ancianas con cáncer de mama (67). Estos hallazgos ponen de manifiesto la importancia de encontrar métodos más eficaces para evaluar los riesgos y los beneficios derivados de la quimioterapia para cada individuo de edad avanzada. En un estudio posterior se analizó la validez de la herramienta *online* PREDICT en ancianas con cáncer de mama. Esta herramienta calcula la supervivencia global a los 5 y los 10 años basándose en determinadas características del paciente y del tumor (68). Los autores del estudio encontraron que PREDICT permite predecir de forma adecuada la supervivencia global a los 5 años en mujeres > 65 años con cáncer de mama, aunque sobreestimada la supervivencia global a los 10 años (69).

En el ámbito del tratamiento adyuvante del cáncer de colon, también se ha extendido el uso de otra herramienta *online*, el Adjuvant! Online, que proporciona información acerca de la supervivencia libre de recaída, supervivencia global, mortalidad por el tumor y por otras causas, con o sin tratamiento, basándose en parámetros tales como la edad, el sexo, la comorbilidad, el estadio

tumoral, el número de ganglios positivos, el número de ganglios extirpados, el grado histológico y el tratamiento (ninguno vs. fluoropirimidinas vs. con oxaliplatino) (70). Papamichael y cols. analizaron la validez de esta herramienta en ancianos con cáncer de colon estadio III, y encontraron que se trata de una herramienta con la que se puede estimar de forma adecuada la evolución de ancianos con este tipo de neoplasia, aunque su validez podría ser distinta en función al grado de comorbilidad del paciente (71). Se trata, por tanto, de otra herramienta a tener en cuenta en este grupo poblacional.

CONCLUSIONES

El cáncer en el anciano es una entidad que presenta una prevalencia creciente a nivel mundial (datos que se repiten también a nivel nacional) y aparece como una de las principales causas de muerte en este grupo etario. Asimismo, presenta unas características diferenciales con respecto al cáncer en edades más tempranas, que le confieren un pronóstico distinto al de individuos más jóvenes, y es, en ocasiones (como en el caso del cáncer de próstata por ejemplo), más agresivo en los individuos ancianos, lo cual desmiente la idea generalizada de que el cáncer en edades avanzadas tiene un lento crecimiento en todos los casos y un buen pronóstico. No se debe descartar la participación de ancianos en los programas de cribado de cáncer de mama, colorrectal, próstata o cérvix, por el mero hecho de la edad, sino que la decisión debe basarse en la esperanza de vida del mismo, y para ello, existen determinados índices que pueden facilitar una estimación. Por último, una vez detectado el cáncer en estos individuos, y una vez se ha procedido a la cirugía, distintas herramientas basadas en las características de estos tumores pueden ayudar en la toma de decisiones acerca del uso de quimioterapia adyuvante, pero algunas de ellas no tienen suficiente poder en población anciana, de modo que se precisan más investigaciones al respecto.

Por tanto, la neoplasia en sí, sus características y su comportamiento, representa un pilar fundamental en la toma de decisiones de estos pacientes (junto con la situación basal del individuo, medida mediante la VGI, y los deseos y preferencias del mismo).

Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

María José Molina Garrido
Consulta de Cáncer en el Anciano
Sección de Oncología Médica
Hospital General Virgen de la Luz
C/ Hermandad Donantes de Sangre, 1
16002 Cuenca
e-mail: mjmolinagarrido@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
2. Molina-Garrido MJ, Pintor de la Maza B. Integral approach to the older patient with cancer. *Nutr Hosp* 2019;36(Spec No2):18-25.
3. Weaver KE, Leach CR, Leng X, et al. Physical Functioning among Women 80 Years of Age and Older With and Without a Cancer History. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71(Suppl 1):S23-30.
4. Mohile SG, Xian Y, Dale W, et al. Association of a cancer diagnosis with vulnerability and frailty in older Medicare beneficiaries. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(17):1206-15.
5. Balducci L. Studying cancer treatment in the elderly patient population. *Cancer Control* 2014;21:215-20.
6. Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA, et al. Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status. *Oncologist* 2015;20(4):379-85.
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.
8. Soto Pérez de Celis E, Aapro M, Muss H. ASCO 2020: The Geriatric Assessment comes of age. *Oncologist* 2020;25:909-12.
9. Mohile SG, Dale W, Somerfield M. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:2326-47.
10. Siegel R, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71:7-33.
11. Las cifras del Cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf
12. Red Española de Registros de Cáncer. Disponible en: www.redcan.org
13. GHE: Life expectancy and healthy life expectancy. The Global Health Observatory. WHO. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghelife-expectancy-and-healthy-life-expectancy>
14. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Prospects 2019: Highlights. 2019. Available from: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html>. Accessed August 21, 2019
15. DeSantis CE, Miller KD, Dale W, et al. Cancer statistics for adults aged 85 years and older. *CA Cancer J Clin* 2019;69:452-67.
16. Life expectancy at age 60 (years). The Global Health Observatory. WHO. Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-\(years\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/life-expectancy-at-age-60-(years))
17. Berber L, Floris G, Wildiers H, et al. Cancer and aging: two tightly interconnected biological processes. *Cancers* 2021;13:1400.
18. Vladimir N. Anisimov. The relationship between aging and carcinogenesis: a critical appraisal. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:277-304.
19. Wright WE, Shay JW. Telomere biology in aging and cancer. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(9 Suppl):S292-4.
20. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nat Cell Biol* 2007;448:767-74.
21. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci* 2014;69(Suppl 1):S4-9.
22. Berger NA, Savvides P, Koroujian SM, et al. Cancer in the elderly. *Trans Am Clin Clim Assoc* 2006;117:147-56.
23. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997;80:1273-83.
24. Age Distribution (%) of Incidence Cases by Site, 2014-2018. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/results_single/sect_01_table.10_2pgs.pdf
25. Pilleron S, Soerjomataram I, Soto-Perez-de-Celis E, et al. Aging and the cancer burden in Latin America and the Caribbean: Time to act. *J Geriatr Oncol* 2019;10:799-804.
26. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019;144(8):1941-53.
27. Falandry C, Bonneloy M, Freyer G, et al. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol* 2014;32:2604-10.
28. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
29. World Health Organization (WHO). Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. WHO; 2020. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gheliving-causes-of-death>
30. Stafford RS, Cyr PL. The impact of cancer on the physical function of the elderly and their utilization of health care. *Cancer* 1997;80(10):1973-80.
31. Mohile SG, Fan L, Reeve E, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older Medicare beneficiaries. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1458-64.
32. Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. *J Clin Oncol* 2006;24:2304-10.
33. Verdusco-Aguirre HC, Navarrete-Reyes A, Chavarri-Guerra Y, et al. The effect of a Geriatric Oncology Clinic on treatment decisions in Mexican older adults with cancer. *J Am Geriatr Soc* 2019;67(5):992-7.
34. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:135-43.
35. de Munck L, Schaapeveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:229-33.
36. Syed BM, Green AR, Paish EC, et al. Biology of primary breast cancer in older women treated by surgery: with correlation with long-term clinical outcome and comparison with their younger counterparts. *Br J Cancer* 2013;108(5):1042-51.
37. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;66:65-74.
38. Lodi M, Scheer L, Reix N, et al. Breast cancer in elderly women and altered clinic-pathological characteristics: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat* 2017;166:657-68.
39. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):550-6.
40. Davies C, Godwin J, Gray R, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2011;378:771-84.
41. Arai T, Takubo K, Sawabe M, et al. Pathologic characteristics of colorectal cancer in the elderly: A retrospective study of 947 surgical cases. *J Clin Gastroenterol* 2000;31:67-72.
42. Arai T, Takubo K. Clinicopathological and molecular characteristics of gastric and colorectal carcinomas in the elderly. *Pathol Int* 2007;57:303-14.
43. Kakar S, Burgart LJ, Thibodeau SN, et al. Frequency of loss of hMLH1 expression in colorectal carcinoma increases with advancing age. *Cancer* 2003;97:1421-7.
44. Aparicio T, Schischmanoff O, Poupardin C, et al. Deficient mismatch repair phenotype is a prognostic factor for colorectal cancer in elderly patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:245-50.
45. Kotake K, Asano M, Ozawa H, et al. Tumour characteristics, treatment patterns and survival of patients aged 80 years or older with colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2015;17:205-15.
46. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, et al. Breast cancer among the oldest old: tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol* 2010;28:2038-45.
47. Warren JL, Klabunde CN, Mareiotta AB, et al. Adverse events after outpatient colonoscopy in the Medicare population. *Ann Intern Med* 2009;150:849-57.
48. Rodin MB. Should you screen nursing home residents for cancer? *J Geriatr Oncol* 2017;8:154-9.

49. Henderson LM, O'Meara ES, Braithwaite D, et al. Performance of digital screening mammography among older women in the United States. *Cancer* 2015;121:1379-86.
50. Kerlikowske K, Hubbard RA, Miglioretti DL, et al. Comparative effectiveness of digital versus film-screen mammography in community practice in the United States: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011;155:493-502.
51. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA* 2014;311:1336-1347.
52. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1226-33.
53. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: a review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2018;68:197-216.
54. Siu AL, US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer. US Preventive Services Task Force recommendation statement. *An Intern Med* 2016;164:279-96.
55. Schonberg MA, Breslau ES, McCarty EP. Targeting of mammography screening according to life expectancy in women aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:388-95.
56. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin* 2018;68:250-81.
57. US Preventive Services Task Force. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, et al. Screening for colorectal cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016;315:2564-75.
58. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;319:1901-13.
59. US Preventive Services Task Force, Curry SJ, Krist AH, et al. Screening for cervical cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2018;320:674-86.
60. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, et al. External validation of an index to predict up to 9-year mortality of community-dwelling adults aged 65 and older. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1444-51.
61. Lee SJ, Kindquist K, Segal MR, et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *JAMA* 2006;295:801-8.
62. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285:2750-6.
63. Cho H, Klabunde CN, Yabroff KR, et al. Comorbidity-adjusted life expectancy: a new tool to inform recommendations for optimal screening strategies. *Ann Intern Med* 2013;159:667-76.
64. Berry SD, Ngo I, Samelson EJ, et al. Competing risk of death: an important consideration in studies of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:783-7.
65. Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, et al. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:980-91.
66. Olivetto IA, Bajdik CD, Ravdin PM, et al. Population-based validation of the prognostic model Adjuvant! for early breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2716-25.
67. de Glas NA, van de Water W, Engelhardt EG, et al. Validity of Adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: a population-based study. *Lancet Oncol* 2014;15:722-9.
68. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, et al. PREDICT: a new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2010;12(1):R1.
69. de Glas NA, Bastiannet E, Engels CC, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 2016;114:395-400.
70. Adjuvant! Online program. Available from: <http://www.adjuvantonline.com/index.jsp>
71. Papamichael D, Renfro LA, Matthaïou C, et al. Validity of Adjuvant! Online in older patients with stage III colon cancer based on 2,967 patients from the ACCENT database. *J Geriatr Oncol* 2016;7(6):422-9.

Cirugía oncológica en la tercera edad. ¿Estamos preparados?

ALBERTO GÓMEZ PORTILLA, CONCEPCIÓN MARTÍNEZ DE LECEA, ELENA MERINO,
ERNESTO MARTÍN, MAIDER GÓMEZ

Servicio de Cirugía. Director Programa de Carcinomatosis Peritoneal. Hospital Vithas Vitoria. Vitoria

RESUMEN

Esta revisión explora el inminente choque demográfico, con un 23 % de la población de países occidentales mayor de 65 años, que llegará al 33 % de las personas mayores en España en el 2050. Este aumento de la longevidad también se producirá principalmente en los más viejos del grupo más viejo, la población mayor de 85 años.

Con una esperanza de vida en España de 83,2 años, 85 años para las mujeres y 80 años para los hombres, la pandemia de la COVID-19 solo ha afectado la esperanza de vida en 0,5 años.

Indudablemente, los ancianos constituirán el principal grupo de pacientes quirúrgicos oncológicos en el futuro inmediato. Se espera que los costes nacionales de atención médica atribuidos al cáncer sean de 28,4 millones de casos en 2040, un aumento del 47 % con respecto a 2020.

Debido a la complejidad del tratamiento del cáncer en pacientes mayores, el aumento esperado desafiará a los sistemas de salud de todo el mundo. Los avances en el conocimiento del cáncer han llevado a una fuerte disminución de la mortalidad por cáncer. Esta mortalidad todavía puede reducirse considerablemente en los próximos años. Se estima que la tasa de mortalidad caerá en un 30 % para los hombres y un 24 % para las mujeres si todos los tipos de cáncer continúan disminuyendo al ritmo actual.

Durante el año 2020, el diagnóstico y tratamiento del cáncer se vio obstaculizado por la pandemia de la COVID-19. Los médicos han tenido que alinear su tratamiento contra el cáncer con la relación riesgo-beneficio. Es fundamental unir fuerzas para construir infraestructuras sostenibles para la difusión de medidas de prevención del cáncer y la prestación de atención oncológica para el control global del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Cirugía oncológica. Anciano. Choque demográfico. Esperanza de vida.

ABSTRACT

This review explores the imminent demographic shock, with 23 % of the population of western countries over 65 years old; estimates calculate that to 33 % of the population of Spain by 2050 will be elderly. This increase in longevity will also occur mainly in the oldest of the oldest group, the population over 85 years of age.

With a life expectancy in Spain of 83.2 years, 85 years for women and 80 years for men, COVID-19 pandemic has only affected life expectancy by 0.5 years. As global life expectancy keeps increasing in most countries, a demographic shock is inevitable. Elderly will undoubtedly constitute the main group of surgical cancer patients in the immediate future. National health care costs attributed to cancer are expected to be 28.4 million cases in 2040, a 47 % increase over 2020.

Due to the complexity of treating cancer in older patients, the expected increase will challenge healthcare systems around the world. Advances in cancer knowledge have led to a sharp decrease in cancer mortality. This mortality can still be reduced considerably, in the coming years. It is estimated that the mortality rate will fall by 30 % for men and 24 % for women, if all types of cancer continue to decline at the current rate.

During 2020, the diagnosis and treatment of cancer was hampered by the COVID-19 pandemic. Doctors have had to align their cancer treatment with the risk-benefit ratio. It is essential to join forces to build sustainable infrastructures for the dissemination of cancer prevention measures and the provision of cancer care for global cancer control.

KEYWORDS: *Oncologic surgery. Elderly. Demographic shock. Life expectancy.*

CAMBIOS POBLACIONALES. EL *SHOCK* DEMOGRÁFICO INMINENTE

En Estados Unidos y Canadá la esperanza de vida se ha estancado, e incluso disminuido en los años 2015-2017 por primera vez en las últimas dos décadas (1).

Las predicciones poblacionales, sin embargo, anuncian un *shock* demográfico imparables impulsado por el aumento de la longevidad debido a la disminución de todas las causas de mortalidad tabaco-dependientes, los programas de detección precoz de patologías oncológicas y los avances diagnóstico-terapéuticos.

Hacia el año 2050, el 23 % de la población de los países occidentales serán mayores de 65 años (2). En España, tal como ya anunciábamos (3,4), la proporción de mayores de 65 años se acrecentará en esa fecha, incluso hasta llegar al 33 % de la población.

Este aumento de la longevidad se producirá además en el grupo etario de mayor edad, los más mayores de los mayores, la población mayor de 85 años (5,6). En Estados Unidos se augura que los mayores de 85 años se triplicarán desde los actuales 6,4 millones del año 2016 a los 19 millones del año 2060 (7).

España, después de Japón, es el país de mayor esperanza de vida del mundo, con más de 100.000 personas centenarias censadas en el 2017, con una esperanza media de vida de 83,2 años, 85 años en la mujer y 80 en los hombres (7), ligeramente inferior a los 83,4 años de Japón (8).

Además, la esperanza de vida desde la mitad del siglo xx es un 10 % superior en la mujer (9).

Esta situación del envejecimiento global de la población ha planteado retrasar hasta los 75 años la edad que define a una persona como persona mayor o tercera edad.

La pandemia del síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) que comenzó en diciembre de 2019 en Wuhan, China, según un estudio preliminar reciente de estimación del impacto de la pandemia en la esperanza de vida en los Estados Unidos, calculó como probable una disminución de 0,5 años (10).

LONGEVIDAD Y GASTO SANITARIO

A medida que aumenta la esperanza de vida aumentará el número de pacientes ancianos con enfermedades quirúrgicas. Los mayores constituirán, sin duda, el grupo principal de pacientes oncológicos quirúrgicos en un futuro inmediato (2), 60 % de los cánceres ocurren en pacientes mayores de 65 años, y el 80 % de las muertes por cáncer acontecen en mayores de 65 años.

En el año 2019 en Estados Unidos, entre las personas mayores se diagnosticaron 140.690 casos de cáncer y

103.250 muertes por cáncer. Los más comunes fueron el cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de próstata y cánceres colorrectales (5,6).

Los costes nacionales de atención médica atribuidos al cáncer en los Estados Unidos son considerables; en el año 2020 se estimaron en 150.000 millones de dólares (11) y se prevé que aumenten drásticamente (en un 34 %) para el año 2030 solo debido a los cambios poblacionales, lo que refleja la creciente carga de atención del cáncer entre los supervivientes de cáncer (12). De los 16,9 millones de supervivientes por cáncer en Estados Unidos en el año 2019, se espera superar los 22,1 millones de supervivientes por cáncer para el año 2030. Actualmente casi 2/3 de los supervivientes (64 %) son mayores de 65 años.

Los 3 cánceres más prevalentes en los Estados Unidos en 2019 fueron, en el varón: próstata (3.650.030), colon y recto (776.120) y melanoma (684.470), y en la mujer: mama (3.861.520), cuerpo uterino (807.860) y colon y recto (768.650).

La carga mundial del cáncer se espera que sean 28,4 millones de casos en 2040, un aumento del 47 % con respecto a 2020 (13).

En 2050, se estima que se diagnosticarán 6,9 millones de nuevos cánceres en adultos de 80 o más años en todo el mundo (20,5 % de todos los nuevos casos de cáncer). Debido a la complejidad de tratamiento del cáncer en los pacientes de mayor edad, el aumento esperado desafiará los sistemas de salud en todo el mundo, lo que representa un impacto económico y social tangible en las familias y sociedad. Es hora, pues, de considerar a la población de mayor edad en las políticas de control del cáncer (14).

Muchos supervivientes de cáncer tendrán que hacer frente a los efectos físicos del cáncer y su tratamiento, lo que puede conducir a deterioros funcionales y cognitivos, así como a otras secuelas psicológicas y económicas. Una consecuencia médica es una mayor probabilidad de un diagnóstico posterior con otro cáncer que llega hasta el 25 % en adultos de 65 o más años (15).

La mayoría de los supervivientes de cáncer (68 %) fueron diagnosticados hace 5 o más años, y el 18 % se les diagnosticó hacía 20 o más años (16).

PROGRESOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Se estima que en el 2020 hubo 1,8 millones de diagnósticos y más de 600.000 muertes por cáncer en los EE. UU. (17).

En las últimas 6 décadas los progresos en el conocimiento del cáncer como sus causas, los estudios de cribado, métodos diagnósticos y tratamiento han permitido una fuerte disminución de la mortalidad. En Estados Unidos, en el periodo del año 1990 al año 2015 (18),

particularmente en el cáncer más letal hasta la actualidad, el cáncer de pulmón, esta disminución fue de hasta un 26 %. Sin embargo, las tasas de mortalidad por cáncer de hígado han aumentado desde el año 2000, y seguirá aumentando hasta ocupar la tercera causa de muerte por cáncer en el 2040 (11). En este periodo de tiempo de 25 años los hombres han experimentado una fuerte disminución la mortandad por cáncer de próstata (53 %), cáncer de pulmón (45 %) y cánceres colorrectales (47 %). Entre las mujeres, la mortalidad también ha disminuido: por cáncer colorrectal descendió 44%, por cáncer de mama 39% y por cáncer de pulmón 8%. Se cree que estas disminuciones reflejan una reducción en el consumo de tabaco y las mejoras en los programas de detección precoz y tratamientos.

Se estima que la mortalidad aún se puede reducir considerablemente en los próximos años mediante el control del tabaco y del sobrepeso, aplicando estas intervenciones conocidas de manera amplia y generalizada. Se calcula el descenso de mortalidad hasta en un 30 % para los hombres y 24 % para las mujeres si siguen descendiendo todos los tipos de cáncer al ritmo actual (18).

Por lo tanto, un número cada vez mayor de supervivientes de cáncer recibirán atención médica relacionada con el cáncer en el momento del diagnóstico y algunos recibirán atención oncológica durante el resto de sus vidas (7).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN LA ÉPOCA COVID-19

En tiempos de crisis, los sistemas de salud han tenido que centrar sus recursos en la atención de las personas gravemente afectadas por el coronavirus. Durante el año 2020, el diagnóstico y tratamiento del cáncer se vio obstaculizado por la pandemia de la COVID-19 (19). Las autoridades sanitarias de varios países dieron instrucciones para suspender temporalmente los programas de detección precoz del cáncer de mama, colorrectal y de cuello uterino. Durante el primer año de la pandemia COVID-19 ha habido una disminución significativa en el número de pacientes oncológicos diagnosticados, debido no solo a cambios en la atención hospitalaria, sino también al miedo de los propios pacientes al contagio del virus. Una consecuencia obvia del retraso en el diagnóstico es que los pacientes presentarán una etapa más avanzada de la enfermedad cuando finalmente sean diagnosticados (20).

Legalmente, los pacientes oncológicos y sus familias han sido informados sobre el retraso en la cirugía o el uso de tratamientos no quirúrgicos, y estas circunstancias se deben registrar cuidadosamente en el consentimiento informado.

En general, se ha considerado razonable realizar una cirugía cuando se espera que la supervivencia del pa-

ciente sea > 12 meses, el paciente no responde a otros tratamientos alternativos y la supervivencia se ve comprometida si la cirugía se retrasara.

Siempre que se puedan utilizar enfoques no quirúrgicos como la radioterapia o la quimioterapia neoadyuvante en lugar de la cirugía, ha sido recomendable retrasar la cirugía hasta que el paciente tuviera fácil acceso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y otras instalaciones hospitalarias. Las decisiones deben tomarse sobre la base de juntas de tumores semanales por un equipo multidisciplinario.

Durante este tiempo tanto el personal médico como los pacientes corren el riesgo de ser infectados por COVID-19 durante el tratamiento del cáncer, por lo que las visitas deben restringirse a pacientes nuevos, consultas absolutamente esenciales para abordar problemas oncológicos agudos y pacientes en tratamiento activo para su enfermedad.

Se debe priorizar a los pacientes para la cirugía en función de la edad, las comorbilidades, los antecedentes familiares de cáncer, los aspectos físicos, los hallazgos radiológicos, los marcadores tumorales y el riesgo de necesitar tratamiento en la UCI.

La evidencia existente indica que, durante la pandemia de la COVID-19 y otras emergencias globales, los médicos tendrán que alinear su tratamiento de cánceres con la relación riesgo-beneficio (10).

TÓPICO PARADIGMÁTICO. TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL ANCIANO

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en los Estados Unidos y globalmente afecta a las personas mayores por lo que se considera una enfermedad asociada al envejecimiento. Entre los aproximadamente 140.000 pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en los Estados Unidos en 2018, el 60 % había superado 65 años, y los pacientes mayores de 65 también representaron aproximadamente el 70 % de todas las muertes por cáncer colorrectal durante este periodo de tiempo. Se espera que la incidencia y prevalencia del cáncer colorrectal continúe aumentando, al igual que la fracción de todos los pacientes con cáncer colorrectal mayores de 65 años.

Los pacientes con cáncer de edad avanzada que se someten a una cirugía de cáncer colorrectal deben ser derivados a centros con experiencia en cirugía mínimamente invasiva. Los pacientes geriátricos sometidos a resección colorrectal tienen un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas, mortalidad y deterioro funcional. La mayor amenaza para la supervivencia, la calidad de vida y la rentabilidad del tratamiento para el paciente geriátrico se produce en el periodo perioperatorio y posoperatorio inmediato, y suelen ser complicaciones cardiopulmonares (21). Estudios recientes

valoran el impacto positivo del apoyo oncogeriátrico con programa ERAS en pacientes mayores tratados con colectomía, mejorando los resultados y reduciendo la morbilidad (22).

Aunque la proctectomía con escisión mesorrectal total sigue siendo el estándar de tratamiento del cáncer de recto, cada vez hay más pacientes con una respuesta clínica completa después de la quimiorradiación neoadyuvante que optan por el enfoque “observar y esperar” publicado por primera vez por Habr-Gama (23). Los pacientes mayores, especialmente los que se consideran frágiles, pueden beneficiarse de este enfoque de vigilar y esperar.

Si bien las estrategias de tratamiento actuales para el cáncer de colon y recto han demostrado que proporcionan mejoras en la supervivencia general (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) en la población general, es menos probable que estas estrategias de tratamiento sean ofrecidas a las personas mayores. En particular, es menos probable que los pacientes mayores sean derivados a un oncólogo médico y tienen una menor probabilidad de recibir quimioterapia. En ensayos clínicos emblemáticos mundialmente reconocidos, solo el 5 % de los pacientes inscritos en el ensayo NSABP C-07 y menos del 1 % de los participantes en el MOSAIC tenían 75 o más años de edad. Análisis más recientes han mostrado solo mejoras menores en el porcentaje de pacientes adultos mayores con cáncer de colon que recibieron quimioterapia, llegando al 44 % de los mayores de 75 años (24).

La fragilidad es un predictor de malos resultados clínicos en pacientes sometidos a cirugía para el cáncer colorrectal. En el futuro la atención oncológica del adulto mayor debe implicar la estratificación precisa del riesgo de estos pacientes. Esto nos permitirá tomar decisiones de tratamiento informadas, identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la intervención preoperatoria y adaptar el posoperatorio creando modelos de toma de decisiones médicas para incluir fenotipos moleculares que pueden predecir la recurrencia y la supervivencia específicas de la enfermedad para mejorar y comprender qué cáncer es más probable que responda a la quimioterapia.

Es fundamental aunar esfuerzos para construir infraestructuras sostenibles para la difusión de medidas de prevención del cáncer y la prestación de atención oncológica en los países en transición para el control mundial del cáncer (13).

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Alberto Gómez Portilla
Servicio de Cirugía
Director Programa de Carcinomatosis Peritoneal
Hospital Vithas Vitoria
Avenida Beato Tomás de Zumárraga, 10
01008. Vitoria-Gasteiz, Álava
e-mail: agomezpor@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Harper S, Riddell C, King NB. Declining Life Expectancy in the United States: Missing the Trees for the Forest. *Annu Rev Public Health* 2021;42:381-403. DOI: 10.1146/annurev-publ-health-082619-104231
- Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliana W, Di Carlo V. Benefits of Laparoscopic Colorectal Resection Are More Pronounced in Elderly Patients. *Dis Colon Rectum* 2008;51(3):296-300. DOI: 10.1007/s10350-007-9124-0
- Gómez Portilla A. Cirugía oncológica en el paciente mayor. *Rev Cancer* 2007;21:1-9.
- Gómez Portilla A, Larrañaga M, Etxart A, Gómez Martínez de Lecea C, Martínez de Lecea C. Cirugía oncológica en el paciente anciano. *Alerta tsunami*. *Rev Cancer* 2014;28:7-17.
- DeSantis CE, Miller KD, Dale W, Mohile SG, Cohen HJ, Leach CR, et al. Cancer Statistics for Adults Aged 85 Years and Older, 2019. *Cancer J Clin* 2019;69:452-67. DOI: 10.3322/caac.21577
- U.S Department of Commerce. the next four decades: the older population in the united states: 2010 to 2050. Population Estimates and Projections. Available from: <http://www.census.gov/prod/2010pubs/p25-1138.pdf>
- Ribera JM. Geriátria en España 2020. Retos principales. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2020;55(2):107-13. DOI: 10.1016/j.regg.2019.10.006
- Maldonado JJ, Sanchez AI, Gonzalez S, Vicente F. The Well-Being of the Elderly: Memory and Aging. *Front Psychol* 2020;11:778:1-26. DOI: 10.3389/fpsyg.2020.00778
- Mateos JT Fernández J, Marcos J, Álvarez C, Bamba C, Popay J, et al. Gender Equality and the Global Gender Gap in Life Expectancy: An Exploratory Analysis of 152 Countries. *Int J Health Policy Manag* 2020;1-7. DOI: 10.34172/ijhpm.2020.192
- Heuveline P, Tzen M. 2020. Beyond deaths per capita: Comparative COVID-19 mortality indicators. *medRxiv [Preprint 2021]*. DOI: 10.1101/2020.04.29.20085506
- ReFaey K, Tripathi S, Grewal SS, Bhargav AG, Quinones DJ, Chaichana KL, et al. Cancer Mortality Rates Increasing vs Cardiovascular Disease Mortality Decreasing in the World: Future Implications. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* 2021;5(3):645-53. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.05.005
- Mariotto AB, Enewold L, Zhao J, Zeruto CA, Yabroff KR. Medical Care Costs Associated with Cancer Survivorship in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;29:1304-12. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-19-1534
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71:209-49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Pilloner S, Soto-Pérez-de-Celis E, Vignat J, Ferlay J, Soerjomataram I, Bray F, et al. Estimated global cancer incidence in the oldest adults in 2018 and projections to 2050. *Int J Cancer* 2021;148:601-8. DOI: 10.1002/ijc.33232
- Sung H, Hyun N, Leach CR, Yabroff R, Jemal A. Association of First Primary Cancer With Risk of Subsequent Primary Cancer Among Survivors of Adult-Onset Cancers in the United States. *JAMA* 2020;324:2521-35. DOI: 10.1001/jama.2020.23130
- Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff R, Alfano CM, et al. Cancer Treatment and Survivorship Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:363-38. DOI: 10.3322/caac.21565
- Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated Projection of US Cancer Incidence and Death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021;4(4):e214708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
- Ma J, Jemal A, Fedewa SA, Islami F, Lichtenfeld JL, Wender RC, et al. The American Cancer Society 2035 Challenge Goal on Cancer Mortality Reduction. *CA Cancer J Clin* 2019;69:351-62. DOI: 10.3322/caac.21564.
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2021. *Cancer J Clin* 2021;71:7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

20. Ruiz-Medina S, Jiménez B, Rodríguez-Brazzarola P, Díaz-Reondo T, Cazorla M, Muñoz-Ayllón M, et al. Significant Decrease in Annual Cancer Diagnoses in Spain during the COVID-19 Pandemic: A Real-Data Study. *Cancers* 2021;13:3215:1-9. DOI: 10.3390/cancers13133215
21. Arsoniadis EG, Finlayson E, Potenti F. Is there a role for specialized geriatric centers in treating geriatric cancer patients? *Eur J Surg Oncol* 2020;46:383-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.12.012
22. Meillat H, Braticovic C, Zemmour C, Brun C, Cécile M, Faucher M, et al. Real-world implementation of a geriatric-specific ERAS protocol in patients undergoing colonic cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 2021;47:1012-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.11.128
23. Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Complete clinical response after neoadjuvant chemoradiation therapy for distal rectal cancer: characterization of clinical and endoscopic findings for standardization. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1692-8. DOI: 10.1007/dcr.0b013e3181f42b89
24. Papamichael D, Hernandez P, Mistry R, Xenophontos E, Kakani C. Adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. Is there a role in the older adult? *Eur J Surg Oncol* 2020;46:363-8. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.01.002

Radioterapia en el paciente anciano

MIREN GAZTAÑAGA BORONAT, PINO ALCÁNTARA CARRIÓ

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La radioterapia es un tratamiento eficaz, seguro y coste-efectivo en el manejo del paciente oncológico. Las técnicas de radioterapia modernas nos permiten realizar tratamientos cada vez más cortos, más precisos, menos tóxicos y más eficaces. Los ancianos con cáncer tienen muy frecuentemente indicación de radioterapia, pero en general se les ofrecen tratamientos menos agresivos, probablemente por las incertidumbres acerca de la evolución natural de su enfermedad o por las preferencias de su médico. La radioterapia no es más tóxica en tejidos más ancianos, pero los tratamientos combinados sí son en general más tóxicos. La indicación de radioterapia en el anciano no debe restringirse por edad, debe evaluarse al paciente en su totalidad. El tratamiento paliativo debe ser integrado en el cuidado de los pacientes ancianos con independencia de su edad.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Anciano. Eficacia. Toxicidad.

¿QUÉ ES LA RADIOTERAPIA?

La radioterapia es un tratamiento eficaz, seguro y coste-efectivo en el manejo del paciente oncológico, basado en el uso de las radiaciones ionizantes. Resumiendo mucho, podemos decir que haces de radiación ionizante son dirigidos a las células tumorales y provocan una serie de efectos que de manera directa o indirecta provocan la muerte celular por daño en su ADN. Las técnicas de radioterapia han evolucionado sustancialmente en las últimas décadas, y esto nos está permi-

ABSTRACT

Radiotherapy is an effective, safe and cost-effective treatment in the management of cancer patients. Modern radiotherapy techniques allow us to perform increasingly shorter, more precise, less toxic and more effective treatments. The elderly with cancer are very frequently indicated for radiotherapy, but in general they are offered less aggressive treatments, probably due to uncertainties about the natural history of their disease or because of the preferences of their doctor. Radiotherapy has not been shown to be more toxic in older tissues, but combined treatments are generally more toxic. The indication for radiotherapy in the elderly should not be restricted by age, the patient status should be evaluated. Palliative treatment should be integrated into the care of elderly patients regardless of their age.

KEYWORDS: Radiotherapy. Elderly. Efficacy. Toxicity.

tiendo realizar tratamientos cada vez más conformados (ajustados al volumen de tratamiento), optimizando las dosis en tejidos tumorales y disminuyéndolas en los tejidos sanos circundantes. De este modo, nuestros tratamientos son cada vez más cortos, más precisos, menos tóxicos y más eficaces.

¿QUIÉN ES EL PACIENTE ANCIANO?

La definición “clásica” del paciente anciano es “aquel que tiene 65 o más años de edad”. En pleno siglo XXI,

con la mayor tasa de longevidad en nuestro país desde que hay registros, sería muy simplista quedarnos únicamente con esto: sabemos que la definición del paciente anciano es compleja y no responde únicamente al hecho de que el paciente presente una edad avanzada. Es imprescindible hacer una evaluación del estatus funcional del mismo, poniendo en contexto sus posibles comorbilidades y problemas preexistentes.

Por estos motivos no es posible establecer una “raya” que todo aquel que la traspase se convierta en un anciano ya que otros factores individuales, además de la edad, determinan que las funciones de los órganos individuales disminuyan a diferentes ritmos en diferentes personas. Sabemos que las comorbilidades son predictores independientes de la supervivencia de los pacientes, y en personas de edad avanzada su presencia no es desdeñable.

¿POR QUÉ ES LA RADIOTERAPIA EN EL ANCIANO UNA SITUACIÓN ESPECIAL?

En primer lugar, habría que mencionar que el cáncer en el anciano es una situación muy frecuente y, por ende, la indicación de la radioterapia también lo es: la media de edad al diagnóstico de los tumores en occidente ronda los 68 años, por lo que un porcentaje significativo de nuestros pacientes oncológicos van a ser también pacientes ancianos. A pesar de ello, los pacientes ancianos están infrarrepresentados en los ensayos clínicos que establecen las indicaciones de tratamiento con nivel I de evidencia (1), ya que a menudo son pacientes a los que se les excluye por sus comorbilidades. También hay que reseñar que al paciente anciano por regla general se le ofrecen tratamientos menos agresivos (2), probablemente por las incertidumbres acerca de la evolución natural de su enfermedad o incluso por las preferencias de su médico. Por todo esto es difícil conocer con certeza qué intensidad de tratamiento precisan estos pacientes.

En segundo lugar, podría existir la duda de si la radioterapia es más tóxica en tejidos más ancianos, y si esto puede contribuir a que estos pacientes reciban tratamientos menos radicales. Pues bien, hasta la fecha, los datos tanto clínicos como preclínicos (3) no han demostrado que la edad se correlacione con la tolerancia de los tejidos sanos. La mayoría de los datos retrospectivos con radioterapia exclusiva no muestran diferencias significativas en toxicidad entre pacientes jóvenes y pacientes ancianos con buen estatus funcional y sin comorbilidades. El tratamiento combinado de quimio y radioterapia incrementa sin embargo la toxicidad aguda, y los pacientes ancianos son más vulnerables a toxicidades por el tratamiento por lo que es crucial la realización de una evaluación geriátrica de los pacientes oncológicos candidatos a tratamientos radicales tanto de radioterapia exclusiva como tratamientos combinados.

En definitiva, los pacientes ancianos sanos, a los que se les ha hecho una evaluación funcional previa y en los que se ha confirmado que presentan un perfil robusto, son candidatos a tratamientos con intención radical con técnicas conformadas al igual que los pacientes más jóvenes.

ALGUNOS EJEMPLOS DE RADIOTERAPIA AL ANCIANO EN LOS TUMORES MÁS FRECUENTES

CÁNCER DE MAMA

La radioterapia adyuvante en cáncer de mama reduce el riesgo de recaídas locales y ha demostrado beneficio en supervivencia global (4,5). Los avances tecnológicos (radioterapia conformada 3D con segmentos, radioterapia con intensidad modulada, braquiterapia, técnicas de control respiratorio, etc.) y el mejor conocimiento de la biología tumoral nos han permitido en las últimas décadas:

- *Reducir las áreas de tratamiento:* a pacientes candidatas les “ahorramos” la radioterapia de toda la mama irradiándoles únicamente el lecho de tumor-rectomía con márgenes, por ejemplo.
- *Reducir el número de sesiones de tratamiento:* de las 5 o 6 semanas de tratamiento diario de hace unos años, hemos pasado en muchos casos a tratamientos administrados en 3 semanas (6) con menos toxicidad que con el fraccionamiento clásico, incluso tenemos resultados favorables reportados con 10 años de seguimiento en pacientes tratadas en cinco únicas sesiones (7).
- *Reducir la toxicidad de los tratamientos:* las técnicas anteriormente mencionadas nos permiten reducir por ejemplo la incidencia de radiodermatitis (8) o también preservar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (9).

El tratamiento con radioterapia está indicado en pacientes con tumores localmente avanzados con independencia de su edad, pero en el subgrupo de pacientes de más de 70 años, con tumores estadio I y con receptores hormonales positivos que vayan a recibir terapia endocrina, puede plantearse su omisión. Esta afirmación está basada en los resultados de 2 estudios (10,11) que randomizaron a pacientes de estas características de cara a recibir o no radioterapia (todas ellas fueron tratadas con cirugía conservadora y recibieron tamoxifeno adyuvante 5 años). *El estudio* del CALGB demostró una disminución en las recaídas locales con radioterapia (2 % con radioterapia y tamoxifeno vs. 10 % con tamoxifeno) pero no halló diferencias en supervivencia global (12), supervivencia libre de enfermedad o tasa de mastectomías. Por este motivo, las guías recomiendan discutir de manera individual cada caso con el paciente. En esa discusión probablemente también debería explicarse

la toxicidad del tratamiento hormonal, e incidirse en las duraciones de tratamiento y las tasas actuales de toxicidad con las técnicas modernas de irradiación.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Siendo como es el cáncer de próstata una enfermedad tan frecuente (más del 20 % de los nuevos diagnósticos por cáncer en Estados Unidos en 2020 [13]), que afecta a varones en edades avanzadas de la vida fundamentalmente, y en cuyo manejo la radioterapia es tan importante, se trata de uno de los grandes protagonistas de este capítulo.

A la hora de plantear un tratamiento (cirugía, radioterapia externa, braquiterapia, etc.) en un paciente con cáncer de próstata localizado, la primera y más importante pregunta que hay que responder es qué expectativa de vida tiene el paciente. Existen multitud de herramientas que nos pueden ayudar a calcular el dato en nuestro paciente concreto, además de la valoración geriátrica integral del paciente a la que ya se ha hecho referencia anteriormente. Es esta expectativa de vida la que nos va a marcar el hecho de que planteemos al paciente un tratamiento radical que involucre la radioterapia de su cáncer de próstata o no. Esta expectativa de vida está condicionada por la edad, pero sobre todo por la fragilidad o comorbilidades del paciente. Así, un paciente de 75 años con un buen estado general y con un cáncer de próstata de riesgo intermedio sería candidato a radioterapia externa a dosis radicales o braquiterapia, por ejemplo. Por el contrario, un paciente de su misma edad frágil o con múltiples comorbilidades y con una expectativa de vida inferior a los 10 años se manejaría preferiblemente con observación o seguimiento, demandando el inicio de tratamientos paliativos si precisara lo más posible.

En pacientes ancianos, por tanto, la radioterapia debe ofrecerse si su expectativa de vida así lo indica, no existiendo evidencia de que haya que ajustar la dosis de irradiación por su edad. La escalada de dosis, la radioterapia altamente conformada guiada por imagen y el hipofraccionamiento moderado han mejorado los resultados de control bioquímico de la enfermedad (14-19), por lo que deben ofrecerse a los pacientes, con independencia de su edad, si tienen indicación de radioterapia.

La terapia de privación androgénica está indicada en combinación con radioterapia en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio-desfavorable o de alto riesgo, habiendo multitud de estudios (20-23) que demuestran que la combinación de ambas mejora la supervivencia de los pacientes. Los efectos secundarios de la privación androgénica son bien conocidos (sofocos, disfunción eréctil, pérdida de masa muscular, osteoporosis, aumento del riesgo de diabetes o de enfermedad cardiovascular, etc. [24-26]). Estos efectos están rela-

cionados con la duración del tratamiento, por lo que en pacientes ancianos, especialmente en los que la prevalencia de enfermedad cardiovascular o de osteoporosis, por ejemplo, es superior, hay que:

- *Ajustar bien la duración del tratamiento:* 2 estudios randomizados fase III (27,28) han demostrado que, en alto riesgo, 18 meses de terapia de privación androgénica no son inferiores a 36 meses, por ejemplo.
- *Explicar muy bien a los pacientes los posibles efectos secundarios del tratamiento y cómo paliarlos:* el ejercicio o el ajuste de la medicación antihipertensiva o hipolipemiante reducen los efectos de la privación.

CÁNCER DE PULMÓN

La cirugía es el tratamiento de elección en estadios iniciales de cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC). Sin embargo, en pacientes ancianos con comorbilidades asociadas que sean considerados inoperables o que no deseen la cirugía, la radioterapia es una alternativa curativa. La radioterapia estereotáxica corporal (SBRT) ha aparecido como una opción ablativa, no invasiva, cómoda, segura y que no deteriora la calidad de vida de los pacientes, con lo que ha de ofrecerse a pacientes que no sean candidatos quirúrgicos (29-33). En pacientes en estadios iniciales que han sido operados, la radioterapia adyuvante no está indicada en la población general, por lo que tampoco se recomienda en pacientes ancianos (34).

En el contexto del NSCLC avanzado no operable, la quimiorradioterapia concomitante ha demostrado ser más eficaz (35-43) que la radioterapia exclusiva y que el tratamiento secuencial, por lo que se considera el tratamiento de elección, seguida de inmunoterapia en pacientes candidatos a la misma. La concomitancia también ha demostrado ser más eficaz en pacientes ancianos: el JCOGO301 (44) (un estudio fase III randomizado en pacientes de más de 70 años con NSCLC inoperable) demostró que la mediana de supervivencia fue alrededor de 6 meses superior en los pacientes que recibieron carboplatino a dosis bajas junto con la quimioterapia, frente a aquellos que únicamente se trataron con radioterapia. A pesar de ello, es un tratamiento con mayor tasa de toxicidad (tasas superiores de esofagitis grado 3 o 4) por lo que antes de iniciar el tratamiento debe valorarse si el paciente va a poder tolerar la concomitancia. En pacientes frágiles (ancianos con comorbilidades, por ejemplo) es preferible la radioterapia exclusiva, la quimiorradioterapia secuencial o valorar opciones terapéuticas con dianas moleculares o inmunoterapia. Una vez más, es primordial realizar una valoración funcional del paciente antes de decidir la mejor opción terapéutica en cada caso.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

La radioterapia tiene un papel fundamental en el manejo radical de la mayoría de los tumores de cabeza y cuello. La mayoría de los ensayos clínicos excluyen a pacientes de más de 70 años de edad, por lo que los datos publicados con respecto a pacientes ancianos con tumores de cabeza y cuello son muy limitados (45). En estos pacientes se añaden dos peculiaridades fundamentales: por un lado son en general tratamientos que requieren dosis relativamente altas (alrededor de 66-70 Gy hasta más de 80 Gy) en los que las técnicas de irradiación más modernas (radioterapia guiada por imagen con técnica modulada con fotones o protones) están indicadas para proteger los órganos sanos de alrededor. Por otro lado, los pacientes con tumores de cabeza y cuello tienen por regla general importantes comorbilidades asociadas (malnutrición, tabaquismo o alcoholismo en ocasiones, etc.), por lo que si a eso se le suma la edad avanzada, los pacientes van a presentar una importante fragilidad. Esta necesidad de tratamientos intensivos sumada a la elevada incidencia de comorbilidades hace que la mortalidad en estos pacientes tenga que ser tenida en cuenta. Un estudio publicado en 2018 con más de 5000 pacientes (46), describió unas tasas de mortalidad precoz posradioterapia del 3,6 %, que se elevaba hasta el 36 % en pacientes de más de 85 años con tumores localmente avanzados. La mayoría de los pacientes (81 %) fallecieron por el propio tumor o por complicaciones relacionadas con el tratamiento. Los autores concluyen que es importante realizar una evaluación del riesgo de mortalidad precoz en estos pacientes con tumores de cabeza y cuello, especialmente en ancianos, para decidir la mejor opción terapéutica en cada caso.

Los fraccionamientos alterados en radioterapia de cabeza y cuello han demostrado eficacia en varias localizaciones: el metaanálisis MARCH (47), con datos de 15 estudios randomizados, demostró supervivencias superiores en los pacientes tratados con RT hiperfraccionada, pero ese beneficio estaba limitado a pacientes de menos de 60 años, por lo que su uso en pacientes ancianos no está demostrado.

GLIOBLASTOMA MULTIFORME

La edad es una consideración importante en el tratamiento del glioblastoma ya que es un factor pronóstico negativo (48), y habitualmente una proporción considerable de pacientes ancianos con glioblastoma se quedan sin tratamiento activo tras la intervención quirúrgica (49). Un metaanálisis de la Cochrane de 2020 (50) hace frente a la cuestión de los pacientes ancianos con glioblastoma multiforme. Se incluyeron pacientes a partir de los 65 o 70 años de 12 estudios diferentes. Los autores concluyen que en pacientes razonablemente sanos (una vez más, im-

portancia de la valoración geriátrica) la evidencia sugiere que el tratamiento combinado de quimiorradioterapia (radioterapia a dosis estándar de 60 Gy + temozolamida) incrementa la supervivencia en comparación con radioterapia o temozolamida en monoterapia, y que cualquiera de esas tres opciones terapéuticas podría prolongar la supervivencia en comparación con tratamiento de soporte en exclusiva. La concomitancia también incrementa el tiempo libre de progresión si se compara con radioterapia hipofraccionada (51). Los autores también concluyen que la edad como único criterio no es el mejor determinante para la elección terapéutica de los pacientes con glioblastoma.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia es un tratamiento muy eficaz frente al dolor por metástasis óseas, con tasas de respuesta que oscilan entre el 50 % y el 90 %. Es también un tratamiento sencillo que puede administrarse en una única fracción (52), lo cual resulta especialmente conveniente en pacientes ancianos o frágiles. La radioterapia antiálgica ha demostrado ser eficaz en todos los pacientes con independencia de la edad, y el alivio del dolor impacta en la calidad de vida también en pacientes ancianos (53), por lo que la edad avanzada no debe ser un factor que condicione la administración de la misma.

La radioterapia también ha demostrado eficacia y está indicada en el manejo de la compresión medular, una emergencia oncológica que llega a afectar al 10 % de los adultos con cáncer (54). Aunque las tasas de supervivencia a un año tras la compresión medular son bajas, la radioterapia contribuye a mantener la calidad de vida de los pacientes, mejorando el dolor y preservando la movilidad en pacientes de cualquier edad (55).

CONCLUSIONES

1. Los pacientes ancianos no son “aquellos que superan X edad” sin más. En la definición de paciente anciano es primordial la valoración geriátrica integral funcional.
2. La radioterapia es un tratamiento oncológico eficaz y seguro, que ha evolucionado exponencialmente en los últimos años permitiéndonos dar tratamientos más precisos y menos tóxicos.
3. Los tejidos ancianos no tienen peor tolerancia a la radiación.
4. La indicación de radioterapia en el anciano no debe restringirse por edad, debe evaluarse al paciente en su totalidad (comorbilidades, fragilidad, *estatus* nutricional, etc.). Los tratamientos combinados son en general más tóxicos.
5. El tratamiento paliativo debe ser integrado en el cuidado de los pacientes ancianos con independencia de su edad.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Miren Gaztañaga Boronat
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: miren.gb@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Desideri I, Salvestrini V, Livi L. Recent advances in de-intensification of radiotherapy in elderly cancer patients [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research* 2020;9(F1000 Faculty Rev):447.
- Kearney N, Miller M. Elderly patients with cancer: An ethical dilemma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33:149-54.
- Radiation therapy in the elderly: more side effects and complications? *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(1):70-8. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2008.11.004
- Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;366(9503):2087-106.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011;378(9804):1707-16.
- Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1086-94.
- Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algorafi H, Alhasso A, et al. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(28):3261-72.
- Choi KH, Ahn SJ, Jeong JU, Yu M, Kim JH, Jeong BK, et al. Postoperative radiotherapy with intensity-modulated radiation therapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy in early breast cancer: A randomized clinical trial of KROG 15-03. *Radiation Oncol* 2021;154:179-86.
- Jagsi R, Griffith KA, Moran JM, Ficaro E, Marsh R, Dess RT, et al. A Randomized Comparison of Radiation Therapy Techniques in the Management of Node-Positive Breast Cancer: Primary Outcomes Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;101(5):1149-58.
- Fyles AW, McCreedy DR, Manchul LA, Trudeau ME, Merante P, Pintilie M, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):963-70.
- Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382-7.
- Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351(10):971-7.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30.
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24(13):1990-6.
- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(5):1097-105.
- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294(10):1233-9. Erratum in: *JAMA* 2008;299(8):899-900.
- Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):67-74.
- Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):464-73.
- Denham JW, Steigler A, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, et al. Radiation dose escalation or longer androgen suppression for locally advanced prostate cancer? Data from the TROG 03.04 RADAR trial. *Radiation Oncol* 2015;115(3):301-7.
- Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimoff RO, Storme G, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11(11):1066-73.
- Pilepchik MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61(5):1285-90.
- Warde P, Mason M, Ding K, Kirkbride P, Brundage M, Cowan R, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9809):2104-11.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373(9660):301-8. Erratum in: *Lancet* 2009;373(9670):1174.
- Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects. *BJU Int* 2013;111(4):543-8.
- Gaztañaga M, Crook J. Androgen deprivation therapy: minimizing exposure and mitigating side effects. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10(9):1088-95; quiz 1088, 1096.
- Lapi F, Azoulay L, Niazi MT, Yin H, Benayoun S, Suissa S. Androgen deprivation therapy and risk of acute kidney injury in patients with prostate cancer. *JAMA* 2013;310(3):289-96.
- Nabid A, Carrier N, Martin AG, Bahary JP, Lemaire C, Vass S, et al. Duration of Androgen Deprivation Therapy in High-risk Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial. *Eur Urol* 2018;74(4):432-41.
- Denham JW, Joseph D, Lamb DS, Spry NA, Duchesne G, Matthews J, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):267-81.
- Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of

- Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):e278S-e313S.
30. Iyengar P, Westover K, Timmerman RD. Stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for non-small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34(6):845-54.
 31. Palma D, Visser O, Lagerwaard FJ, Belderbos J, Slotman BJ, Senan S. Impact of introducing stereotactic lung radiotherapy for elderly patients with stage I non-small-cell lung cancer: a population-based time-trend analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(35):5153-9.
 32. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Oncol* 2015;16(6):630-7. Erratum in: *Lancet Oncol* 2015;16(9):e427.
 33. Kunkler IH, Audisio R, Belkacemi Y, Betz M, Gore E, Hoffe S, et al. Review of current best practice and priorities for research in radiation oncology for elderly patients with cancer: the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) task force. *Ann Oncol* 2014;25(11):2134-46.
 34. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, Faivre-Finn C, Veronesi G, Jaklitsch M, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014;25(7):1270-83.
 35. Dillman RO, Seagren SL, Propert KJ, Guerra J, Eaton WL, Perry MC, et al. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1990;323(14):940-5.
 36. Le Chevalier T, Arriagada R, Quoix E, Ruffie P, Martin M, Tarayre M, et al. Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(6):417-23.
 37. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton WL Jr, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1210-5.
 38. Sause W, Kolesar P, Taylor S IV, Johnson D, Livingston R, Komaki R, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117(2):358-64.
 39. Curran WJ Jr, Paulus R, Langer CJ, Komaki R, Lee JS, Hauser S, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1452-60. Erratum in: *J Natl Cancer Inst* 2012;104(1):79.
 40. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(13):2181-90.
 41. Socinski MA, Rosenman JG, Halle J, Schell MJ, Lin Y, Russo S, et al. Dose-escalating conformal thoracic radiation therapy with induction and concurrent carboplatin/paclitaxel in unresectable stage IIIA/B non-small cell lung carcinoma: a modified phase I/II trial. *Cancer* 2001;92(5):1213-23.
 42. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, Nishikawa H, Takada Y, Kudoh S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2692-9.
 43. O'Rourke N, Roqué I Figuls M, Farré Bernadó N, Macbeth F. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(6):CD002140.
 44. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012;13(7):671-8.
 45. Roden D, Daniels K, Metkus J, Goldman R, Walsh A, Johnson J, et al. Evaluation of oncologic outcomes in head and neck cancer patients ≥ 80 years old based on adherence to NCCN guideline for postoperative adjuvant treatment. *Head Neck*. 2019;41(12):4128-35.
 46. Hamilton SN, Tran E, Berthelet E, Wu J, Olson R. Early (90-day) mortality after radical radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma: A population-based analysis. *Head Neck* 2018;40(11):2432-40.
 47. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9538):843-54.
 48. Lorimer CF, Hanna C, Saran F, Chalmers A, Brock J. Challenges to treating older glioblastoma patients: the influence of clinical and tumour characteristics on survival outcomes. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29(11):739-47.
 49. Palmer JD, Bhamidipati D, Mehta M, Williams NL, Dicker AP, Werner-Wasik M, et al. Treatment recommendations for elderly patients with newly diagnosed glioblastoma lack worldwide consensus. *J Neurooncol* 2018;140:421-6.
 50. Hanna C, Lawrie TA, Rogoznińska E, Kernohan A, Jefferies S, Bulbeck H, et al. Treatment of newly diagnosed glioblastoma in the elderly: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3(3):CD013261.
 51. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027-37.
 52. Chow E, van der Linden YM, Roos D, Hartsell WF, Hoskin P, Wu JS, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: a randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014;15(2):164-71.
 53. Westhoff PG, de Graeff A, Reyners AK, Monnikhof EM, Rodenhuis CC, van Vulpen M, et al. Effect of age on response to palliative radiotherapy and quality of life in patients with painful bone metastases. *Radiother Oncol* 2014;111(2):264-9.
 54. Rades D, Šegedin B, Conde-Moreno AJ, Garcia R, Perpar A, Metz M, et al. Radiotherapy With 4 Gy \times 5 Versus 3 Gy \times 10 for Metastatic Epidural Spinal Cord Compression: Final Results of the SCORE-2 Trial (ARO 2009/01). *J Clin Oncol* 2016;34(6):597-602.
 55. Prasad D, Schiff D. Malignant spinal-cord compression. *Lancet Oncol* 2005;6(1):15-24.

Tratamiento sistémico del cáncer en el paciente anciano

EMILIO FONSECA SÁNCHEZ, ROSARIO VIDAL TOCINO

Servicio de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Salamanca

RESUMEN

El paciente anciano está pobremente representado en los ensayos clínicos lo que dificulta el conocimiento de eficacia y seguridad de los tratamientos en esta población. La alta variabilidad individual del estado de salud de los ancianos supone un gran reto por el potencial incremento de la toxicidad relacionada con los tratamientos lo que conduce a una mayor frecuencia de hospitalizaciones, dependencia y abandono del tratamiento y, por ende, un menoscabo en la calidad de vida de los pacientes y en su supervivencia. Identificar las vulnerabilidades de los pacientes y adecuar las medidas preventivas en el manejo del tratamiento oncológico es clave para optimizar los resultados.

PALABRAS CLAVE: Anciano. Cáncer. Toxicidad. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

La edad es el factor de riesgo más importante de cáncer en general, ya que es una enfermedad asociada al envejecimiento. Sin embargo, la evidencia científica en el empleo de terapias sistémicas, bien quimioterapia u otros agentes antineoplásicos, derivada de ensayos clínicos, muestra datos de eficacia y seguridad en población seleccionada que poco tienen que ver con las características habituales de la población geriátrica con cáncer.

El paciente anciano con cáncer se incluye en un grupo muy heterogéneo en relación con el estado general, comorbilidades, situación geriátrica, dependencia o situación fisiológica, y es un reto enfrentarnos a un

ABSTRACT

Elderly patients are poorly represented in clinical trials, which makes it difficult to know the efficacy and safety of treatments in this population. The high variability of individual health status constitutes a major challenge due to the potential increase the risk of developing toxicity induced by chemotherapy treatment, determining a higher frequency of hospitalizations, dependence and lack of therapeutic compliance and, therefore, impairment of quality of life and survival. Identifying the vulnerabilities of elderly patients and adapting preventive measures in the management of cancer treatment is key to optimizing outcomes.

KEYWORDS: *Elderly. Cancer. Toxicity. Chemotherapy.*

adecuado manejo de la enfermedad. Los cambios fisiológicos que acontecen asocian un potencial incremento en la toxicidad de los tratamientos lo que conlleva una mayor frecuencia de hospitalizaciones, dependencia y abandono del tratamiento y, por ende, un menoscabo en la calidad de vida de los pacientes y su supervivencia.

RETOS ESPECÍFICOS DE LA POBLACIÓN ANCIANA

Los pacientes ancianos constituyen un grupo muy heterogéneo en relación con su estado general (*performance status* [PS]), comorbilidades, situación de dependencia o deterioro de funciones fisiológicas.

Las alteraciones en las funciones fisiológicas, principalmente función renal y hepática, suponen una modificación en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos.

En los ancianos es frecuente la presencia de comorbilidades y polifarmacia que favorecen la posible interacción farmacológica y pueden aumentar la toxicidad del tratamiento.

La población geriátrica está pobremente representada en los ensayos clínicos, lo que dificulta extraer conclusiones de eficacia y seguridad, así como del manejo de los eventos adversos. Incluso cuando los estudios incluyen un número elevado de pacientes ancianos, los resultados no pueden ser extrapolados al conjunto de la población anciana, ya que pacientes con pobre PS o deterioro de funciones orgánicas son excluidos de los ensayos clínicos (1).

FUNCIONES ORGÁNICAS EN EL ANCIANO

El envejecimiento de las personas viene acompañado de un deterioro en la función de órganos vitales como el hígado, el riñón o la médula ósea. Este hecho fisiológico interviene de forma relevante en la metabolización de los fármacos estrechando el margen terapéutico e incrementando la toxicidad. Sin embargo, el deterioro de estas funciones no se correlaciona con la edad cronológica y es variable entre individuos. Por ello, en el tratamiento del cáncer debemos prestar atención al estado funcional y las comorbilidades más que a la edad del paciente. La tabla I recoge los principales cambios producidos por la edad y sus consecuencias en el empleo de quimioterapia (2).

FUNCIÓN HEPÁTICA

El hígado es el órgano principal en la metabolización de los fármacos. Sin embargo, se desconoce si la edad reduce el metabolismo hepático. Es conocido que con el envejecimiento el volumen hepático así como su flujo sanguíneo disminuyen, lo que puede provocar una reducción en el aclaramiento de fármacos que precisen el flujo hepático para su eliminación. De igual manera, en población anciana es frecuente la polifarmacia lo que favorece las interacciones entre sus tratamientos habituales y los agentes antineoplásicos, principalmente aquellos que involucran al citocromo p450 para su degradación (2,3).

FUNCIÓN RENAL

La función renal se deteriora con la edad, disminuyendo el flujo renal y la filtración glomerular (FG). Sin embargo, el valor de creatinina plasmática no refleja los cambios que se producen en el anciano por la pérdida de masa muscular (4). De forma que es necesario realizar cálculos o estimaciones más precisas de la función renal de los pacientes. Distintas herramientas pueden emplearse, como la fórmula de Cockcroft-Gault, sin embargo, también es conocido que pierden precisión en algunas situaciones como la presencia de insuficiencia renal grave, pérdida significativa de masa muscular o en población anciana (5).

Los errores en la estimación de la función renal pueden tener especial relevancia en población anciana que recibe fármacos cuya eliminación es, sobre todo, renal, como pueden ser el cisplatino, carboplatino, capecitabina

TABLA I
CAMBIOS ORGÁNICOS FISIOLÓGICOS DEL ANCIANO Y SUS CONSECUENCIAS EN EL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

<i>Órgano/tejido</i>	<i>Cambios fisiológicos anciano</i>	<i>Consecuencias en el tratamiento antineoplásico</i>
Médula ósea	Disminuye reserva hematopoyética	Mayor riesgo de mielosupresión
Mucosas	Descenso de células <i>stem</i> y de proliferación de células criptales intestinales	Mayor riesgo de mucositis y diarrea
Corazón	Descenso de cardiomiocitos	Mayor riesgo de cardiotoxicidad
Pulmón	Menor reserva respiratoria	Mayor riesgo de toxicidad pulmonar
SNC y periférico	Descenso de volumen cerebral y circulación	Mayor riesgo de neurotoxicidad
Riñón	Descenso del FG y función tubular	Menor excreción de fármacos y sus metabolitos
Hígado	Descenso de volumen y flujo hepático. Menor actividad CYP450	Menor eliminación y metabolismo de los fármacos

Adaptada de Feliu J (2).

o pemetrexed. Un estudio pone de manifiesto que por cada descenso de FG de 10 mL/min, el riesgo de toxicidad por quimioterapia se incrementa un 12 %, independientemente del tipo de quimioterapia recibida (6).

MÉDULA ÓSEA

La reserva funcional de la médula ósea va mermando con la edad, de manera que el empleo de agentes mielosupresores incrementa de forma significativa la toxicidad hematológica en los ancianos, principalmente en forma de neutropenia y/o anemia (7).

IMPACTO DEL DETERIORO ORGÁNICO EN LA FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA DE LA TERAPIA SISTÉMICA DEL CÁNCER

La edad puede alterar de forma significativa la farmacocinética (FC) de los agentes antineoplásicos. Estas diferencias en la FC pueden ser causadas por alteraciones en la absorción, distribución, metabolismo o excreción de los fármacos. Se describen a continuación algunos cambios del anciano que alteran los diferentes procesos involucrados en la FC:

- *Absorción*: intervienen en este proceso la reducción de la secreción enzimática, el descenso del vaciado y de la motilidad gástrica, así como la disminución de la superficie de absorción y de la circulación esplácnica.
- *Distribución*: está afectada por la composición del cuerpo, de forma que el descenso de agua corporal total (10-15 %) y de la albúmina y el incremento de grasa, como principales transportadores de fármacos, producen disminución de distribución para los agentes solubles en agua e incremento para los agentes solubles en lípidos, modificando de esta forma la vida media de los fármacos.
- *Metabolismo*: descenso de función hepática debido a la reducción del volumen y flujo hepático. Descenso de la actividad CYP450.
- *Excreción*: descenso en el FG y la excreción tubular (2,8).

Como consecuencia de todos los cambios en FC y farmacodinamia de los fármacos en la población anciana, junto con la presencia frecuente de la polifarmacia, se estima que el riesgo de presentar reacciones adversas por los fármacos es 3-10 veces superior en ancianos que en jóvenes (9).

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE DESARROLLAR TOXICIDAD POR EL TRATAMIENTO

En la población general, conocer el *performance status* (PS) es útil para estimar la tolerancia a la quimioterapia

y el pronóstico, de manera que, a peor PS, menor tolerancia al tratamiento y peor supervivencia (2). Sin embargo, su utilidad para predecir el riesgo de toxicidad en población anciana es discutible (10).

Es crucial disponer de herramientas que nos ayuden a predecir el riesgo de sufrir toxicidad grave durante un tratamiento antineoplásico y así poder emplear medidas preventivas apropiadas e individualizar el tratamiento.

Una de las herramientas con mayor evidencia es la “evaluación geriátrica integral” (CGA, por sus siglas en inglés), que permite reconocer problemas de salud y detectar estados de vulnerabilidad. Además, ayuda a estimar el riesgo de complicaciones, hospitalización o muerte debido al tratamiento (11).

En el caso concreto de la quimioterapia, la CGA permite la identificación de algunos grupos de pacientes (1):

- Pacientes que pueden recibir el mismo tratamiento que aquellos de otros grupos de edad (pacientes *fit*).
- Pacientes frágiles que debido a sus comorbilidades y pobre PS es cuestionable el beneficio del tratamiento de quimioterapia. En estos casos el tratamiento debe orientarse a la paliación.
- Pacientes vulnerables que necesitan de un manejo proactivo y preventivo de las potenciales complicaciones. En estos casos, se debe realizar una intervención geriátrica personalizada. Tras su aplicación, los pacientes deben ser reevaluados y ver si son subsidiarios de tratamiento; podrían valorarse reducciones de dosis o monoterapias.

La evaluación geriátrica integral emplea diferentes herramientas para la evaluación de aspectos como la situación socioeconómica y demográfica, las comorbilidades, estado funcional (actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, entre otras), situación cognitiva y psicológica o social, estadio nutricional, la presencia de síndromes geriátricos, así como variables oncológicas (12).

No obstante, a pesar de las ventajas que ofrece el empleo de la CGA, no se ha generalizado su uso debido, principalmente, al tiempo que requiere y la falta de entrenamiento del personal clínico encargado de hacerla (13).

PRINCIPALES COMPLICACIONES Y SU MANEJO

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La reserva de células *stem* hematopoyéticas disminuye con la edad y esto se asocia a mayor riesgo de mielosupresión asociada a la quimioterapia. La toxicidad hematológica es una toxicidad limitante de dosis en muchos agentes citostáticos y es causada en muchos casos por metabolitos más que por los fármacos en sí mismos. De modo que los cambios en el metabolismo asociados al envejecimiento pueden incrementar la toxicidad (1).

NEUTROPENIA

La neutropenia es la principal toxicidad limitante de dosis y la neutropenia febril (NF) una complicación grave del empleo de quimioterapia. Su aparición condiciona retrasos en la administración del tratamiento y reducciones de dosis de los fármacos, lo que puede comprometer la eficacia del tratamiento.

Las guías clínicas recomiendan el uso de factores estimulantes de colonias (G-CSF) en ancianos candidatos a terapia mielosupresora, puesto que han demostrado reducir el grado y duración del nadir de leucocitos. Para su empleo se debe considerar el riesgo de desarrollar NF según el esquema administrado, episodios previos de neutropenia, comorbilidades e intención del tratamiento.

Se recomienda el empleo de G-CSF como profilaxis primaria cuando el esquema de QT empleado conlleva un riesgo del 20 % o superior de NF; sin embargo, en ancianos debe considerarse cuando el riesgo sea del 10-20 %, especialmente en presencia de comorbilidades (14). No obstante, a pesar de las recomendaciones, una proporción importante de pacientes mayores desarrollará NF, de manera que es importante identificar las características que hacen a esta población más vulnerable. En este sentido, algunos trabajos comunican que la profilaxis con G-CSF es menos eficaz en ancianos y la presencia de dos o más comorbilidades constituye un factor de riesgo de desarrollar NF a pesar del tratamiento preventivo con G-CSF (15).

El uso de profilaxis antibiótica también es una estrategia empleada en algunas circunstancias, sin embargo, su eficacia en ancianos no está bien establecida al ser población pobremente representada en los estudios y, por otra parte, estos presentan un riesgo mayor de toxicidad asociada a algunos antibióticos, como las quinolonas (frecuentemente empleadas como tratamiento profiláctico de NF por QT) (16).

ANEMIA

La anemia es un problema frecuente asociado al cáncer, también en ancianos, y puede agravarse como consecuencia de los tratamientos antineoplásicos.

La presencia de anemia condiciona una reducción del volumen de distribución de los fármacos, incrementando su concentración máxima y toxicidad.

Además, la anemia produce astenia y deterioro funcional de los pacientes y, en ocasiones, puede ser un factor de descompensación de algunas comorbilidades como las cardiovasculares o la demencia.

Las medidas utilizadas para su tratamiento dependen del grado y circunstancias clínicas asociadas, la transfusión de hemáties, los suplementos de hierro y la eritropoyetina (EPO) son las más empleadas. La administración

de EPO no se recomienda en pacientes con anemia y cáncer fuera del periodo de tratamiento, ya que se asocia al incremento de riesgo de eventos tromboembólicos, hipertensión arterial y cefalea (17).

NÁUSEAS Y VÓMITOS

Las náuseas y los vómitos inducidos por quimioterapia son uno de los eventos adversos más frecuentes de los tratamientos antineoplásicos que deterioran a la calidad de vida de los pacientes y pueden afectar al cumplimiento terapéutico.

Las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de diferentes agentes antieméticos en base al riesgo de náuseas o vómitos que producen los diferentes fármacos o esquemas de tratamiento. Sin embargo, en población anciana, el uso de estos fármacos antieméticos conlleva un incremento en el riesgo de efectos adversos secundarios o interacciones con otros fármacos. Así, el empleo de corticoides produce hiperglucemia (debe tenerse especial precaución en pacientes diabéticos), los antagonistas del receptor 5-HT₃ pueden prolongar el intervalo QTc y favorecer la aparición de arritmias (debe emplearse con precaución cuando hay comorbilidad cardiovascular), los antagonistas de NK1, como aprepitant, inhiben el CYP3A4 produciendo interacción con otros fármacos que emplean esta vía en su metabolismo. Además, es importante conocer que la población anciana es más susceptible a la toxicidad neurológica de los neurolépticos, como la metoclopramida, y pueden aparecer efectos extrapiramidales, o sedación con el empleo de olanzapina (18).

DIARREA

La atrofia de la mucosa intestinal y el descenso de células *stem* que aparece con el envejecimiento podrían favorecer la aparición de diarrea. Es bien conocido como la diarrea es un efecto adverso frecuente de algunos fármacos antineoplásicos como las fluoropirimidinas, el irinotecán o los inhibidores tirosin quinasa. El riesgo de diarrea grado 3-4 por irinotecán es mayor en pacientes mayores de 70 años. De modo que es primordial monitorizar estrechamente este evento en población anciana.

El principal riesgo de la diarrea es la pérdida de líquidos y electrolitos que condicionen una situación de deshidratación, fallo renal y alteración hidroelectrolítica. Además, la aparición de diarrea inducida por quimioterapia conlleva retrasos en la administración del tratamiento, reducciones de dosis e, incluso, interrupción del tratamiento (1,19).

El manejo de la diarrea incluye medidas higiénico-dietéticas y la rehidratación, con especial cuidado en el paciente anciano para evitar situaciones de so-

brecarga hídrica con la reposición (especialmente en cardiopatas o pacientes con fracaso renal). El fármaco recomendado para el tratamiento de la diarrea inducida por quimioterapia es la loperamida, quedando otras estrategias como el empleo de octeotride para casos de refractariedad (19).

Una mención especial requiere la diarrea inducida por inmunoterapia cuyo mecanismo de patogenicidad es autoinmune. Aquí es necesaria la administración de corticoides para su manejo y, en situaciones refractarias, agentes inmunosupresores (20).

MUCOSITIS

El riesgo de mucositis se incrementa con la edad, la atrofia de las mucosas y la disminución de regeneración de los epitelios hacen que los pacientes ancianos tengan más riesgo de padecerla y de forma más grave, pudiendo causar disfagia, malnutrición y deshidratación.

El riesgo de mucositis también es dependiente del fármaco empleado, y son el 5-fluorouracilo, el metotrexate, la doxorubicina o los inhibidores tirosin quinasa algunos de los principales agentes causantes, aunque cualquier fármaco citostático tiene potencial de producirla.

Para prevenir su aparición es importante mantener una adecuada higiene oral. Otras medidas de prevención no presentan eficacia demostrada en ensayos clínicos.

Para su tratamiento, es importante mantener una adecuada hidratación, higiene y el empleo de analgésicos. En casos graves puede ser necesario el ingreso del paciente para asegurar una correcta nutrición e hidratación y evitar complicaciones infecciosas (21).

TOXICIDAD CARDIOVASCULAR

El principal factor de riesgo de toxicidad cardiovascular (22,23) en población anciana es la presencia de comorbilidad cardiovascular previa, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, diabetes, enfermedad coronaria, etc. La toxicidad cardíaca engloba un grupo heterogéneo de trastornos que incluyen arritmias, cardiomiopatías o isquemia coronaria. Diversos citostáticos puede producir cardiotoxicidad aguda tanto a medio como a largo plazo, y su patogénesis es conocida en algunos casos, mientras que, en otros, aún se desconoce. El manejo de estas toxicidades debe llevarse a cabo dentro de equipos multidisciplinares que incluyan protocolos de prevención, diagnóstico y tratamiento, y evitar interrupciones innecesarias de la terapia oncológica, optimizando los resultados (24).

Las antraciclinas pueden inducir miocardiopatía, dosis acumulativa y se presenta como una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). No existe un tratamiento específico y las medidas deben ser similares a las empleadas en ICC

de otro origen. Se han desarrollado formulaciones liposomales que minimizan este riesgo. En el caso del trastuzumab, aunque se ha señalado la edad como un factor de riesgo, parece que el riesgo depende más de la presencia de comorbilidades previas (como el empleo de antraciclinas previas) que de la edad en sí misma.

Las fluoropirimidas se asocian con un incremento de la cardiotoxicidad (isquemia coronaria por vasoespasmo) en población anciana. Su incidencia varía de 1,2-18 %, descrita en un 9 % de pacientes en tratamiento con capecitabina.

La administración de antiangiogénicos, incluidos inhibidores de tirosin quinasa, incrementan la toxicidad cardiovascular en ancianos; estos tienen un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica con el empleo de bevacizumab o de disfunción cardíaca por sorafenib o sunitinib, así como de hipertensión arterial o proteinuria (25).

TOXICIDAD NEUROLÓGICA

La neurotoxicidad es una toxicidad limitante de dosis de ciertos citostáticos, como los taxanos, los derivados del platino o los alcaloides de la vinca. La toxicidad neurológica más frecuente es la periférica, generalmente sensitiva.

Los pacientes mayores son particularmente susceptibles sobre todo si presentan patología neurológica previa como la diabética. Sin embargo, el efecto de la edad en la toxicidad de estos fármacos es desigual; de modo que mientras la incidencia de neuropatía periférica sintomática producida por paclitaxel es significativamente más alta en mujeres ancianas con cáncer de ovario, no hay evidencia de mayor riesgo de toxicidad por oxaliplatino (26).

La neurotoxicidad periférica inducida por quimioterapia en ancianos se asocia con caídas y deterioro funcional y puede incrementarse cuando se emplean varios agentes neurotóxicos y en aquellos pacientes que presentan algún grado de dependencia previa (27).

Otras alteraciones neurológicas menos frecuentes causadas por antineoplásicos incluyen la encefalopatía o la ataxia cerebelosa.

El manejo de la neurotoxicidad empieza por la reducción de dosis o suspensión de los citostáticos que la producen. Algunos fármacos empleados para su tratamiento actúan frente al dolor neuropático, como la gabapentina o la pregabalina que deben emplearse con precaución en los ancianos ya que pueden favorecer, con mayor frecuencia, somnolencia o episodios confusionales (28).

ASTENIA

La astenia en el paciente con cáncer es un síntoma relacionado con el cáncer y su tratamiento. Además, re-

presenta una de las secuelas más frecuentes en pacientes largos supervivientes de cáncer. La astenia impacta de forma negativa en la calidad de vida, pudiendo causar dependencia funcional y merma de la actividad social. Su origen es multifactorial (tratamientos, anemia, malnutrición, trastornos del sueño, ansiedad y depresión, etc.) y su incidencia y prevalencia se incrementan con la edad, la polifarmacia y los trastornos del sueño, incluso en ausencia de cáncer (28).

Para prevenirla es importante mantener actividad física diaria durante el tratamiento, tener un adecuado soporte nutricional, tratar la anemia y otros factores causantes como la depresión (1,28).

OTRAS

Algunos eventos adversos que pueden aparecer con más frecuencia en ancianos incluyen:

- *Toxicidad renal*: se deben emplear con especial precaución fármacos nefrotóxicos, ya que de por sí el envejecimiento deteriora la función del riñón. Algunos efectos secundarios de los tratamientos como la diarrea o la mucositis pueden empeorar la función renal. Para prevenir su deterioro se debe garantizar una adecuada ingesta hídrica (1).
- *Ototoxicidad*: en forma de *tinnitus* o pérdida de audición. Esta toxicidad, en ancianos, incrementa el riesgo de caídas, acelera el deterioro cognitivo y empeora la calidad de vida (29).
- *Salud ósea*: es conocida la pérdida de densidad mineral ósea con la edad, produciendo osteoporosis y, secundariamente, un incremento en el riesgo de fracturas. Se estima que los pacientes que reciben antineoplásicos tienen 5 veces más riesgo de desarrollar osteoporosis que la población general. Los tratamientos hormonales (inhibidores de aromatasa o terapia de deprivación androgénica) se asocian especialmente con este evento. Para prevenir su aparición y las complicaciones derivadas se recomienda realizar ejercicio físico moderado, evitar el consumo de alcohol y tabaco, y el empleo de suplementos de calcio y vitamina D. Los bifosfonatos o el denosumab están indicados cuando la osteoporosis está instaurada, pero deben emplearse con precaución en ancianos, sobre todo los bifosfonatos, ya que están contraindicados en situación de fallo renal (1,30).

CONSECUENCIAS O REPERCUSIONES DE LA TOXICIDAD POR QUIMIOTERAPIA EN ANCIANOS

Además de los eventos adversos o toxicidades que producen los tratamientos antineoplásicos en el paciente anciano y que hemos descrito previamente, pueden

aparecer otras consecuencias que pueden impactar de forma negativa en la supervivencia, la calidad de vida y la eficacia de los tratamientos (1).

CALIDAD DE VIDA, DETERIORO FUNCIONAL O DEPENDENCIA

La toxicidad de los tratamientos puede agravar los síndromes geriátricos preexistentes y contribuir a empeorar el estado funcional e, incluso, causar la muerte. La dependencia funcional es consecuencia de una combinación de factores que incluyen malnutrición, sarcopenia, astenia y neurotoxicidad (28). Como consecuencia del tratamiento del cáncer los supervivientes ancianos tienen mayor riesgo de fragilidad que aquellos ancianos sin historia de cáncer.

Es necesario identificar la fragilidad de los pacientes en la toma de decisiones y establecer un adecuado soporte para rehabilitar la funcionalidad por equipos especializados.

Es importante señalar que en el paciente anciano, en el momento de decidir el tratamiento sistémico del cáncer, se da tanta importancia al potencial beneficio en supervivencia como al impacto en la calidad de vida (31).

Los ancianos vulnerables con cáncer metastásico pueden beneficiarse de tratamientos sistémicos adaptados, como monoterapias o quimioterapia metronómica, que puede ser eficaz para aliviar síntomas y tiene menos impacto en el deterioro de la calidad de vida (32).

Muchos de los nuevos tratamientos son administrados por largos periodos de tiempo sin producir toxicidad grave, pero pueden causar efectos adversos leves-moderados persistentes, cuyas consecuencias en el anciano no están evaluadas, pero podrían repercutir en la calidad de vida y estado funcional.

HOSPITALIZACIÓN

El ingreso hospitalario es una potencial consecuencia de la toxicidad por quimioterapia, aunque el impacto de la edad en la frecuencia de hospitalización no está bien establecido. La comorbilidad es el factor que más influye en la necesidad de hospitalización en pacientes que reciben quimioterapia. Por esta razón, se debe prescribir con precaución el tratamiento antineoplásico en pacientes ancianos con múltiples comorbilidades.

INCUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO

Otra repercusión de la toxicidad en pacientes ancianos tratados con terapia oncológica es la falta de cumplimiento terapéutico lo que puede tener un impacto negativo en los resultados.

La edad avanzada *per se* no es un factor de riesgo consistente de incumplimiento terapéutico, pero los ancianos presentan con mayor frecuencias algunas características que influyen de manera significativa en la adherencia al tratamiento oncológico como son la toxicidad, la percepción de control, la experiencia personal de la enfermedad y el tratamiento, el conocimiento de las consecuencias de la falta de adherencia, el deterioro cognitivo, la polifarmacia, las comorbilidades o la falta de soporte socio-familiar. Además, la depresión, la ansiedad o el aislamiento social, presentes con frecuencia en el anciano, se relacionan con el abandono del tratamiento (1).

CONCLUSIONES

1. Los ancianos con cáncer no están representados en los ensayos clínicos, por lo que la eficacia y seguridad de los tratamientos en esta población no son bien conocidos. Por tanto, es esencial disponer de datos de vida real para establecer la eficacia y tolerancia, así como las consecuencias de las terapias antineoplásicas.
2. Para evitar la aparición de toxicidad por terapia sistémica del cáncer en ancianos es importante tener en cuenta los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento que pueden modificar la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes anti-neoplásicos, así como la tolerancia de los tejidos.
3. Es obligatorio revisar siempre la medicación concurrente por comorbilidad y evitar interacciones.
4. La evaluación geriátrica integral puede ayudar a identificar aquellos pacientes vulnerables con mayor riesgo de toxicidad, establecer medidas proactivas y preventivas, y reevaluar la situación previa a la administración del tratamiento.
5. La adecuación de las medidas preventivas empleadas en el manejo de la toxicidad por quimioterapia en el paciente anciano debe realizarse de forma individualizada, atendiendo a las características del paciente, sus comorbilidades y los potenciales eventos adversos del tratamiento antineoplásico y de los agentes empleados para controlar su toxicidad.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:
Emilio Fonseca Sánchez
Servicio de Oncología Médica
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)
P.º de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
e-mail: efonseca@usal.es; efonseca@saludcastillayleon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2020;22:457-67.
2. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:16-23.
3. Begg CB, Carbone PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1983;52(11):1986-92.
4. Swedko PJ, Clark HD, Paramsothy K, et al. Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163:356-60.
5. Schrijvers D, Highley M, De Bruyn E, et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999;10:147-53.
6. Peterson LL, Hurria A, Feng T, et al. Association between renal function and chemotherapy-related toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol* 2017;8:96-101.
7. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:45-61.
8. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly -considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Med Acad* 2015;44(2):159-68.
9. Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2004;31:160-74.
10. Terret C, Albrand G, Moncenix G, et al. Karnofsky performance scale (KPS) or physical performance test (PPT)? That is the question. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;77:142-7.
11. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-31.
12. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:2326-47.
13. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:241-52.
14. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v111-8.
15. Aapro M, Bokemeyer C, Ludwig H, et al. Chemotherapy-induced (febrile) neutropenia prophylaxis with biosimilar filgrastim in elderly versus non-elderly cancer patients: patterns, outcomes, and determinants (MONITOR-GCSF study). *J Geriatr Oncol* 2017;8:86-95.
16. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 2005;353:988-98.
17. Aapro M, Beguin Y, Bokemeyer C, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv96-110.
18. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v119-33.
19. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 4):iv126-42.
20. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl 4):i119-42.
21. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Suppl 5):v139-51.

22. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, et al. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005;23:7685-96.
23. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol* 2020;31:171-90.
24. Virizueta JA, Garcia AM, de las Peñas R, et al. SEOM clinical guidelines on cardiovascular toxicity (2018). *Clin Trans Oncol* 2019;21:49-105.
25. Boehm S, Rothermundt C, Hess D, et al. Antiangiogenic drugs in oncology: a focus on drug safety and the elderly -a mini-review. *Gerontology* 2010;56:303-9.
26. Koll T, Pergolotti M, Holmes HM, et al. Supportive care in older adults with cancer: across the continuum. *Curr Oncol Rep* 2016;18:51.
27. Toftagen C, Overcash J, Kip K. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support Care Cancer* 2012;20:583-9.
28. Balducci L, Dolan D, Hoffe SA. Palliative care in older patients with cancer. *Cancer Control* 2015;22:480-8.
29. Ciorba A, Bianchini C, Pelucchi S, et al. The impact of hearing loss on the quality of life of elderly adults. *Clin Interv Aging* 2012;7:159-63.
30. Naeim A, Aapro M, Subbarao R, et al. Supportive care considerations for older adults with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2627-34.
31. Wedding U, Pientka L, Hoffken K. Quality-of-life in elderly patients with cancer: a short review. *Eur J Cancer* 2007;43:2203-10.
32. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33:143-8.

Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano

JAVIER CABALLERO DAROQUI, JOSÉ GÓMEZ-CODINA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

La incidencia de linfomas agresivos aumenta con la edad. El linfoma difuso de célula grande B es el más común de los linfomas no hodgkinianos. Un gran porcentaje de estos pacientes son mayores de 60 años y el manejo de estos pacientes es con frecuencia sub-óptimo. Los pacientes ancianos deben ser tratados con un régimen óptimo de quimioterapia con intención curativa, ya que la reducción de la intensidad de dosis se asocia a peores resultados en respuesta y supervivencia. Dicho tratamiento debería ofrecerse a todos los pacientes que puedan tolerarlo y esto requiere una cuidadosa evaluación de cada paciente previo a la asignación del tratamiento. Debe prestarse una especial atención a la comorbilidad que presentan los pacientes y a su riesgo de toxicidad, debido a las frecuentes alteraciones en la farmacocinética de los medicamentos.

Una evaluación geriátrica integral es necesaria para elegir a los pacientes candidatos a recibir tratamiento curativo. En los pacientes ancianos, el esquema R-CHOP continúa siendo el estándar de tratamiento con soporte de factor estimulante de colonias para disminuir el riesgo de sepsis neutropénica. Por otro lado, en los pacientes ancianos frágiles la intención será paliativa utilizando esquemas adaptados de baja toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Linfoma difuso de células grandes B. Anciano. Tratamiento. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El linfoma agresivo es una enfermedad potencialmente curable, incluso en la población anciana. El manejo del linfoma en los pacientes de edad avanzada re-

ABSTRACT

Incidence of aggressive lymphomas increases progressively with age. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most commonly occurring form of non-Hodgkin lymphoma. A large percentage of patients with diffuse large B-cell lymphoma are over the age of 60 years and the management of these patients is often sub-optimal. Elderly patients should be treated with an optimal chemotherapy regimen because reduced intensity regimens are associated with poorer response and survival rates. Such treatment should be given to all patients who can tolerate it and this requires very careful evaluation of each patient prior to treatment allocation. Especial attention should be paid to the comorbidities and the high risk of toxicity due to the frequent disturbances in drug pharmacokinetics.

A comprehensive geriatric assessment is necessary to select patients candidates for curative treatment. For elderly patients, the R-CHOP regimen remains the standard of care with supportive therapy with granulocyte colony stimulating factors to reduce the risk of neutropenic sepsis. On the other hand, in frail elderly patients a palliative intent will be more realistic looking for tailored combinations with low toxicity.

KEYWORDS: Diffuse large B cell lymphoma. Elderly. Management. Chemotherapy.

quiere de una especial atención debido a la presencia de otras enfermedades concomitantes que pueden modificar la tolerancia a los tratamientos. Estudios recientes concluyen que la supervivencia de los pacientes ancia-

nos diagnosticados de linfoma mejora si se administran regímenes de tratamiento óptimos adecuados a su estado funcional (1). A pesar de ello, estudios observacionales muestran una peor supervivencia en la población anciana, incluso recibiendo esquemas de dosis completas con rituximab y antraciclina (2). Ese peor pronóstico podría explicarse, en parte, debido a la biología desfavorable de la enfermedad en la población anciana, el estado de salud basal con la presencia de otras enfermedades, la mayor toxicidad aguda y tardía a los tratamientos agresivos, la presencia de disfunción orgánica o la alteración en el metabolismo farmacológico (3).

En el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), la mediana de edad al diagnóstico es de 66 años y un tercio de los pacientes se diagnostican a partir de los 75 años. La edad es un factor pronóstico desfavorable en el linfoma difuso de célula grande B y está incluido en el índice pronóstico internacional (IPI).

La mayoría de los estudios clínicos establecen el límite entre pacientes jóvenes y ancianos a los 60 o 65 años. En linfomas, el criterio “mayores de 60 años” se utiliza como factor de riesgo para el índice pronóstico internacional (IPI), que fue desarrollado para predecir la supervivencia a largo plazo para pacientes con linfoma agresivo. Sin embargo, no existe una definición clara de pacientes “ancianos” y “frágiles”. De hecho, la edad biológica puede ser muy diferente de la edad cronológica por comorbilidades, fragilidad y condiciones socioeconómicas. Desafortunadamente, aunque el cáncer es una enfermedad frecuente en la población anciana, los pacientes con edad avanzada siguen estando poco representados en los principales ensayos clínicos prospectivos. En la práctica clínica, un límite de edad de 70 años parece ser un criterio común para definir a los pacientes como ancianos.

TIPOS HISTOLÓGICOS MÁS FRECUENTES EN ANCIANOS

En la población anciana existen algunas diferencias respecto a los tipos de linfomas que se pueden dar en la población más joven. La mayoría de los estudios epidemiológicos han detectado un mayor porcentaje de linfomas agresivos en la población anciana. El linfoma agresivo más frecuente en esta población es el linfoma difuso de célula grande B, que supone aproximadamente un tercio o más del total de linfomas del adulto.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) actualizó la clasificación de linfomas en 2017 (4). Respecto al tipo más frecuente, el LDCGB, se observó que abarca varias entidades con biología variable y comportamiento clínico distinto. La peor supervivencia del linfoma difuso de célula grande B en la población anciana también podría explicarse por las diferencias biológicas y una mayor proporción de subtipos con peor pronóstico.

Para la clasificación de los linfomas agresivos se utilizan criterios morfológicos, perfiles de expresión génica y criterios moleculares (5). Los subtipos de linfoma difuso de célula grande B incluyen el linfoma de células B grandes rico en células T/histiocitos; el LDCGB virus de Epstein-Barr positivo; el LDCGB primario del sistema nervioso central (SNC); el LDCGB cutáneo primario; y el LDCGB primario mediastínico. El resto se clasifican en LDCGB no especificado (NOS) que incluye el LDCGB centro germinal de células B (GBC) y el subtipo de células B activadas (ABC). Además, la OMS distingue dos categorías de linfoma de células B de alto grado, históricamente a menudo diagnosticado y manejado como LDGCB: linfoma alto grado con reordenamientos MYC y BCL2 y/o BCL6 (linfoma de doble *hit* o de triple *hit*) y linfoma alto grado NOS.

La incidencia del subtipo de célula B activada (ABC) aumenta con la edad, alcanzando el 40-50 % en los mayores de 60 años (6). Esta diferencia podría estar influenciada por la senescencia inmunitaria progresiva que se produce con la edad y los cambios relacionados con el envejecimiento de las células B (7). El subtipo ABC es característico de linfomas extraganglionares, incluido el linfoma del sistema nervioso central primario, linfoma testicular, LDCGB primario cutáneo, tipo pierna, linfomas que aparecen con mayor frecuencia en la población anciana y que presentan características moleculares asociadas a la evasión inmune (8). Las características moleculares tienen una implicación pronóstica, sabemos que el subtipo ABC presenta un peor pronóstico que el subtipo GBC y se ha observado peor supervivencia en los linfomas extraganglionares con mutaciones en MYD88L265P y CD79B (8) que, por otro lado, parece que podrían tener, además, una implicación terapéutica. Estas dos últimas mutaciones podrían responder a agentes dirigidos al receptor tirosina quinasa de Bruton como son ibrutinib, acalabrutinib o zanubrutinib (9) o responder a fármacos inmunomoduladores como la lenalidomida (10), lo que abriría la posibilidad de tratamientos menos tóxicos adecuados a pacientes con edad más avanzada.

Otro de los subtipos que se observa con mayor frecuencia en la población de edad avanzada es el linfoma de células grandes B difuso asociado al virus de Epstein Barr (VEB) (11), un tipo de linfoma agresivo cuyo diagnóstico requiere demostrar la presencia de pequeños fragmentos codificados por el VEB mediante la detección molecular de ácido ribonucleico del VEB por hibridación *in situ*. La edad mediana al diagnóstico es de 71 años y la enfermedad extraganglionar está presente en un 70 % de los pacientes. El pronóstico es inferior en todas las categorías y la supervivencia global es de 24 meses. La expresión de CD30 hasta en la mitad de los casos, otorga un potencial papel terapéutico a las terapias dirigidas como brentuximab vedotin (12) y la fuerte expresión del ligando de muerte

programada-1 (PD-L1) (13), ofrece la posibilidad de terapia basada en inhibidores de puntos de control inmunológico.

Por último, los linfomas de alto grado son un grupo recientemente definido por la OMS como linfomas agresivos que incluyen variantes inmunoblásticas agresivas o similares a Burkitt. El tratamiento con inmunoterapia con R-CHOP ofrece peores resultados y presentan un mayor riesgo de invasión del sistema nervioso central (14). La edad avanzada se correlaciona con aumento de la prevalencia de subtipos de linfoma de alto grado y presencia de reordenamiento MYC. Los pacientes mayores tienen también una mayor incidencia de otras histologías agresivas como linfoma plasmablasto. El uso de regímenes intensivos no es factible en pacientes mayores por lo que el manejo óptimo sigue siendo un reto.

EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL ("COMPREHENSIVE GERIATRIC ASSESSMENT") EN PACIENTES ANCIANOS CON LINFOMAS AGRESIVOS

Debido a que la edad cronológica de los pacientes no refleja su verdadera edad fisiológica, y ante la ausencia de marcadores o parámetros analíticos que nos proporcione esa información, es preciso realizar una evaluación geriátrica integral que evalúe de manera global las diferentes áreas que condicionan el envejecimiento: situación funcional, comorbilidad, estado nutricional, nivel cognitivo, medicación concomitante y apoyo social (15) (Tabla I).

En la práctica clínica diaria la situación funcional de un enfermo es valorada a través de escalas subjetivas (ECOG, índice de Karnofsky) que, aunque proporcionan una buena aproximación de la situación funcional real, dejan escapar ciertas limitaciones funcionales, afectando de esta manera el verdadero valor pronóstico (16).

El trabajo de Repetto y cols. demuestra la correlación estadísticamente significativa entre el estado funcional (*performance status* [PS]), el número de comorbilidades y los parámetros de la evaluación geriátrica integral pero, como era de esperar, la evaluación geriátrica integral, detectó nuevas limitaciones funcionales con respecto al PS (entre el 9,3 % y el 37,7 % de los pacientes con PS 0-1) (17).

Posteriormente, Tucci y cols. estudiaron la utilidad de la evaluación geriátrica integral y su impacto terapéutico en pacientes mayores de 65 años con linfomas agresivos (LDCGB), donde se observó que la proporción de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global fue significativamente mayor entre los pacientes que recibieron tratamiento con intención curativa cuando habían sido previamente considerados "aptos" según la evaluación geriátrica integral (18).

TABLA I.
ELEMENTOS DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

<i>Parámetros evaluados</i>	<i>Elementos de la evaluación</i>
<i>Función</i>	<i>Performance status</i>
	ADL
	IADL
<i>Comorbilidad</i>	Número de comorbilidades
	Gravedad de las comorbilidades
<i>Situación socioeconómica</i>	Condiciones de vida
	Presencia de un cuidador
<i>Situación cognitiva</i>	Mini-mental
<i>Situación emocional</i>	Escala de depresión geriátrica (GDS)
<i>Farmacología</i>	Número de fármacos
	Adecuación de los fármacos
	Riesgo de interacciones
<i>Nutrición</i>	Valoración mini-nutricional (MNA)
<i>Síndromes geriátricos</i>	Demencia
	Delirium
	Depresión
	Caídas
	Negligencia y abuso
	Fracturas espontáneas
	Osteoporosis

ADL: activities of daily living; IADL: instrumental activities of daily living; GDS: geriatric depression scale; MNA: mini-nutritional assessment.

En el mismo sentido, un estudio fase II del grupo italiano evaluó la utilidad de esta herramienta en pacientes mayores de 75 años con linfomas agresivos; los pacientes sin comorbilidad recibieron tratamiento estándar con intención curativa (R-CHOP), en tanto que se introdujeron algunas modificaciones en los casos asociados a comorbilidad; por ejemplo, la adriamicina fue omitida en caso de antecedente de cardiomiopatía, la vincristina en caso de presencia de neuropatía y la prednisona si el paciente era diabético. También el ajuste de la dosis de quimioterapia a administrar fue decidido de acuerdo con los resultados que arrojó esta evaluación (19).

Por todo lo anterior, hoy en día se considera la evaluación geriátrica integral como una herramienta más objetiva que la sola valoración clínica, en el intento de identificar a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento curativo y, por lo tanto, debería ser empleada en la práctica clínica rutinaria a la totalidad de pacientes en quienes se plantea una estrategia de tratamiento oncológico.

ESTRATEGIAS DE MANEJO DE LINFOMAS AGRESIVOS EN LOS ANCIANOS

PREFASE

La administración de una fase previa de tratamiento con prednisona y vincristina antes de iniciar dosis plenas de quimioterapia se introdujo por primera vez en los linfomas de alto grado en el ensayo NHL-B2, ensayo aleatorizado del German High Grade Non-Hodgkin's Lymphoma Study Group (20). A partir de ese estudio se cree que la prefase puede mejorar el estado funcional del paciente facilitando la administración de tratamiento posterior. Ensayos como el RICOVER-60 (21) y otros más recientes también utilizan ese esquema como fase previa al tratamiento. La prefase se asoció con una menor mortalidad relacionada con el tratamiento (< 2 % frente al 5 % sin prefase) y un menor riesgo de lisis tumoral o neutropenia febril (22).

Las pautas recomendadas incluyen el tratamiento de prednisona 1 mg/kg por vía oral durante 5 a 7 días asociado a dosis única de vincristina en pacientes ancianos con linfoma de alto grado con elevada carga tumoral.

El uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos en todos los ciclos puede disminuir el riesgo de neutropenia febril potencialmente mortal. De acuerdo con la guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), el riesgo de neutropenia febril para el grupo de pacientes de más de 65 años que reciben tratamiento con inmunquimioterapia para linfoma difuso de células grandes B es del 37 % (23).

TRATAMIENTO INICIAL: PACIENTE ROBUSTO

El tratamiento angular de primera línea para pacientes ancianos robustos con LDCGB es R-CHOP cada 3 semanas durante 6 ciclos (24). Prolongar el tratamiento hasta los 8 ciclos o administrar dosis intensas cada 14 días no mejoró los resultados de eficacia y, sin embargo, se observó aumento de la toxicidad (25). Un estudio reciente de un grupo chino reemplazó la doxorubicina 50 mg/m² por epirubicina 70 mg/m² para pacientes mayores de 60 años (26), sin observar impacto en la supervivencia. La doxorubicina se asoció con una disminución de la función cardíaca a los 3 años después

del tratamiento ($p = 0,0009$), que no se observó después del tratamiento con epirubicina ($p = 0,08$), lo que hace pensar que la epirubicina podría ser una antraciclina potencialmente más segura en pacientes mayores. Para los pacientes ancianos robustos podría considerarse el tratamiento con esquemas más intensivos en algunos subtipos como el doble o triple *hit*, como el uso del esquema DA-EPOCH-R o DA-POCH-R (27).

La estrategia de quimioterapia abreviada (3 ciclos de R-CHOP) seguido de radioterapia de consolidación (RT) puede minimizar la toxicidad acumulativa de la quimioterapia en los estadios localizados de LDCGB. A diferencia de los pacientes más jóvenes en los que a menudo se prefiere evitar la exposición a la radioterapia, en pacientes mayores puede haber un equilibrio entre mejor perfil de toxicidad y beneficio clínico, por lo que la modalidad combinada es una opción a plantear en pacientes mayores. En un estudio poblacional, los resultados de supervivencia fueron idénticos entre quimioterapia más corta (≤ 4 ciclos) con RT y R-CHOP de ciclo completo (≥ 6 ciclos), con una menor toxicidad aguda en los pacientes que recibieron quimioterapia de ciclo corto y RT (28).

Dos estudios aleatorizados recientes evalúan la administración de 4 ciclos de R-CHOP sin radioterapia para estadios I y II de LDCGB, pero, sin embargo, los pacientes con edad superior a 60 años no fueron elegibles para esta estrategia debido a un riesgo mayor de toxicidad (29). Como alternativa, el ensayo National Clinical Trials Network S1001 (30) utilizó una estrategia de tratamiento condicionada por la evaluación intermedia por tomografía por emisión de positrones (iPET o interim PET). Se analizó una población total de 132 pacientes, con una mediana de edad de 62 años y con diagnóstico de LDCGB sin enfermedad voluminosa o *bulky* (< 10 cm). Aquellos pacientes con iPET negativo (escala Deauville 1 a 3) después de 3 ciclos de RCHOP recibieron una dosis adicional de quimioterapia, mientras que aquellos con iPET positivo (escala Deauville 4 a 5) recibieron RT seguido de ibritumomab tiuxetan (un radioinmunoconjugado que une rituximab con radioisótopo itrio 90). El 89 % de los pacientes presentaron iPET negativo, con una supervivencia libre de progresión a 5 años del 87 % en la cohorte completa (la supervivencia global fue del 89 %), sin diferencias significativas para los grupos iPET-negativos e iPET-positivos. Por tanto, la utilización del iPET podría reducir la dosis de quimioterapia o la exposición a la radiación en pacientes mayores con LDCGB en estadios precoces.

QUIMIOTERAPIA ADAPTADA A PACIENTES FRÁGILES

La mayoría de los estudios sobre el tratamiento de pacientes ancianos frágiles con LDCGB tienen un diseño de un solo brazo, por lo que no existe evidencia

de calidad para el manejo de estos pacientes. En la tabla II se resume la eficacia y seguridad de algunos regímenes con dosis atenuadas de ensayos fase II: R-mini-CHOP (con dosis atenuadas de vincristina: 1 mg, doxorubicina: 25 mg/m² y ciclofosfamida: 400 mg/m²) (31); doxorubicina reemplazada por doxorubicina liposomal (32); doxorubicina reemplazada por mitoxantrona; rituximab con ciclofosfamida, vincristina y prednisona

(R-CVP) (33); R-CVP con gemcitabina (R-GCVP) (34); rituximab con gemcitabina y oxalipatino (R-GemOx) (35); obinutuzumab-mini-CHOP (36); ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona con rituximab; y bendamustina y rituximab (BR) (37). Se desconoce su efectividad comparada frente a R-CHOP, pero los datos retrospectivos en pacientes frágiles sugieren resultados similares de varios de estos tratamientos atenuados.

TABLA II
RESUMEN DE ESTUDIOS SOBRE USO DE QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR O MATIZADA EN POBLACIÓN MAYOR

<i>Referencia</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Edad</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Respuesta completa (%)</i>	<i>Supervivencia (%)</i>
Pfreundschuh et al., 2004	689	61-75	CHOP-21	60,1	40,6 (a los 5 años)
			CHOEP-21	70	
			CHOP-14	76,1	
			CHOEP-14	71,6	53,3 (a los 5 años)
Feugier et al., 2005	399	60-80	CHOP-21	63	45 (a 5 años)
			R-CHOP-21	75	58 (a 5 años)
Habermann et al., 2006	632	≥ 60	R-CHOP (n = 318)		53 (a los 3 años)
			CHOP (n = 314)		46 (a los 3 años)
Zaja et al., 2006	30	60-75 (mediana 69)	R-CHOP-21 (con doxorubicina liposómica pegilada)	59	68,5 (a los 2 años)
Rigacci et al., 2006	26	> 60	R-CHOP-14	77	79 % (a los 2 años)
Delarue R et al., 2011	602	> 60 (mediana 70)	R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21	72 vs. 75	
Peyrade F et al., 2011	150	> 80	R-mini-CHOP	65	59 % (a los 2 años)
Peyrade et al., 2017	120	83 (mediana)	Ofatumumab +mini-CHOP	56	65 % (2 años)
Merli et al., 2020	34	82 (mediana)	Obinutuzumab + mini-CHOP	42	68 % (2 años)
Musolino et al., 2011	23	77 (mediana)	DA-POCH-R	57	56 % (3 años)
Fields et al., 2014	62	77 (mediana)	R-GCVP	39	67 % (4 años)
Storti et al., 2018	45	81 (mediana)	BR	53	51 % (2 años)
Shen et al., 2018	60	75 (mediana)	R-GemOx	47	65 % (3 años)

Algunas guías clínicas como la de la SIOG (International Society of Geriatric Oncology) (38) recomiendan alternativas con eficacia curativa con esquemas como R-CNOP (rituximab, ciclofosfamida, mitoxantrona, vincristina y prednisona), R-CVP (rituximab, gemcitabina, ciclofosfamida, vincristina y prednisolona) o R-mini-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona). La sustitución de rituximab por el anticuerpo humanizado anti-CD20 de tipo II obinutuzumab no mejora los resultados de eficacia (36). BR se utiliza, a menudo, como opción paliativa, pero un estudio guiado por evaluación geriátrica en pacientes frágiles mostró una supervivencia global a 2 años del 51 % comparable al 59 % obtenido con R-mini-CHOP (37). Otros estudios con BR mostraron unos resultados con peor eficacia para las combinaciones con bendamustina, con medianas de supervivencia inferiores al año (39).

DISMINUIR EL RIESGO DE RECIDIVA: NUEVAS COMBINACIONES, CONSOLIDACIÓN O MANTENIMIENTO

Aproximadamente el 40 % de los pacientes mayores con DLBCL no responderá al tratamiento de primera línea (enfermedad refractaria primaria) o presentará una recidiva de la enfermedad después del tratamiento inicial. Hasta ahora, las combinaciones de R-CHOP con otros agentes como lenalidomida, bortezomib o ibrutinib no han mejorado los resultados de eficacia (40,41). En pacientes mayores de 60 años, la adición de ibrutinib al esquema R-CHOP resultó en una peor supervivencia libre de progresión (SLP) y global, debido a un aumento de eventos adversos graves.

La consolidación (después de lograr una respuesta a la quimioterapia) y el mantenimiento se han investigado como estrategias para disminuir el riesgo de recidiva en LDCGB, pero hasta ahora estos esfuerzos no han cambiado el estándar de tratamiento. El mantenimiento con rituximab no proporciona ningún beneficio después de R-CHOP en LDCGB (42). Ibritumomab tiuxetan se ha evaluado como consolidación después de 4 ciclos de R-CHOP en un estudio de un solo brazo para pacientes mayores de 60 años, con una SLP del 85 % a los 2 años (43). Sin embargo, este enfoque no se ha trasladado a la práctica clínica y rara vez se aplica por la preocupación sobre el riesgo de leucemia secundaria, a pesar de que la incidencia de neoplasias mieloides relacionadas con el tratamiento es baja (alrededor del 4 % durante 10 años) (44).

Otra estrategia de mantenimiento, en este caso con lenalidomida durante 2 años, se ensayó en el estudio de fase III REMARC (45), el cual mostró una mejor SLP en pacientes de 60 a 80 años que presentaron una remisión completa o parcial a R-CHOP (índice de riesgo HR = 0,77; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,54-0,93). Sin embargo, esta mejoría en SLP no se tradujo en una mejor SG (HR, 1,22; IC del 95 %, 0,86 a 1,72) y

los efectos adversos de grado 3 o 4 fueron mayores con lenalidomida que con placebo (56 % frente a 22 %).

NUEVAS ESTRATEGIAS EN LA ENFERMEDAD REFRACTARIA O RECIDIVA

Muy pocos pacientes ancianos con recidiva de la enfermedad o en situación de enfermedad refractaria primaria son candidatos para el uso de quimioterapia de rescate seguida de quimioterapia de altas dosis y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), enfoque utilizado como tratamiento curativo estándar en la segunda línea de LDCGB.

Los pacientes mayores sometidos a TAPH presentan una mayor mortalidad y un mayor riesgo de una segunda recaída, con supervivencia libre de enfermedad a largo plazo de menos del 20 % (46). Por tanto, la terapia de rescate intensiva debe ir precedida de una valoración exhaustiva de los riesgos, perfil del paciente y el objetivo individualizado del tratamiento.

Cuando esta opción no es posible, como en la mayoría de los casos, los regímenes de baja intensidad pueden proporcionar un beneficio como tratamiento paliativo. Los más habituales incluyen R-GemOx (rituximab, gemcitabina, oxaliplatino) y BR, con tasas de respuestas del 50-60 % y una mediana de SLP de 5 a 7 meses (47).

Recientemente, han surgido algunas opciones más eficaces. En un ensayo aleatorizado de fase II, BR en combinación con el anticuerpo conjugado contra CD79b polatuzumab vedotin (1,8 mg/kg por vía intravenosa el día 2 de cada ciclo de 21 días) mostró una tasa global de respuesta más elevada (45 % vs. 18 %), una tasa de respuestas completas más alta (40 % frente a 18 %), SLP más prolongada (9,5 vs. 3,7 meses) y SG (12 vs. 5 meses) frente a BR en pacientes con LDCGB en recidiva no candidatos a TAPH, con una mediana de edad de 69 años (48). La mitad de estos pacientes había recibido tres o más líneas de tratamiento previo. La toxicidad fue ligeramente superior a expensas de un leve aumento de citopenias. El uso de polatuzumab vedotin como monoterapia (2,4 mg/kg cada 3 semanas) o en combinación con rituximab, también mostró actividad en un estudio de fase I, con un RR del 56 % y una mediana de SLP de 5 meses (49). La neuropatía es un efecto adverso de polatuzumab vedotin, pero por lo general se presenta en grado 1 o 2 y mejora al interrumpirse el tratamiento. La segunda novedad en los últimos años es la combinación del anticuerpo monoclonal anti-CD19, tafasitamab, con lenalidomida. Aunque ambos medicamentos tienen una eficacia modesta como monoterapia, en un ensayo fase II de 81 pacientes con una mediana de edad de 72 (rango, 62-76), la combinación produjo una tasa global de respuestas del 60 %, tasa de respuestas completas de 43 % y una mediana de SLP de 12 meses (mediana de SG no alcanzada) (50). La toxicidad fue limitada: neutropenia febril en el

12 %, neumonía en el 6 % y embolia pulmonar en el 4 %. El 93 % de los pacientes que alcanzaron RC permanecieron en remisión a los 18 meses. Las remisiones prolongadas (> 5 años) también fueron observadas en aproximadamente el 23 % de los pacientes mayores con LDCGB en recaída que recibieron tratamiento con lenalidomida y rituximab en un ensayo fase II, aunque, en este caso, la tasa de respuesta global fue solo del 35 % (51). Otros agentes en monoterapia como selinexor, lenalidomida o los inhibidores de BCR se han ofrecido como líneas de tratamiento posteriores, pero su eficacia es limitada y la relación riesgo/beneficio debería ser evaluada cuidadosamente. La terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T) han modificado el tratamiento del linfoma en recidiva. En la actualidad hay dos productos aprobados para el tratamiento del LDCGB recidivante o refractario después de al menos dos líneas de tratamiento: axicabtagene ciloleucel y tisagenlecleucel. Las infusiones de células T con CAR proporcionaron altas tasas de respuesta (60-80 %) así como respuestas duraderas (> 18 meses) y remisiones completas en un tercio de todos los pacientes (52,53). Los datos sobre pacientes de 65 a 76 años incluidos en el estudio de registro ZUMA-1 de axicabtagene ciloleucel mostraron una expansión *in vivo* de las células CAR-T comparable a la de los pacientes más jóvenes, con una tasa global de respuesta más alta en este grupo de edad (92 % frente a 61 %) y remisión completa (75 % frente a 53 %). La mortalidad relacionada con el tratamiento (4 %), síndrome de liberación de citocinas de grado ≥ 3 (7 %), las infecciones y las citopenias fueron similares en ambos grupos de edad, pero los pacientes mayores experimentaron más neurotoxicidad de grado ≥ 3 (44 % y 28 %, respectivamente) (54). A falta de datos con un mayor seguimiento y número de pacientes, la terapia celular podría ser un tratamiento que también podría extenderse en un futuro a pacientes que no hubieran sido elegibles en los ensayos pivotaes. En una serie de casos de una institución terciaria, se evaluó a pacientes ancianos que recibían terapia comercial de células CAR-T utilizando una evaluación geriátrica multidimensional (55). Los resultados y las toxicidades no fueron muy diferentes respecto a los pacientes más jóvenes, pero la supervivencia fue mejor que para pacientes ancianos que no fueron tratados con células CAR-T. La necesidad de administración en centros especializados, la quimioterapia linfoblástica que puede producir citopenias prolongadas, los intervalos de tiempo sin tratamiento mientras se lleva a cabo la producción de células CAR-T y la neurotoxicidad podrían ser los mayores retos de esta terapia, junto a su elevado coste.

ALTERNATIVAS A LA QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

A pesar de la menor toxicidad de los regímenes atenuados, muchos pacientes mayores de 80 años no son

candidatos para recibir quimioterapia citotóxica. Actualmente, a estos pacientes se les ofrece tratamiento de soporte o monoterapia con rituximab. El rituximab está asociado con una SG más prolongada que si no se recibe tratamiento y puede producir, aunque de forma anecdótica, remisiones duraderas en combinación con RT en pacientes con enfermedad localizada. En la actualidad se investigan varios enfoques sin quimioterapia que pueden ser una oportunidad para pacientes ancianos que no pueden recibir quimioterapia citotóxica. Las combinaciones de agentes específicos o la inmunoterapia sola parecen ser las más prometedoras. Un estudio del MD Anderson combinó rituximab, lenalidomida e ibrutinib (RLI) en 60 pacientes (28 % de edad ≥ 70 años) con un diagnóstico reciente de LDCBB no centro germinal (56). El esquema de tratamiento incluyó 2 meses de RLI seguido de una combinación con RLI y CHOP o EPOCH. Después del tratamiento de inducción con RLI, el 86 % de los pacientes presentó respuesta, con un 36 % en remisión completa, lo que hace pensar en la posibilidad de que esta combinación pueda proporcionar un efecto no citotóxico para el LDCGB no centro germinal. Otro ensayo de fase II evaluó 24 pacientes frágiles (por evaluación geriátrica integral simplificada) tratados con rituximab y lenalidomida en primera línea (20 mg al día durante 21 días, cada 28 días) durante 6 meses, seguido de lenalidomida 10 mg al día hasta un total de 12 meses (57). La tasa de respuesta global fue del 50 %, incluido un 17 % de RC, aunque se observaron 4 muertes relacionadas con el tratamiento. Otro estudio fase I/II (NCT03677154) centra su atención específicamente en pacientes con LDCGB recién diagnosticado mayores de 80 años o mayores de 60 años con impedimentos funcionales o comorbilidades que no permite un tratamiento con R-CHOP. Los pacientes recibieron mosunetuzumab como agente único, un anticuerpo bispecífico que activa simultáneamente CD20 en células B malignas y CD3 en las células T citotóxicas para efectuar un ataque inmunológico celular contra el LDCGB (58). Los resultados iniciales indican que hasta el 58 % de los pacientes logran la respuesta y el 42 % logra la RC con mosunetuzumab en monoterapia. La toxicidad fue limitada y parece menor que las células CAR-T. Si se confirman los resultados de remisiones completas duraderas, el mosunetuzumab puede emerger como un importante enfoque novedoso como alternativa a la quimioterapia en LDCGB.

PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La incidencia de progresión o recaída en el SNC en linfomas agresivos es de aproximadamente 5 %. Hay varios criterios para la indicación de profilaxis del SNC, como recogen algunas recomendaciones como la de la Sociedad Europea de Oncología Médica (59). En gene-

ral, la presencia de una LDH sérica aumentada y la presentación de más de una localización extraganglionar de la enfermedad, la afectación extraganglionar testicular o de la mama, la afectación extraganglionar renal, de la glándula suprarrenal o del espacio epidural, un IPI-SNC de alto riesgo o la presencia de reordenamientos del MYC asociados con reordenamientos de BCL2 o BCL6 se consideran factores pronósticos adversos y se recomienda el estudio (*screening*) de pacientes para la detección de la afectación del SNC (con punción lumbar y examen del líquido cefalorraquídeo mediante citología y CFM) y la administración de profilaxis. La profilaxis dirigida al SNC se puede realizar mediante metotrexate intravenoso durante el tratamiento de primera línea o mediante metotrexate intratecal. La edad, la comorbilidad, la función renal alterada y la mayor toxicidad a metotrexate son limitantes para la indicación de profilaxis en los pacientes ancianos.

SEGUIMIENTO Y VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Si una estrategia de tratamiento agresivo es utilizada en esta población geriátrica, es de vital importancia el seguimiento estrecho que incluya exploración física, control analítico y tratamiento de soporte, prestando especial atención a la neurotoxicidad derivada del uso de alcaloides de la vinca (vincristina) y la disfunción cardíaca secundaria al uso de antraciclina.

La monitorización de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), ya sea por medio de ecocardiografía o por técnicas de medicina nuclear, debe ser realizada con cierta periodicidad (cada 2 o 3 ciclos de tratamiento) y según las recomendaciones actuales, un descenso del 10 % o más con respecto al valor basal (límite inferior de normalidad del 50 %) es indicación para interrumpir el tratamiento con antraciclina.

Más controvertido resulta aún el uso de biomarcadores predictores de insuficiencia cardíaca, como lo son el péptido natriurético tipo B y la troponina I, en un intento por anticiparnos a la disfunción miocárdica antes de detectar signos o síntomas propios (aparición de galope por S3 a la auscultación cardíaca, disnea, edemas, entre otros), pero dado la escasa evidencia científica disponible, es muy difícil su incorporación a la práctica clínica habitual.

CUIDADOS PALIATIVOS

Otro aspecto importante en la atención del paciente anciano con LDCGB es la adopción temprana de soporte en cuidados paliativos. El abordaje temprano de todo el equipo multidisciplinar (médicos, enfermeras, psicólogos, rehabilitadores) en estos pacientes debe ser una prioridad, de cara a una correcta planificación del

cuidado paliativo. Hay estudios que indican que hasta un tercio de los pacientes mayores con linfoma fallecen en un hospital de agudos y hasta un 37 % ingresa en la unidad de cuidados intensivos en el mes anterior a su fallecimiento (60). En ocasiones se debe a la dificultad para reconocer la fase terminal de la enfermedad o una expectativa pronóstica poco realista basada en datos de poblaciones más jóvenes. Al margen del tratamiento específico, se debe prestar especial atención a la calidad de la atención al final de la vida en los pacientes ancianos con diagnóstico de linfoma agresivo, identificando bien la etapa de la enfermedad, realizando una expectativa ajustada de las opciones de tratamiento y enfocando los objetivos del tratamiento de forma individualizada según las condiciones clínicas de cada paciente.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

José Gómez-Codina
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: jgcodina@outlook.es

BIBLIOGRAFÍA

- Jakobsen LH, Bøgsted M, Brown PN, et al. Minimal loss of lifetime for patients with diffuse large B-cell lymphoma in remission and event free 24 months after treatment: A Danish population-based study. *J Clin Oncol* 2017;35:778-84.
- Younes A, Sehn LH, Johnson P, et al. Randomized phase III trial of ibrutinib and rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone in non-germinal center B-Cell diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2019;37:1285-95.
- Di M, Keeney T, Belanger E, et al. Functional status and therapy for older patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): A population based study. *Blood* 2020;136(Suppl 1):37-8.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris JL, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues; 2017.
- Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004;103:275-82.
- Mareschal S, Lanic H, Ruminy P, et al. The proportion of activated B-cell like subtype among de novo diffuse large B-cell lymphoma increases with age. *Haematologica* 2011;96:1888-90.
- Klapper W, Kreuz M, Kohler CW, et al. Patient age at diagnosis is associated with the molecular characteristics of diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2012;119:1882-7.
- Reddy A, Zhang J, Davis NS, et al. Genetic and functional drivers of diffuse large B-cell lymphoma. *Cell* 2017;171:481-494.e415.
- Wright GW, Huang DW, Phelan JD, et al. A probabilistic classification tool for genetic subtypes of diffuse large B-cell lymphoma with therapeutic implications. *Cancer Cell* 2020;37:551-568.e514.
- Goy A, Ramchandren R, Ghosh N, et al. Ibrutinib plus lenalidomide and rituximab has promising activity in relapsed/refractory nongerminal center B-cell-like DLBCL. *Blood* 2019;134:1024-36.
- Dojcinov SD, Venkataraman G, Pittaluga S, et al. Age-related EBV-associated lymphoproliferative disorders in the Western

- population: A spectrum of reactive lymphoid hyperplasia and lymphoma. *Blood* 2011;117:4726-35.
12. Svoboda J, Bair SM, Landsburg DJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, and prednisone as frontline treatment for patients with CD30-positive B-cell lymphomas. *Haematologica* 2021;106(6):1705-13.
 13. Chen BJ, Chapuy B, Ouyang J, et al. PD-L1 expression is characteristic of a subset of aggressive B-cell lymphomas and virus-associated malignancies. *Clin Cancer Res* 2013;19:3462-73.
 14. Sha C, Barrans S, Cucco F, et al. Molecular high-grade B-cell lymphoma: Defining a poor-risk group that requires different approaches to therapy. *J Clin Oncol* 2019;37:202-12.
 15. Gómez Codina J. Linfomas B y T. *Biología, Clínica y Tratamiento*. 3.ª ed. 2012.
 16. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol* 2018;36:2326-47.
 17. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20(2):494-502.
 18. Tucci A, Ferrari S, Botelli C, et al. A comprehensive geriatric assessment is more effective than clinical judgment to identify elderly diffuse large cell lymphoma patients who benefit from aggressive therapy. *Cancer* 2009;115(19):4547-53.
 19. Tirelli U, Fratino L, Balzarotti M, et al. Comprehensive Geriatric Assessment- Adapted Chemotherapy in Elderly Patients (> 70 years) with Diffuse Large B-cell Non - Hodgkin's Lymphoma (DLBCL): Final results and long term follow-Up. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl 4):iv117.
 20. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood* 2004;104:634-41.
 21. Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP- 14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
 22. Lakshmaiah KC, Asati V, Babu KG, et al. Role of prephase treatment prior to definitive chemotherapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol* 2018;100:644-8.
 23. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline Update. *J Clin Oncol* 2015;33:3199-212.
 24. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH- 98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010;116:2040-5.
 25. Cunningham D, Hawkes EA, Jack A, et al. Rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma: A phase 3 comparison of dose intensification with 14-day versus 21-day cycles. *Lancet* 2013;381:1817-26.
 26. Xu PP, Fu D, Li JY, et al. Anthracycline dose optimisation in patients with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Haematol* 2019;6:e328-37.
 27. Bartlett NL, Wilson WH, Jung SH, et al. Dose-adjusted EPOCH-R compared with R-CHOP as frontline therapy for diffuse large B-cell lymphoma: Clinical outcomes of the phase III Intergroup Trial Alliance/CALGB 50303. *J Clin Oncol* 2019;37:1790-9.
 28. Odejide OO, Cronin AM, Davidoff AJ, et al. Limited stage diffuse large B-cell lymphoma: Comparative effectiveness of treatment strategies in a large cohort of elderly patients. *Leuk Lymphoma* 2015;56:716-24.
 29. Lamy T, Damaj G, Soubeyran P, et al. RCHOP 14 with or without radiotherapy in nonbulky limited-stage diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2018;131:174-81.
 30. Persky DO, Li H, Stephens DM, et al. Positron emission tomography-directed therapy for patients with limited-stage diffuse large B-cell lymphoma: Results of Intergroup National Clinical Trials Network Study S1001. *J Clin Oncol* 2020;38:3003-11.
 31. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunotherapy regimen (RminiCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011;12:460-8.
 32. Visani G, Ferrara F, Alesiani F, et al. R-COMP 21 for frail elderly patients with aggressive B-cell non-Hodgkin lymphoma: A pilot study. *Leuk Lymphoma* 2008;49:1081-6.
 33. Hainsworth JD, Flinn IW, Spigel DR, et al. Brief-duration rituximab/chemotherapy followed by maintenance rituximab in patients with diffuse large B-cell lymphoma who are poor candidates for R-CHOP chemotherapy: A phase II trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2010;10:44-50.
 34. Fields PA, Townsend W, Webb A, et al. De novo treatment of diffuse large B-cell lymphoma with rituximab, cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine, and prednisolone in patients with cardiac comorbidity: A United Kingdom National Cancer Research Institute trial. *J Clin Oncol* 2014;32:282-7.
 35. Shen QD, Zhu HY, Wang L, et al. Gemcitabine-oxaliplatin plus rituximab (RGemOx) as first-line treatment in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Haematol* 2018;5:e261-9.
 36. Merli F, Cavallo F, Salvi F, et al. Obinutuzumab and miniCHOP for unfit patients with diffuse large B-cell lymphoma. A phase II study by Fondazione Italiana Linfomi. *J Geriatr Oncol* 2020;11:37-40.
 37. Park SI, Grover NS, Olajide O, et al. A phase II trial of bendamustine in combination with rituximab in older patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol* 2016;175:281-9.
 38. Morrison VA, Hamlin P, Soubeyran P, et al. Approach to therapy of diffuse large B-cell lymphoma in the elderly: The International Society of Geriatric Oncology (SIOG) expert position commentary. *Ann Oncol* 2015;26:1058-68.
 39. Flinn IW, Erter J, Daniel DB, et al. Phase II study of bendamustine and ofatumumab in elderly patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma who are poor candidates for R-CHOP chemotherapy. *Oncologist* 2019;24:1035-e623.
 40. Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized phase II study of R-CHOP with or without bortezomib in previously untreated patients with non-germinal center B-cell-like diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2017;35:3538-46.
 41. Vitolo U, Witzig TE, Gascoyne RD, et al. ROBUST: First report of phase III randomized study of lenalidomide/R-CHOP (R2-CHOP) vs placebo/R-CHOP in previously untreated ABCtype diffuse large B-cell lymphoma. *Hematol Oncol* 2019;37(Suppl):36-7.
 42. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2006;24:3121-7.
 43. Stefoni V, Casadei B, Bottelli C, et al. Short course R-CHOP followed by (90)Y-Ibritumomab tiuxetan in previously untreated high-risk elderly diffuse large B-cell lymphoma patients: 7-year long-term results. *Blood Cancer J* 2016;6:e425.
 44. Di M, Ollila TA, Olszewski AJ. Exposure to ibritumomab tiuxetan and incidence of treatment-related myeloid neoplasms among older patients with B-cell lymphoma: A population-based study. *Leukemia* 2020;34:2794-7.
 45. Thieblemont C, Tilly H, Gomes da Silva M, et al. Lenalidomide maintenance compared with placebo in responding elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with first-line rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone. *J Clin Oncol* 2017;35:2473-81.

46. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (> or = 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: An analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica* 2008;93:1837-42.
47. El Gnaoui T, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007;18:1363-8.
48. Sehn LH, Herrera AF, Flowers CR, et al. Polatuzumab vedotin in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2020;38:155-65.
49. Palanca-Wessels MC, Czuczman M, Salles G, et al. Safety and activity of the anti-CD79B antibody-drug conjugate polatuzumab vedotin in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia: A phase 1 study. *Lancet Oncol* 2015;16:704-15.
50. Salles G, Duell J, González Barca E, et al. Tafasitamab plus lenalidomide in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (LMIND): A multicentre, prospective, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:978-88.
51. Zinzani PL, Pellegrini C, Argnani L, et al. Prolonged disease-free survival in elderly relapsed diffuse large B-cell lymphoma patients treated with lenalidomide plus rituximab. *Haematologica* 2016;101:e385-6.
52. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019;380:45-56.
53. Locke FL, Ghobadi A, Jacobson CA, et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): A single-arm, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:31-42.
54. Fitzgerald L, Kittai A, Nastoupil LJ, et al. Real-world outcomes of elderly patients with relapsed/refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) treated with chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl):8039a.
55. Lin RJ, Lobaugh SM, Pennisi M, et al. Impact and safety of chimeric antigen receptor T cell therapy in older, vulnerable patients with relapsed/refractory large b-cell lymphoma. *Haematologica* 2021;106(1):255-8.
56. Westin JR, Nastoupil LJ, Fayad L, et al. Smart start: Rituximab, lenalidomide, and ibrutinib alone and in combination with standard chemotherapy for patients with newly diagnosed diffuse large B-cell lymphoma: Final phase II results. *Blood* 2019;134(Suppl 1):1581a.
57. Gini G, Tani M, Tucci A, et al. Lenalidomide and rituximab (ReRi) as front line chemo-free therapy of elderly frail patients with diffuse large B-cells lymphoma. A phase II study of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Blood* 2019;134(Suppl 1):2880a.
58. Olszewski AJ, Avigdor A, Babu S, et al. Single-agent mosunetuzumab is a promising safe and efficacious chemotherapy-free regimen for elderly/unfit patients with previously untreated diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2020;136(Suppl 1):43-5.
59. Hutchings M, Ladetto M, Buske C, et al. ESMO Consensus Conference on malignant lymphoma: management of 'ultra-high-risk' patients. *Ann Oncol* 2018;29(8):1687-700. DOI: 10.1093/annonc/mdy167
60. El-Jawahri A, Nelson AM, Gray TF, et al. Palliative and end-of-life care for patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2020;38:944-53.

Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano

SANTIAGO CABEZAS-CAMARERO

Unidad de Cáncer de Cabeza y Cuello, Neuro-Oncología y Cáncer Hereditario. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los gliomas de alto grado y en particular los glioblastomas, constituyen los tumores primarios cerebrales más frecuentes en el anciano, un grupo etario en el que su incidencia va en aumento. Aunque la edad cronológica es el principal factor asociado a la supervivencia, a la hora de decidir el manejo de los pacientes ancianos con gliomas de alto grado también deben considerarse otros aspectos como la situación funcional, la reserva neurológica y el perfil molecular del tumor. Por ello, su discusión en comités multidisciplinares es fundamental para individualizar el manejo en base a la evidencia científica y las características específicas de cada caso. En los últimos años se han comunicado resultados de varios ensayos clínicos y series retrospectivas sobre el manejo de los pacientes ancianos con gliomas de alto grado que marcan la pauta a seguir en el tratamiento actual de esta enfermedad. En la presente revisión se abordarán la epidemiología, la biología molecular, los aspectos diagnósticos y el papel de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia en el manejo de los gliomas de alto grado en la población anciana.

PALABRAS CLAVE: Gliomas de alto grado. Anciano. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

Los gliomas de alto grado (GAG) constituyen el 80 % de los tumores primarios cerebrales. El glioblastoma (GB) es el más frecuentemente diagnosticado tanto en el paciente adulto como en el paciente anciano. El pico de incidencia para el diagnóstico del glioblastoma se encuentra alrededor de los 64 años y su incidencia

ABSTRACT

High-grade gliomas, and particularly glioblastomas, are the most common primary brain tumors in the elderly, an age group in which their incidence is increasing. Although chronological age is the main factor associated with survival, other aspects such as functional status, neurological reserve, and the molecular profile of the tumor must also be considered when treating elderly patients with high-grade gliomas. Therefore, multidisciplinary discussion is essential to individualize the management of these patients based on scientific evidence and the specific characteristics of each case. In recent years, the results of several clinical trials and retrospective series have shown the path to follow in the management of elderly patients with high-grade gliomas. This review will address epidemiology, molecular biology, diagnostic aspects, and the role of surgery, radiotherapy, and chemotherapy in the management of high-grade gliomas in the elderly population.

KEYWORDS: High-grade gliomas. Elderly. Surgery. Radiotherapy. Chemotherapy.

va en aumento, especialmente en el paciente anciano (≥ 65 años) (1). El manejo de los GAG en el anciano es complejo debido a que estos pacientes tienen más comorbilidades, suelen estar polimedicados, viven en condiciones sociales más precarias con menor apoyo social y familiar, y tienen una reserva funcional y cognitiva reducidas (2). Debido a estas razones, los GAG

en el anciano históricamente se han tratado de manera menos agresiva, con cirugías menos extensas o recurriendo exclusivamente a la biopsia o a la simple sospecha radiológica para su diagnóstico, y con frecuencia limitando el esfuerzo terapéutico empleando radioterapia de más corta duración sin quimioterapia, o a la inversa, y también, en muchos casos, optando únicamente por el tratamiento de soporte (2-6). No obstante, la evidencia acumulada en la última década a través de varios ensayos clínicos aleatorizados demuestra que en pacientes ancianos con GAG debe individualizarse el tipo de manejo en base a sus comorbilidades, su situación funcional y neurológica y el perfil molecular (7-11).

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN EL ANCIANO

Según el registro estadounidense CBTRUS, entre 2011 y 2015 la incidencia anual de GAG fue de 15,74/100.000 entre 20 y 64 años, y de hasta 39,77/100.000 en los ≥ 65 años, con una incidencia ligeramente superior entre los 75 y 84 años que entre 65 y 74 años y el glioblastoma fue el GAG más frecuente en todos los rangos de edad (1) (Tabla I).

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN EL ANCIANO

ESTATUS MUTACIONAL DE IDH

Entre el 5 y 10 % de los glioblastomas y aproximadamente el 80 % de los gliomas anaplásicos tienen mutaciones en los genes IDH1 o IDH2; la mutación IDH1-R132H es la que está presente en el 80 % de los casos. Esta mutación se asocia a un mejor pronóstico y predice un mayor beneficio por el tratamiento radioterápico y quimioterápico con temozolomida (TMZ) (12-14).

Aunque no se dispone de suficientes datos sobre el estatus mutacional de IDH y de su potencial valor predictivo y pronóstico en los GAG del anciano, sí parece

que la frecuencia de las mutaciones de IDH es menor que en el paciente no anciano, especialmente en los < 55 años de edad. En el estudio NORDIC que comparó RT estándar vs. TMZ o RT hipofraccionada de curso corto, se identificaron únicamente 2 casos con la mutación IDH1-R132H (la única testada) de 250 casos analizados (8). Más recientemente, en el estudio CCTG CE.6/EORTC de quimiorradioterapia de curso corto en pacientes con glioblastoma y ≥ 65 años, solo hubo 4 casos con la mutación IDH1-R132H (la única estudiada) entre 481 muestras analizadas (7).

METILACIÓN DEL PROMOTOR DE MGMT

La metilación del promotor del enzima O6-metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT) se asocia a un mejor pronóstico en los pacientes con glioblastoma y predice un mayor beneficio por el tratamiento con agentes alquilantes como la TMZ (15). Si comparamos con el estudio de Stupp y cols. (16) y tomamos como referencia el estudio CCTG CE.6/EORTC en el paciente anciano, la frecuencia de la metilación del promotor de MGMT parece similar en los pacientes ≥ 65 años con glioblastoma y en los < 65 años, con aproximadamente un 45 % de casos MGMT-metilados, y mantiene un claro valor pronóstico y predictivo positivo del beneficio por el tratamiento con TMZ (7).

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN EL ANCIANO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Si bien se ha descrito una mayor morbilidad neuroquirúrgica, en los pacientes ancianos se ha demostrado un mejor pronóstico a mayor extensión de la resección quirúrgica, siempre que no se produzcan complicaciones posoperatorias graves (17-20). Dado que estos hallazgos se basan en estudios retrospectivos, no se puede descartar un posible sesgo de selección, con pacientes

TABLA I
INCIDENCIA ANUAL POR 100.000 HABITANTES Y EN FUNCIÓN DEL RANGO EDAD DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN USA ENTRE 2011 Y 2015, AJUSTADA AL CENSO DEL AÑO 2000 SEGÚN EL REGISTRO CBTRUS

Rango de edad	20-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-84	> 84
Glioblastoma	0,46	1,25	3,55	8,05	12,99	15,13	9,07
Astrocitoma anaplásico	0,34	0,46	0,49	0,49	0,95	0,93	0,42
Oligodendroglioma anaplásico	0,08	0,17	0,20	0,20	0,16	0,12	-
Total	0,88	1,88	4,24	8,74	14,1	16,18	9,49

Modificado de Ostrom QT et al. (1). Se señala cursiva la incidencia anual en pacientes ≥ 65 años.

con mejor situación general y tumores en áreas no elo-cuentes. Por ello, se deberá seleccionar con especial cui-dado a los pacientes ancianos con GAG candidatos a re-sección amplia *versus* biopsia. Siempre que se pueda se deberá confirmar el diagnóstico histológicamente y solo en pacientes muy seleccionados, donde los riesgos de la cirugía parezcan especialmente elevados por tratarse de pacientes frágiles con una mala situación funcional, se podrá plantear el inicio de un tratamiento mediante un diagnóstico exclusivamente clínico-radiológico sin filiación histológica (Fig. 1). No obstante, cuando se plantee un tratamiento sistémico con agentes alquilantes por no ser el paciente candidato a radioterapia, es deseable conocer el estatus de metilación de MGMT y para ello será necesario disponer de una muestra histológica para el análisis (2).

RADIOTERAPIA

En el adulto < 65 años con glioblastoma, el trata-miento estándar tras la cirugía consiste en radioterapia combinada con TMZ durante 6 semanas, seguida de 4 semanas de descanso terapéutico y posteriormente 6 ciclos de TMZ adyuvante a dosis de 150-200 mg/m² días 1-5 de cada 28 días. La dosis de RT es de 60 Gy en 30 fracciones de 2 Gy cada una, que se administran sobre la tumoración/lecho quirúrgico más un margen de

seguridad (16). Sin embargo, varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que esquemas de RT hi-pofraccionada aplicando dosis de 34-40 Gy son aparen-temente no inferiores y menos tóxicos que los esquemas estándar en pacientes ancianos (2,4,7-9,11,21).

Roa y cols. (4) randomizaron a 100 pacientes con gli-oblastoma y una mediana de 71-72 años a recibir tratamien-to con RT a dosis de 60 Gy en 30 fracciones o un curso corto de RT con 40 Gy en 15 fracciones. No hubo diferen-cias en SG entre los dos grupos (6 semanas (60 Gy) *vs.* 3 semanas (40 Gy): 5,1 *vs.* 5,6 meses, $p = 0,57$).

Keime-Guibert y cols. (11), en el estudio francés ANOCEF publicado en 2007, aleatorizaron a 85 pacien-tes con astrocitoma anaplásico o glioblastoma a recibir RT (50 Gy en 28 fracciones de 1,8 Gy) más el mejor tratamiento de soporte (MTS) *versus* MTS solo. El es-tudio se detuvo tras el primer análisis intermedio ante el claro beneficio a favor del brazo de RT + MTS. Tras una mediana de seguimiento de 21 semanas, la media-na de supervivencia global en los 39 pacientes que re-cibieron RT + MTS fue de 29,1 semanas frente a las 16,9 semanas de los 42 pacientes tratados con MTS solo, con una *hazard ratio* (HR) de 0,47 (IC 95 %, 0,29-0,76; $p = 0,002$) a favor del brazo de RT + MTS. No hubo eventos adversos de grado severo en el brazo de RT + MTS y no hubo diferencias en parámetros de calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) ni en las evaluaciones cognitivas.

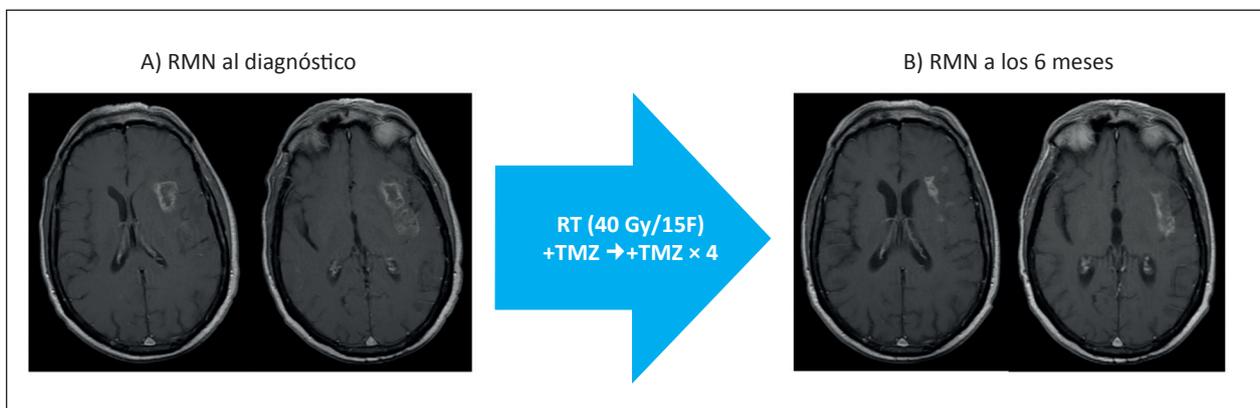


Fig. 1. Evolución de un paciente de 81 años, con KPS 60 % al diagnóstico (afasia motora, deterioro cognitivo y disestesias en miembro superior derecho), que mejoró al 80 % tras iniciar corticoides. Dada la alta sospecha de glioblastoma, y debido al riesgo quirúrgico derivado de la localización, así como a la edad y KPS, se decidió en comité multidisciplinar iniciar tratamiento sin confirmación histológica. El paciente fue tratado con TMZ (75 mg/m²/d) + RT (40 Gy en 15 fracciones de 2,66 Gy) seguidos de 4 semanas de descanso y, posteriormente, de 4 ciclos de TMZ de mantenimiento a dosis reducidas (125 mg/m² días 1-5 de cada 28 días) por edad y comorbilidades (cardiopatía isquémica). Se observó una importante mejoría radiológica en la RMN realizada a los 6 meses del diagnóstico, con progresiva mejoría cognitiva y del KPS (90 %). A. RMN al diagnóstico: gran tumoración fronto-insular izquierda con realce poscontraste y edema vasogénico asociado, que desplaza línea media, sugerente de glioblastoma. La tumoración se extendía a la corteza y sustancia blanca de ínsula izquierda, con extensión a ganglios de la base, y presentaba valores elevados de VSRr en las áreas de realce, cercanas a 4 veces el correspondiente a la sustancia blanca aparentemente normal del hemisferio contralateral. Por último, tumoración asociaba áreas de hiposeñal en T2 correspondientes a foco hemorrágicos (secuencia no mostrada). B. RMN a los 6 meses, observando importante disminución del realce fronto-insular izquierdo con reducción del efecto de masa y sin desplazamiento de la línea media. También se observaba importante disminución de la alteración de señal en T2 del parénquima que rodea a la lesión (secuencia no mostrada) (KPS: Karnofsky performance status; RT: radioterapia; TMZ: temozolomida).

El grupo de Roa y cols. publicó los resultados de un estudio de 98 pacientes frágiles (≥ 50 años y KPS = 50-70 %) y/o ancianos (≥ 65 años con KPS = 50-70 % o KPS = 80-100 %) aleatorizados a RT ultra-corta (25 Gy en 5 fracciones) y a RT corta (40 Gy en 15 fracciones), sin encontrar diferencias en SG (RT-5 fracciones vs. RT-15 fracciones: 7,9 vs. 6,4 meses, $p = 0,988$), en supervivencia libre de progresión (SLP: 4,2 vs. 4,2 meses, $p = 0,716$), ni en parámetros de QoL (22). En un análisis *post-hoc* de este mismo estudio restringido exclusivamente a los pacientes ancianos (≥ 65 años) tampoco se apreciaron diferencias en SG ni en SLP entre los dos brazos del estudio (23). Sobre este mismo ensayo clínico se llevó a cabo un estudio de coste-efectividad, que concluía que el tratamiento con RT ultracorta (25 Gy en 5 fracciones) en pacientes ancianos y/o frágiles con GB fue más coste-efectivo que el tratamiento RT corta (40 Gy en 15 fracciones) (24).

En el estudio en fase 3 NORDIC, se aleatorizó a 291 pacientes > 60 años a recibir temozolomida (150-200 mg/m² días 1-5/28 días x 6 ciclos) o RT hipofraccionada (34 Gy en 10 fracciones de 3,4 Gy) en comparación con RT estándar (60 Gy en 30 fracciones de 2 Gy). La mediana de SG fue mayor en el brazo de TMZ frente a RT estándar (8,3 vs. 6,0 meses, HR 0,70, $p = 0,01$), y no hubo diferencias entre la RT hipofraccionada frente a la RT estándar (7,5 vs. 6,0 meses, HR 0,85, $p = 0,24$), ni tampoco entre el tratamiento con TMZ o RT hipofraccionada (8,4 vs. 7,4 meses, HR 0,82, $p = 0,12$). En los pacientes > 70 años, la SG fue mayor con TMZ vs. RT estándar (HR 0,35, $p < 0,0001$) y con RT hipofraccionada vs. RT estándar (HR 0,59, $p < 0,02$). El beneficio en SG con TMZ fue mayor en tumores MGMT metilados frente a no metilados (9,7 vs. 6,8 meses, HR 0,56, $p = 0,02$). Por último, se observó una mejor puntuación en parámetros de QoL en pacientes tratados con TMZ en comparación con los brazos de RT (8).

Globalmente, los resultados de los estudios mencionados sugieren que el tratamiento con RT hipofraccionada tiene una eficacia similar y se tolera mejor que la RT estándar (2).

En la tabla II se resumen los estudios más relevantes con RT de ciclo corto en pacientes ancianos con GAG.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Tratamiento sistémico en monoterapia

Laigle-Donadey y cols. (3), en un estudio retrospectivo de 39 pacientes con GBM, una mediana de edad de 75 años (rango: 70-83) y un KPS mediano del 70 % tratados con TMZ durante 1-12 ciclos (mediana = 5), la mediana de SG alcanzó las 36 semanas y una mediana de SLP de 20 semanas.

TABLA II.
ESTUDIOS CON RADIOTERAPIA SOLA DE CICLO CORTO EN PACIENTES ANCIANOS CON GLIOMAS DE ALTO GRADO

Estudio/autor/ año	n/edad	Diseño	Objetivo primario	SG	SLP	Calidad de vida	Toxicidad
Roa (2004) (4)	n = 100/ ≥ 60 años	RT (40 Gy/15 f) vs. RT (60 Gy/30 f)	SG	40 Gy vs. 60 Gy: 5,6 vs. 5,1 m, $p = 0,57$	-	-	$>$ necesidad de GC con 60 Gy que con 40 Gy
Keime-Guibert (2007) (11)	n = 85/ ≥ 70 años	MTS +/- RT (50 Gy/30 f)	SG	RT + MTS vs. MTS: 29,1 vs. 16,9 wk, HR 0,47, $p = 0,002$	RT + MTS vs. MTS: 14,9 vs. 5,4 wk, HR 0,28, $p < 0,001$	No diferencias en CV	No toxicidad G3-4 con la RT
Guedes de Castro (2017) (23)	n = 71/ ≥ 65 años	RT (40 Gy/15 f) (n = 35) vs. RT (25 Gy/5 f) (n = 26)	SG	SG (40 Gy vs. 25 Gy): 6,2 vs. 6,8 m, $p = 0,936$	3,2 vs. 4,3 m, $p = 0,706$	No diferencias en CV	No toxicidad G3-4 en ninguno de los dos brazos

CV: calidad de vida; f: fracciones; G: grado; HR: hazard ratio; m: meses; met: metilado; MGMT: O6-metilguanina-ADN metiltransferasa; MTS: mejor tratamiento de soporte; n: número de pacientes; RT: radioterapia; SG: supervivencia libre de progresión; TMZ: temozolomida; wk: weeks (semanas).

Glantz y cols. (25) en un estudio retrospectivo de 86 pacientes > 70 años con GB, compararon la RT estándar (n = 54) frente a TMZ (n = 32) sin encontrar diferencias en SG (4,1 vs. 6 meses, p = 0,198).

En el estudio NORDIC antes mencionado, se demostró una mayor SG en el brazo de TMZ frente a RT estándar en la población total (> 60 años) y en los pacientes > 70 años, así como una mayor SG con TMZ en los tumores MGMT-metilados frente a los no-metilados (8).

En el estudio en fase 3 NOA-08, Wick y cols. (9) aleatorizaron a 373 pacientes a recibir TMZ (100 mg/m² días 1-7 cada 14 días (n = 195) o RT estándar (60 Gy en fracciones de 1,8-2,0 Gy), y demostraron

la no inferioridad en SG de TMZ (8,6 vs. 9,6 meses, HR 1,09, p = 0,033). Entre el 35 % de pacientes con tumores MGMT-metilados, se observó un beneficio mayor con TMZ frente a los no metilados (11,9 vs. 8,2 meses, HR 0,62, p = 0,014), con una mayor supervivencia libre de eventos en el brazo de TMZ frente a RT en los MGMT-metilados.

En base a estos hallazgos, el tratamiento con TMZ se empezó a considerar como una opción sólida de tratamiento en ancianos con tumores MGMT-metilados (2).

En la tabla III se ve un resumen de los estudios más relevantes con monoterapia con quimioterapia en pacientes ancianos con GAG.

TABLA III
ESTUDIOS CON MONOTERAPIA SISTÉMICA EN PACIENTES ANCIANOS CON GLIOMAS DE ALTO GRADO

Estudio/ autor/año	n/edad	Diseño	Objetivo primario	SG	SLP	Calidad de vida	Toxicidad
Laigle-Doadey (2010) (3)	n = 39/≥ 70 años	TMZ x 1-12 ciclos	SG	36 semanas	20 semanas	-	Mielotoxicidad G3-4: 18 % Toxicidad gastrointestinal G4: 2 %
NORDIC Malmström (2012) (8)	n = 342/≥ 60 años	TMZ (n = 93) vs. RT (34 Gy) (n = 98) vs. RT (60 Gy) (n = 100)	SG	Población total: TMZ vs. RT (60 Gy): 8,3 vs. 6,0 m, HR 0,70, p = 0,01 RT (34 Gy) vs. RT (60 Gy): 7,5 vs. 6,0 m, HR 0,85, p = 0,24 TMZ vs. RT (34 Gy): 8,4 vs. 7,4 m, HR 0,82, p = 0,12 > 70 años: TMZ vs. RT (60 Gy): HR 0,35, p < 0,0001 RT (34 Gy) vs. RT (60 Gy): HR 0,59, p = 0,02 MGMT-met vs. no-met: TMZ: 9,7 vs. 6,8 m, HR 0,56, p = 0,02 RT (34 Gy): HR 0,97, p = 0,81 (no diferencias)	Total (18-70): 6,9 vs. 5,0 m MGMT-metilados (18-70): 10,3 vs. 5,9 m MGMT-no metilados (18-70): 5,3 vs. 4,4, m	Mejor CV con TMZ vs. RT	Mielotoxicidad, náuseas y vómitos más frecuentes con TMZ
NOA-08 Wick (2012) (9)	n = 373/≥ 65 años	TMZ 100 mg/m ² d1-7/14d x 6 meses (n = 195) vs. RT (60 Gy) (n = 178)	SG (no inferioridad)	Población total: TMZ vs. RT: 8,6 vs. 9,6 m, HR 1,09, p = 0,33 MGMT-met vs. no-met: 11,9 vs. 8,2 m, HR 0,62, p = 0,014	SLE: TMZ vs. RT: 3,3 vs. 4,7 m, HR 1,15, p = 0,043 SLE (MGMT-met TMZ vs. RT): 8,4 vs. 4,6 m SLE (MGMT- no-met TMZ vs. RT): 3,3 vs. 4,6 m	No diferencias en CV	Toxicidad G2-4 más frecuente con TMZ vs. RT (salvo toxicidad cutánea que fue más frecuente con RT)

CV: calidad de vida; f: fracciones; G: grado; HR: hazard ratio; m: meses; met: metilado; MGMT: O6-metilguanina-ADN metiltransferasa; n: número de pacientes; RT: radioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de eventos; TMZ: temozolomida.

Tratamiento sistémico en combinación con radioterapia

El estudio EORTC-NCIC, que demostró la superioridad de la combinación de TMZ-RT (60 Gy en 30 fracciones) seguida de 6 ciclos TMZ adyuvante comparado con RT sola, mostró que el beneficio en SG del brazo de la combinación se iba perdiendo a mayor edad. Mientras que en la población global del estudio la mediana de SG fue de 14,6 meses en el brazo de la combinación frente a 12,1 meses en el de RT sola (HR 0,63, $p < 0,001$), en los pacientes > 60 años la SG fue de 10,9 meses en el brazo de RT y TMZ frente a 11,8 meses en el de RT sola (HR 0,7), con una SG a 2 años del 21,8 % para la combinación, frente al 5,7 % para la RT sola (26).

En un estudio en fase II no randomizado se incluyeron 58 pacientes con GBM ≥ 65 años para recibir RT + TMZ a las dosis estándar seguidas de hasta 12 ciclos de TMZ adyuvante. Hubo un 43 % de tumores MGMT-metilados. La mediana de SG y de SLP alcanzó los 13,7 y 9,5 meses, respectivamente. No obstante, se identificó un elevado porcentaje (25 %) de deterioro cognitivo severo atribuible al tratamiento (27).

Minniti y cols. (10), en un ensayo en fase II no aleatorizado, estudiaron en 71 pacientes ≥ 70 años el tratamiento con RT + TMZ a dosis estándar seguidas de hasta 12 ciclos de TMZ adyuvante, y se alcanzó una mediana de SG y de SLP de 12,4 y 6 meses, respectivamente, con una incidencia de eventos adversos grados 3 o 4 del 22 %.

El mismo grupo, en un análisis retrospectivo, comparó la eficacia y toxicidad de TMZ y RT a dosis estándar (60 Gy), frente a 116 pacientes con TMZ y RT de curso corto (40 Gy), sin encontrar diferencias en SG (12 vs. 12,5 meses) ni en SLP (5,6 vs. 6,7 meses), aunque sí se demostró una toxicidad neurológica significativamente mayor así como mayor necesidad de corticoides en el grupo de TMZ y RT estándar (28).

Chinot y cols. (29), en un ensayo en fase III, comparó el tratamiento con RT-TMZ y 6 ciclos de TMZ adyuvante combinados con placebo ($n = 463$) o con bevacizumab ($n = 458$) (10 mg/kg/14 d [concomitancia y adyuvancia], 15 mg/kg/21 d [mantenimiento post-Stupp hasta progresión]) y mostró que el tratamiento con bevacizumab alcanzó una mayor SLP aunque no hubo diferencias en SG. El beneficio en SLP a favor de bevacizumab se mantuvo en el subgrupo de 60-69 años, aunque no hubo diferencias en los pacientes ≥ 70 años, si bien los ≥ 70 años fueron solo un 8,5 % en el brazo de bevacizumab y un 7,3 % en el de placebo.

El estudio en fase II ARTE, aleatorizó en proporción 2:1 a 75 pacientes a recibir RT hipofraccionada (40 Gy en 15 fracciones) combinada ($n = 50$) o no ($n = 25$) con bevacizumab (10 mg/kg/14 d). La SLP fue mayor en el brazo de bevacizumab (7,6 vs. 4,8 meses, $p = 0,003$) sin observar diferencias en SG (12,1 vs. 12,2 meses,

$p = 0,77$). El estudio molecular reveló que el beneficio en SLP se limitó a los tumores del subtipo de metilación RTK1 y del subtipo de expresión génica proneural (21).

Por último, Perry y cols. (7) comunicaron, en el congreso de ASCO 2016, los resultados del estudio CCTG CE.6/EORTC llevado a cabo en 562 pacientes ≥ 65 años, aleatorizados a recibir RT hipofraccionada (40 Gy en 15 fracciones) o el mismo régimen de RT en combinación con TMZ (75 mg/m²/d) seguido de TMZ (150-200 mg/m² días 1-5 cada 28 días) durante 6 ciclos. La SG y la SLP fueron más largas en el brazo de RT-TMZ (SG: 9,3 vs. 7,6 meses, HR 0,67, $p < 0,0001$; SLP: 5,3 vs. 3,9 meses, HR 0,50, $p < 0,0001$). El beneficio fue de mayor magnitud en los tumores MGMT-metilados (SG: 13,5 vs. 7,7 meses, HR 0,53, $p < 0,0001$), y no se observaron diferencias entre los dos brazos del estudio en los MGMT-no-metilados.

En la figura 1 se muestra un caso-ejemplo real sobre la utilidad de la RT hipofraccionada en combinación con temozolomida en un paciente anciano con un GAG, donde no se realizó filiación histológica debido al riesgo quirúrgico y su edad avanzada.

En la tabla IV se resumen los aspectos más relevantes de los estudios con quimiorradioterapia llevados a cabo en pacientes ancianos.

ENFERMEDAD RECURRENTE

La evidencia para el tratamiento de los GAG en fase recurrente en el paciente anciano es escasa debido a su fragilidad y estatus funcional por lo que es menos habitual que estén en buenas condiciones físicas y neurológicas para ser tratados en esta fase de la enfermedad. Extrapolando los datos conocidos de los estudios realizados en población no seleccionada por edad, el papel de la cirugía es cuestionado dado el discordante impacto en supervivencia de diferentes estudios y la elevada morbilidad posquirúrgica asociada (30-32).

Por otra parte, el tratamiento de reirradiación solo se contempla en casos muy seleccionados al no haberse demostrado un impacto en supervivencia y asociarse a una importante morbilidad neurológica (33). No obstante, en un estudio de 25 pacientes ≥ 65 años, el tratamiento de reirradiación se asoció a una SG de 6,9 meses con buena tolerancia (34).

En cuanto al tratamiento sistémico, el retratamiento con agentes alquilantes se puede contemplar en pacientes MGMT-metilados en los que haya transcurrido un largo periodo sin tratamiento (recaídas tardías).

El tratamiento con bevacizumab podría ser útil en pacientes seleccionados dada su buena tolerancia, aunque no ha demostrado impactar en la supervivencia de los pacientes.

TABLA IV
ESTUDIOS CON QUIMIORRADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN PACIENTES ANCIANOS CON GLIOMAS DE ALTO GRADO

Estudio/ autor/año	n/edad	Diseño	Objetivo primario	SG	SLP	Calidad de vida	Toxicidad
NCIC CE6/ EORTC26062 Perry (2017) (7)	n = 562/≥ 65 años	RT (40 Gy/15 f) +/- TMZ → TMZ x 6	SG	Total: RT-TMZ vs. RT: 9,3 vs. 7,6 m, HR 0,67, p < 0,001 MGMT-metilados: 13,5 vs. 7,7 m, HR 0,53, p < 0,001 MGMT-no metilados: 10,0 vs. 7,9 m, HR 0,75, p = 0,08	RT-TMZ vs. RT: 5,3 vs. 3,9, HR 0,50, p < 0,001	No diferencias	RT-TMZ vs. RT: linfopenia G3-4: 27,2 vs. 10,3 % Trombopenia G3-4: 11,1 vs. 0,4 % Neutropenia G3-4: 8,3 vs. 0,8 %
Stupp (2005) (15,16)	n = 573/ 18-70 años (n = 170 > 60 años)	RT (60 Gy/30 f) +/- TMZ → TMZ x 6	SG	Total: RT-TMZ vs. RT: 14,6 vs. 12,1 m, HR 0,63, p < 0,001 MGMT-metilados: 21,7 vs. 15,3 m, p = 0,007 > 60 años: RT-TMZ vs. RT: 10,9 vs. 11,8 m, HR 0,7, SG a 2 años (> 60 años): 21,8 vs. 5,7 %	Total (18-70): 6,9 vs. 5,0 m MGMT-met (18-70): 10,3 vs. 5,9 m MGMT-no met (18-70): 5,3 vs. 4,4, m	-	RT-TMZ → TMZ: leucopenia G3-4: 7 % Trombopenia G3-4: 12 % Neutropenia G3-4: 7 % Anemia G3-4: 1 %
Minniti (2011) (10)	n = 71/≥ 70 años	RT (40 Gy/15 f) + TMZ → TMZ x 12	SG	SG: 12,4 m SG-1 año: 58 % SG-2 años: 20 %	SLP: 6 m SLP-1 año: 20 %	-	Toxicidad G3-4: 22 % Neutropenia G3-4: 15 % Trombopenia G3-4: 15 % Fatiga G3-4: 5,6 %
Minniti (2011) (28)	n = 243/≥ 65 años	n = 127: RT (40 Gy/15 f) + TMZ → TMZ x 6-12 n = 116: RT (60 Gy/30 f) + TMZ → TMZ x 6-12	SG, SLP	RT (60 Gy/30 f): SLP 5,6 m RT (40 Gy/15 f): SLP 5,6 m	RT (60 Gy/30 f): SLP 5,6 m RT (40 Gy/15 f): SLP 5,6 m	-	Toxicidad cognitiva G2-3: más frecuente en 60 Gy vs. 40 Gy (40 % vs. 14 %) No diferencias en mielotoxicidad Empeoramiento de KPS en 60 Gy vs. 40 Gy a 1 m y 3 m posRT (p = 0,001 y p = 0,005)
Brandes (2009) (27)	n = 58/≥ 65 años	RT (60 Gy/30 f) + TMZ → TMZ x 12	SG, SLP	13,7 m	9,5 m	-	Deterioro cognitivo G3-4: 25 % Mielotoxicidad G3-4: concomitancia (10 %), adyuvancia (10 %)
AVAglio Chinot (2014) (29)	n = 921/≥ 18 años (n = 296 ≥ 60 años; n = 73 ≥ 70 años)	Beva/Pbo + RT (60 Gy) - TMZ → TMZ + Beva/Pbo x 6 m → Beva/Pbo hasta progresión	SG, SLP	Beva vs. Pbo: No diferencias en mediana SG (HR 0,88, p = 0,10) SG-1 año: 72,4 % vs. 66,3 % (p = 0,049) SG-2 años: 33,9 % vs. 30,1 % (p = 0,24)	Beva vs. Pbo (total): 10,6 vs. 6,2 m, HR 0,64, p < 0,001 Beva vs. Pbo (60- 69 años): HR 0,59 Beva vs. Pbo (> 70 años): HR 0,78	CV se mantuvo más tiempo con Beva vs. Pbo Necesidad de GC fue menor con Beva vs. Pbo	G3-4 (Beva vs. Pbo): 66,8 % vs. 51,3 %
ARTE Wirsching (2018) (21)	n = 75/≥ 65 años	RT (40 Gy/15 f) +/- Beva	SG	RT + Beva vs. RT: 12,1 vs. 12,2 m, p = 0,77	RT + Beva vs. RT: 7,6 vs. 4,8 m, p = 0,003 > SLP con Beva en subtipos RTK1 (HR 0,25, p = 0,014) y proneural (HR 0,29, p = 0,025)	Tiempo libre de deterioro en CV fue mayor con Beva (5,7 vs. 2,8 m, p < 0,001),	> % ETE con riesgo para la vida en brazo de Beva (16 % vs. 8 %)

Beva: bevacizumab; CV: calidad de vida; ETE: eventos tromboembólicos; f: fracciones; G: grado; GC: glucocorticoides; HR: hazard ratio; m: meses; met: metilado; MGMT: O6-metilguanina-ADN metiltransferasa; n: número de pacientes; Pbo: placebo; RT: radioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; TMZ: temozolomida.

Por último, por el momento no existe apenas evidencia de la utilidad de otras modalidades terapéuticas como la inmunoterapia o los *tumour treating fields* (TTF) en pacientes ancianos con gliomas de alto grado, aunque no parecen opciones a contemplar en este grupo etario dada la no demostrada eficacia de la primera en esta entidad, y la incomodidad, controvertida eficacia y elevado coste del segundo en pacientes con GB no seleccionados por edad (2,35). Son necesarios más estudios en población anciana para comparar el papel del tratamiento oncológico activo en sus diferentes modalidades (cirugía, radioterapia, quimioterapia) frente al mejor tratamiento de soporte (2).

CONCLUSIONES

Los gliomas de alto grado en el anciano suponen un reto terapéutico e incluso, en ocasiones, diagnóstico. Las frecuentes comorbilidades y la reducida reserva funcional obligan a plantear tratamientos menos agresivos y en algunos casos unimodales con el fin de aumentar la supervivencia minimizando los efectos adversos a corto y medio plazo. El rango de edad y el estatus funcional, así como el perfil molecular deben tenerse en cuenta a la hora de decidir el manejo de estos pacientes.

Conflicto de intereses: el autor declara que no existe ningún conflicto de interés relacionado con la publicación de este artículo.

CORRESPONDENCIA:

Santiago Cabezas-Camarero
Unidad de Cáncer de Cabeza y Cuello, Neuro-Oncología y
Cáncer Hereditario
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: santiago.cabezas@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol* 2018;20:iv1-86.
- Ironside SA, Sahgal A, Detsky J, Das S, Perry JR. Update on the management of elderly patients with glioblastoma: A narrative review. *Ann Palliat Med* 2021;10(1):899-908.
- Laigle-Donadey F, Figarella-Branger D, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Honorat J, et al. Up-front temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2010;99(1):89-94.
- Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1583-8.
- Jordan JT, Gerstner ER, Batchelor TT, Cahill DP, Plotkin SR. Glioblastoma care in the elderly. *Cancer* 2016;122(2):189-97.

- Mason M, Laperriere N, Wick W, Reardon DA, Malmstrom A, Hovey E, et al. Glioblastoma in the elderly: Making sense of the evidence. *Neuro-Oncology Pract* 2016;3(2):77-86.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menden J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027-37.
- Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707-15.
- 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.
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527-35.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481-98.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Eckert PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372(26):2499-508.
- van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):813-23.
- Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;52:987-96.
- Chibbaro S, Di Rocco F, Makiese O, Mirone G, Marsella M, Lukaszewicz AC, et al. Neurosurgery and elderly: analysis through the years. *Neurosurg Rev* 2010;34(2):229-34.
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wein)* 2003;145(1):5-10.
- Karsy M, Yoon N, Boettcher L, Jensen R, Shah L, MacDonald J, et al. Surgical treatment of glioblastoma in the elderly: the impact of complications. *J Neurooncol* 2018;138(1):123-32.
- Heiland DH, Haaker G, Watzlawick R, Delev D, Masalha W, Franco P, et al. One decade of glioblastoma multiforme surgery in 342 elderly patients: what have we learned? *J Neurooncol* 2018;140(2):385-91.
- Wirsching HG, Tabatabai G, Roelcke U, Hottinger AF, Jörger F, Schmid A, et al. Bevacizumab plus hypofractionated radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with glioblastoma: The randomized, open-label, phase II ARTE trial. *Ann Oncol* 2018;29(6):1423-30.
- Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4145-50.
- Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, Ghosh S, Kepka L, Kumar N, et al. Survival Outcomes With Short-Course Radiation Therapy in Elderly Patients With Glioblastoma: Data From a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(4):931-8.

24. Ghosh S, Baker S, de Castro DG, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, et al. Improved cost-effectiveness of short-course radiotherapy in elderly and/or frail patients with glioblastoma. *Radiother Oncol* 2018;127(1):114-20.
25. Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, Litofsky NS, Recht LD. Temozolomide as an alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;97(9):2262-6.
26. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009;10(5):459-66.
27. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Benevento F, Scopece L, Mazzocchi V, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: Correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer* 2009;115(15):3512-8.
28. Minniti G, Scaringi C, Lanzetta G, Terrenato I, Esposito V, Arcella A, et al. Standard (60 Gy) or short-course (40 Gy) irradiation plus concomitant and adjuvant temozolomide for elderly patients with glioblastoma: A propensity-matched analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91(1):109-15.
29. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy-Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med* 2014;370(8):709-22.
30. Fariña Núñez MT, Franco P, Cipriani D, Neidert N, Behringer SP, Mader I, et al. Resection of recurrent glioblastoma multiforme in elderly patients: a pseudo-randomized analysis revealed clinical benefit. *J Neurooncol* 2020;146(2):381-7.
31. Tully PA, Gogos AJ, Love C, Liew D, Drummond KJ, Morokoff AP. Reoperation for Recurrent Glioblastoma and Its Association With Survival Benefit. *Neurosurgery* 2016;79(5):678-89.
32. Brandes AA, Bartolotti M, Franceschi E. Second surgery for recurrent glioblastoma: advantages and pitfalls. *Expert Rev Anti-cancer Ther* 2013;13(5):583-7.
33. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, Koh WY, Vellayappan B. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. *J Neurooncol* 2019;142(1):79-90.
34. Straube C, Antoni S, Gempt J, Zimmer C, Meyer B, Schlegel J, et al. Re-irradiation in elderly patients with glioblastoma: a single institution experience. *J Neurooncol* 2019;142(2):327-35.
35. Tan AC, Ashley DM, López GY, Malinzak M, Friedman HS, Khasraw M. Management of glioblastoma: State of the art and future directions. *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):299-312.