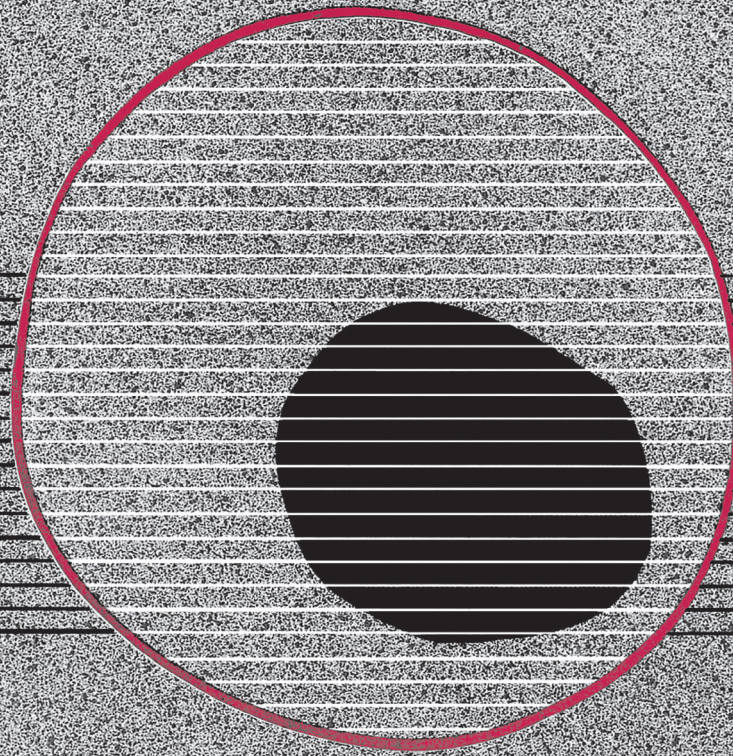


revisiones en

CANCER

ONCOLOGÍA GERIÁTRICA I

VOL. 28, NÚM. 1, 2014



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 28

NÚM. 1

Epidemiología y prevención del cáncer en el anciano E. Espinosa, B. Castelo, J. Feliu	1
Cirugía oncológica en el paciente anciano. Alerta tsunami A. Gómez Portilla, M. Larrañaga, A. Etxart, C. Gómez Martínez de Lecea, C. Martínez de Lecea	7
Radioterapia en el paciente anciano M. Gaztañaga, M.G. Vázquez, A. Doval, S. Córdoba, J.A. Corona, F. Puebla, P. Alcántara, M. de las Heras	18
Manejo quimioterápico en el paciente geriátrico E. Fonseca, R. Lozano, I. Matos	27
Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano O.M. Niño Gómez, J. Gómez Codina, C. Salvador Coloma	33
Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano P. Pérez Segura	41

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 28

No. 1

Cancer epidemiology and prevention in the elderly E. Espinosa, B. Castelo, J. Feliu	1
Cancer surgery in the elderly patient. Tsunami alarm A. Gómez Portilla, M. Larrañaga, A. Etxart, C. Gómez Martínez de Lecea, C. Martínez de Lecea	7
Radiotherapy in the elderly M. Gaztañaga, M.G. Vázquez, A. Doval, S. Córdoba, J.A. Corona, F. Puebla, P. Alcántara, M. de las Heras	18
Chemotherapy management in elderly patients E. Fonseca, R. Lozano, I. Matos	27
Treatment of aggressive lymphomas in elderly patients O.M. Niño Gómez, J. Gómez Codina, C. Salvador Coloma	33
Therapeutic options in high grade glioma in the elderly P. Pérez Segura	41

Epidemiología y prevención del cáncer en el anciano

E. ESPINOSA, B. CASTELO, J. FELIU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

No hay jóvenes y viejos; sólo hay jóvenes y enfermos.

P. Laín Entralgo

RESUMEN

El riesgo de cáncer se eleva con la edad, de manera que los ancianos suponen buena parte de la población diagnosticada de cáncer. En los países desarrollados, la población envejece con buena salud general, de modo que la prevención de enfermedades como el cáncer puede suponer una importante mejora en la calidad de vida. En los ancianos tienen vigencia las mismas recomendaciones de prevención primaria que se aplican a la población general. En el caso de la prevención secundaria, las recomendaciones difieren según el tipo de tumor: son más claras en el caso del cáncer de mama o el de cérvix, mientras que sigue habiendo debate respecto a la detección precoz de tumores de próstata, colon y pulmón entre los ancianos.

PALABRAS CLAVE: Anciano. Cáncer. Prevención primaria. Diagnóstico precoz. Mamografía. Colonoscopia. Antígeno prostático específico (PSA).

ABSTRACT

The risk of cancer increases with age, so elderly people account for a significant proportion of patients with cancer. Aging in good health is a hallmark of developed countries, which makes of the prevention of cancer a priority to improve quality of life. Recommendations for the primary prevention of cancer in the general population can be applied to the elderly. Recommendations for secondary prevention differ according to tumour type: They are generally accepted for breast or cervical cancer, whereas controversy exists in the case of prostate, colorectal and lung cancer.

KEY WORDS: *Elderly. Cancer. Primary prevention. Early diagnosis. Mammography. Colonoscopy. Prostate specific antigen (PSA).*

INTRODUCCIÓN

La importancia del cáncer entre los ancianos reside en dos hechos fundamentales: el número de ancianos crece constantemente en los países desarrollados y la incidencia del cáncer aumenta con la edad.

Para comenzar, puede ser interesante definir a la población anciana, si bien esta definición no es sencilla. Sin contar con el hecho de que, a medida que cumplimos años, empujamos inconscientemente hacia delante el umbral de la tercera edad, lo cierto es que la mejoría progresiva del estado de salud de la población general permite a muchas personas alcanzar edades elevadas en muy buenas condiciones físicas. En consecuencia, no sólo vivimos más tiempo, sino que lo hacemos con bue-

na salud, y ello ha llevado a considerar que el tratamiento y la prevención de distintas enfermedades no dependen de la edad física, sino de la llamada edad biológica. Si bien algunos trabajos siguen situando la entrada en la vejez en los 65 años, se trata de un límite que ha ido perdiendo vigencia.

En el tema que nos ocupa, las medidas encaminadas a prevenir la aparición de un tumor tienen importancia no en virtud de la edad física de una persona, sino de su expectativa vital. En 1960, la esperanza de vida en España era de 69 años y, en 2000, de 79 años. Esta tendencia sigue en aumento: una persona nacida en 2012 tiene una esperanza de vida de 82 años (79 si es varón y 85 si es mujer). Algunos datos más: una persona que hoy tenga 70 años puede alcanzar los 84 si es varón y los 88 si es

mujer; los respectivos datos para una persona que hoy tenga 80 años serían 88 y 90 años (1). Resumiendo, hay mucha vida después de los 65 años y cualquier medida que reduzca el riesgo de padecer cáncer probablemente beneficiará a muchas personas.

EPIDEMIOLOGÍA

INCIDENCIA DEL CÁNCER EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Comenzábamos indicando que la incidencia del cáncer aumenta con la edad. En los países industrializados, la probabilidad de desarrollar un tumor durante la vida supera el 40 %, pero este riesgo no se distribuye uniformemente a lo largo del tiempo. Hasta los 50 años, el riesgo es inferior al 4 % y, a cada década que pasa, va elevándose progresivamente, de manera que a partir de los 70 años se acerca al 40 %. Es decir, casi una de cada dos personas con 70 años o más va a sufrir un tumor invasivo (2) (Tabla I). De aquí se deduce que las pruebas encaminadas a un diagnóstico precoz pueden tener un impacto tanto o más significativo en la tercera edad que en otros grupos de población.

Los varones tienen un riesgo de desarrollar un tumor ligeramente superior a las mujeres, 44 % frente a 38 %. Sin embargo, debido a que la mediana de edad al diagnóstico en el cáncer de mama –61 años– es inferior que en el cáncer de próstata –66 años–, las mujeres tienen un riesgo algo más elevado de sufrir un tumor antes de los 65 años, tendencia que después se invierte.

En Estados Unidos se ha realizado un análisis de incidencia del cáncer en ancianos. El límite de edad se situó en los 65 años (3). De todos los tumores registrados en este grupo de edad entre 1992 y 2005, casi el 60 % correspondían a próstata, pulmón, mama y colon, por este orden de frecuencia. A mucha distancia seguían los tumores de vejiga, páncreas, endometrio, estómago

y riñón (Fig. 1). La distribución por frecuencias es importante, puesto que los tumores habituales en la tercera edad son los mismos que en la población general e, igualmente, son aquellos para los que se han emitido guías de prevención y diagnóstico precoz. En cuanto a la edad de diagnóstico observada en este mismo estudio, un 17 % de los tumores se diagnosticaban entre los 65 y los 70 años, un 50 % entre los 70 y los 80 años y el 33 % restante a partir de los 80 años (3).

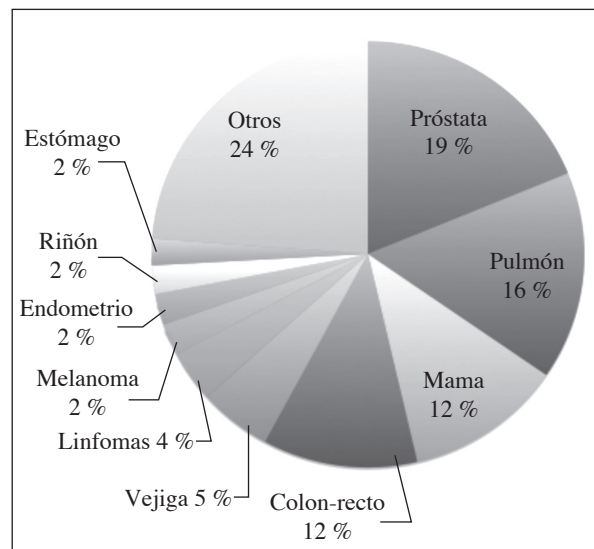


Fig. 1. Distribución porcentual de tumores en un registro de 1.176.950 personas mayores de 65 años con cáncer invasivo.

El mismo análisis del registro norteamericano arroja datos sobre la morbilidad asociada a la población onco-geriátrica. El 38 % de estos pacientes padece una hipertensión arterial, casi el 10 % un cuadro depresivo y el 5 % una artritis reumatoide (3). El dato refrenda lo que ya se conoce de la práctica clínica: los pacientes ancianos padecen una o varias enfermedades y, como conse-

TABLA I
RIESGO DE SUFRIR CÁNCER EN FUNCIÓN DE LA EDAD. DATOS EN %

		Global	< 50	50-59	60-69	≥ 70
Todos los tumores	Varón	44	3	7	15	37
	Mujer	38	5	6	10	27
Pulmón	Varón	7	< 0,5	< 1	2	7
	Mujer	6			1	5
Mama	Varón	--	--	--	--	--
	Mujer	12	2	2	3	7
Colon	Varón	5	< 0,5	1	4	5
	Mujer					
Próstata	Varón	15	< 0,5	6	11	15
	Mujer	--	--	--	--	--

cuencia, suelen estar poli-medicados. Esto no significa que la comorbilidad amenace la vida: la mayoría de las enfermedades cardiovasculares y articulares permiten realizar una actividad normal y son compatibles con una supervivencia prolongada, de manera que no afectan a posibles medidas encaminadas a la prevención del cáncer o a su diagnóstico precoz. La disquisición importa porque muchas veces se contempla a la población anciana como un grupo en el que no se deben realizar prácticas agresivas, especialmente al hablar del tratamiento de enfermedades como el cáncer. Sin embargo, la actitud cambia si hablamos de prevención. Mientras que la comorbilidad puede suponer un serio impedimento para el tratamiento de un tumor avanzado, no debe refrenar las medidas encaminadas a prevenir o detectar precozmente los tumores incipientes.

TENDENCIAS EN LOS ÚLTIMOS AÑOS

La incidencia de tumores de pulmón, colon y próstata ha disminuido progresivamente desde 2005 en la población general de Estados Unidos, pero no así la del cáncer de mama, que permanece estable. En el caso del cáncer de pulmón, la tendencia es atribuible a la disminución en el número de fumadores (2), mientras que en el del cáncer de colon parece deberse al uso de la colonoscopia, que permite extirpar lesiones precancerosas (4). En nuestro país, las campañas contra el tabaco han comenzado a funcionar mucho más tarde, con lo que aún tardará en detectarse la reducción en el número de casos de cáncer de pulmón. El caso del cáncer de próstata es un poco diferente: se detectan menos casos, pero probablemente debido a cambios en el patrón de uso del antígeno prostático específico (PSA). Estas tendencias que se observan en la población general pueden aplicarse a la población anciana.

Por otro lado, los tumores cuya incidencia está aumentando más son, por este orden, tiroides, hígado y melanoma (2). Suponen todavía un número pequeño en cuanto a casos totales, por lo que se les presta poca atención.

PREVENCIÓN PRIMARIA

La relación entre carcinogénesis y edad sugiere que los ancianos pueden beneficiarse de la prevención primaria del cáncer (5). Se estima que aproximadamente dos de cada tres muertes por cáncer están asociadas al consumo de tabaco, la dieta, la obesidad y la falta de ejercicio. Por ello, se puede considerar al cáncer como una enfermedad potencialmente prevenible, de manera que el riesgo para desarrollarlo puede reducirse tanto por acciones individuales como sociales.

Dado que la carcinogénesis es un proceso que requiere múltiples pasos y que se necesitan varios años para que una célula normal se transforme en neoplási-

ca, este periodo de tiempo permite desarrollar diversas intervenciones para evitar que se complete el proceso. Actualmente se contemplan tres estrategias diferentes: a) evitar el contacto con aquellas sustancias que pueden jugar algún papel en la carcinogénesis, como el tabaco y los carcinógenos de la dieta; b) realizar campañas para identificar a aquellas personas con predisposición genética para desarrollar un cáncer con el fin de instaurar un tratamiento preventivo (se estima que el 5-10 % de los cánceres tienen un componente hereditario); y c) emplear fármacos capaces de interrumpir o revertir el proceso de la carcinogénesis (quimioprevención).

Aunque cabe afirmar que nunca es tarde para adoptar un estilo de vida saludable, incluyendo el abandono del tabaquismo, la realización de una dieta más sana y la práctica diaria de ejercicio, esto puede ser muy difícil en los ancianos, ya que supone modificar hábitos arraigados a lo largo de toda una vida. No obstante, estos cambios en el estilo de vida no sólo inciden sobre el riesgo de desarrollar un cáncer sino que coinciden con las recomendaciones para reducir los problemas cardiovasculares. En el caso del tabaco, actualmente en nuestro país una de cada 4 muertes en varones y una de cada 40 en mujeres es atribuible a su consumo (6). A la hora de plantearse campañas de deshabituación contra el tabaco, se ha extendido la idea de que en el anciano el daño ya está hecho y que, por lo tanto, no merece la pena disuadirlos de que abandonen ese hábito. Sin embargo, los resultados obtenidos en diversas campañas antitabaco realizadas en ancianos de Estados Unidos no sólo sugieren que también son eficaces por encima de los 70 años, sino que además de su potencial efecto para evitar la carcinogénesis relacionada con el tabaco, consiguen una clara mejoría de la calidad de vida, con un aumento de la capacidad pulmonar y la resistencia al ejercicio. Por todo ello, no hay justificación para mantener una actitud permisiva frente al tabaquismo de los ancianos.

La quimioprevención, por su parte, tiene la ventaja teórica de que puede evitar la aparición del cáncer sin que suponga un gran esfuerzo personal y preservando la calidad de vida del anciano. No obstante, esta estrategia se encuentra actualmente en sus inicios y no se puede recomendar su empleo generalizado. Además, la eficacia de este planteamiento en los ancianos sería difícil de establecer, ya que la mayoría de los estudios actualmente en marcha incluyen a personas por debajo de los 70 años. Parece también razonable pensar que, cuanto más tempranamente se lleve a cabo la prevención primaria, más eficaz será para evitar la aparición del cáncer.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz o prevención secundaria implica el cribado de personas con un riesgo elevado de padecer un cáncer. Se han definido una serie de requisitos imprescindibles que deben reunir tanto la enfermedad

como las pruebas diagnósticas para que esté justificada su realización: a) la enfermedad debe ser frecuente, con una elevada morbimortalidad y un alto coste económico; b) debe conocerse su historia natural y su biología; c) debe existir un tratamiento eficaz que permita curar la enfermedad cuando se hace un diagnóstico precoz; y d) la prueba diagnóstica debe ser sencilla, barata, bien tolerada y, sobre todo, poseer una aceptable sensibilidad y especificidad para detectar la enfermedad en una fase preclínica. Además de estos requisitos, en el caso de los ancianos, conviene añadir que los métodos diagnósticos deben ser apropiados y aceptables para la edad del paciente, para así favorecer su participación.

Con el envejecimiento se dan algunos factores que, en teoría, deberían favorecer la realización del diagnóstico precoz, como una mayor prevalencia de algunos tumores (lo cual incrementa el valor predictivo positivo de la prueba) o la atrofia de tejidos como la mama (lo cual mejora la sensibilidad de la exploración). Por el contrario, otros factores jugarían en contra del diagnóstico precoz, como que los posibles beneficios derivados del mismo disminuirían al reducirse la expectativa de vida o que en la tercera edad hay mayor incidencia de tumores indolentes, como el de próstata (5).

A la hora de plantearse la realización de pruebas diagnósticas debe tenerse en cuenta que los posibles beneficios de la detección precoz deben superar sus posibles inconvenientes. Dentro de estos últimos se incluye el potencial aumento de la morbilidad sin que se produzca el deseable descenso de la mortalidad o la prolongación de la esperanza de vida (7). Por ello, es necesario considerar, junto al riesgo individual de desarrollar un cáncer, la expectativa de vida del anciano, su comorbilidad, su calidad de vida, así como sus valores y las preferencias (8). Por ejemplo, es posible que un diagnóstico precoz de cáncer de mama en una anciana con múltiples comorbilidades no mejore su supervivencia, aunque puede evitar el desarrollo de lesiones que empeoren su calidad de vida (dolor, ulceración local). Aunque la detección precoz del cáncer supone un ahorro considerable en comparación con su tratamiento en fases avanzadas, lo que desde luego tiene un valor incalculable en el anciano es el descenso en la morbimortalidad.

La dificultad estriba en que son escasos los estudios realizados en los ancianos, por lo que no existen suficientes evidencias en la literatura para recomendar el despistaje sistemático del cáncer en esta población. Con todo, diversas sociedades científicas recomiendan la realización de campañas de diagnóstico precoz en ancianos con cáncer de colon, mama, próstata y, en función del riesgo individual, el de cérvix. Así por ejemplo, el National Health Institute de Estados Unidos, inició en 1993 un programa de cribado para el cáncer de próstata, pulmón, colorrectal y ovario para personas entre 60 y 74 años. Las pruebas de cribado incluyen una radiografía de tórax anual, tacto rectal anual, sigmoidoscopia

cada tres años, exploración pélvica anual, análisis con Ca 125 y PSA y una ecografía transvaginal.

Otro elemento fundamental que debe considerarse dentro del diagnóstico precoz es la educación sanitaria. En este sentido se han desarrollado campañas educativas destinadas a informar sobre los síntomas y signos de alarma que pueden anunciar la presencia de un cáncer. Sin embargo, estas campañas divulgativas suelen destinarse a personas jóvenes, a pesar de que es por encima de los 65 años cuando la incidencia del cáncer es mayor. Los ancianos –y también los médicos– a menudo restan importancia a muchos de los síntomas que pueden aparecer en las fases iniciales de un cáncer. Es frecuente que el paciente los atribuya a otras patologías benignas, los silencie por miedo o para no preocupar a la familia. Todo ello contribuye a que el diagnóstico sea tardío y empeore el pronóstico. Sin embargo, dado que en los mayores de 65 años es donde mayor es la incidencia del cáncer, es, en teoría, donde más efecto podrían tener las campañas educativas y deberían diseñarse expresamente para este grupo de edad.

CÁNCER DE MAMA

En mujeres con un riesgo estándar de padecer este tipo de tumor se recomienda comenzar a realizar mamografías anuales a partir de los 40 años. No hay un límite superior de edad a partir del cual se deban suspender las mamografías: este límite debe evaluarse individualmente, considerando el estado general y la expectativa vital. Las mamografías para diagnóstico precoz, por tanto, deben mantenerse mientras la mujer disfrute de buena salud y sea candidata para recibir tratamiento de un eventual cáncer de mama (9).

CÁNCER DE CÉRVIX

Hasta los 65 años, se recomienda la realización de una citología vaginal y una serología de virus del papiloma humano cada 5 años o, en su defecto, una citología aislada cada 3 años (10). A partir de los 65 años se pueden interrumpir estas revisiones si se cumple que:

- Las dos últimas revisiones con citología y serología fueron normales; o bien
- Las tres últimas citologías fueron normales.

Si se detecta CIN2, las revisiones deben extenderse al menos 20 años más, incluso si se hubiera extirpado el cuello uterino.

CÁNCER DE COLON Y RECTO

No hay recomendaciones firmes sobre el uso de las pruebas de detección precoz del cáncer de colorrectal en ancianos. Algunos estudios de detección precoz han

incluido personas de hasta 75 años, pero este límite se antoja insuficiente si consideramos que el 40 % de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal superan los 75 años. Además, es más probable que el tumor se presente avanzado y requiera una cirugía de urgencia en la tercera edad (11), lo cual sugiere que las estrategias de diagnóstico precoz funcionan peor en los ancianos que en el resto de la población.

Además del límite de edad, otra limitación es que los trabajos más importantes en el campo provienen de Norteamérica o del norte de Europa, donde la incidencia es mayor que en España, de manera que no sabemos hasta qué punto sus resultados se pueden aplicar en nuestro medio. Para la población general, en estos países se practica una prueba de sangre oculta en heces o una colonoscopia cada 5 años.

En España se está realizando un trabajo que compara la prueba de sangre en heces con la colonoscopia y el límite superior de edad se fijó en los 69 años (12). Aún no se han publicado los resultados a largo plazo del trabajo.

CÁNCER DE PRÓSTATA

La detección precoz del cáncer de próstata ha generado mucho debate en los últimos años. El cribado se realiza determinando PSA, con o sin tacto rectal, y practicando una biopsia cuando el marcador se eleva. El mayor trabajo aleatorizado que se ha realizado hasta la fecha llevó a desaconsejar las pruebas de detección precoz en la población general por considerar que los casos adicionales detectados de este modo eran muy pocos y no contribuían a mejorar la supervivencia, mientras que sí podía haber un perjuicio derivado de las mismas pruebas (complicaciones de las biopsias, ansiedad, sobre-tratamiento...) (13). Sin embargo, esta recomendación ha sido duramente criticada, entre otras cosas porque se basa en un seguimiento de 11 años, que puede ser insuficiente en esta enfermedad (14).

Por tanto, a día de hoy no hay respuesta a si se debe o no medir el PSA en la población general. Muchos expertos indican que se debe discutir la opción con el paciente, explicando pros y contras. El sujeto debe comprender que la detección precoz está sujeta a resultados falsos positivos y falsos negativos. Las biopsias de próstata son dolorosas y se asocian a hematuria temporal. Por otra parte, no conocemos el beneficio derivado de tratar un tumor que se detecta por simple elevación de PSA: muchos de estos tumores cursarían de forma indolente, de modo que el tratamiento radical podría suponer un sobretratamiento, con las molestias que ello conlleva (impotencia, incontinencia). En cualquier caso, no se debe ofrecer a personas cuya expectativa de vida sea inferior a 10 años. Esto significa que se desaconseja medir el PSA por encima de los 75 años y que se debe valorar entre los 50 y los 75 años (13). Por debajo de los 50 años tiene sentido iniciar el cribado solo si hay factores de riesgo, como los antecedentes familiares.

Si el paciente desea que se mida el PSA, la determinación se repite cada dos años siempre que el valor esté por debajo de 2,5 ng/ml. Entre 2 y 4 ng/ml se debe individualizar la actitud y, por encima de 4, se recomienda enviar al paciente a un servicio de referencia para realizar pruebas adicionales (normalmente, biopsias). Una vez se detecta un tumor, la decisión más difícil es la de decidir quién necesita tratamiento.

CÁNCER DE PULMÓN

El principal estudio en este campo incluyó a fumadores o personas que habían dejado el tabaco hacía menos de 15 años y realizó tomografía computarizada (TC) helicoidal o radiografía simple de tórax durante 3 años seguidos (15). La TC redujo en un 20 % la mortalidad por cáncer de pulmón, lo cual proporciona suficiente evidencia para recomendar la prueba en personas de riesgo. El problema es que no existe suficiente infraestructura humana ni material para un programa de detección precoz de esta enfermedad. Teniendo además en cuenta que el simple hecho de no fumar reduce el riesgo de padecer la enfermedad y que el número de fumadores tiende a disminuir, se entiende que la posibilidad de realizar campañas de detección precoz del cáncer de pulmón haya despertado poco entusiasmo.

Algunos expertos recomiendan hablar de la posibilidad de realizar una TC anual en pacientes de riesgo si existen los medios necesarios. No hay una edad a partir de la cual se desaconseje esta práctica.

CONCLUSIONES

Podemos concluir afirmando que la medicina preventiva no sólo es importante en los jóvenes y adultos, sino también en los ancianos. Su objetivo en los ancianos irá dirigido a lograr una óptima calidad de vida y a mantener la funcionalidad. No existe unanimidad sobre cuándo deben suspenderse las pruebas del diagnóstico precoz y esto seguirá siendo motivo de discusión en los próximos años, pero parece razonable sugerir que deben seguir realizándose en la medida en que el anciano disfrute de buena salud y mantenga una razonable esperanza de vida. En cualquier caso, tanto en el comienzo como en el cese de las campañas de diagnóstico precoz deben considerarse las opiniones del médico, del enfermo y, a menudo, las de sus cuidadores.

CORRESPONDENCIA:

Enrique Espinosa
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: eespinosa00@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística, España [database on the Internet].
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Ricker W, Wheeler W, Parsons R, Warren JL. Use of surveillance, epidemiology, and end results-medicare data to conduct case-control studies of cancer among the US elderly. *Am J Epidemiol* 2011;174(7):860-70.
4. Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Trends in colorectal cancer incidence rates in the United States by tumor location and stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21(3):411-6.
5. Balducci L, Beghe C. Prevention of cancer in the older person. *Clin Geriatr Med* 2002;18(3):505-28.
6. Banegas Banegas JR, Diez Ganan L, Rodriguez-Artalejo F, Gonzalez Enriquez J, Graciani Perez-Regadera A, Villar Alvarez F. Smoking-attributable deaths in Spain in 1998. *Med Clin (Barc)* 2001;117(18):692-4.
7. Silverman MA, Zaidi U, Barnett S, Robles C, Khurana V, Mantten H, et al. Cancer screening in the elderly population. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14(1):89-112, ix.
8. Heflin MT, Cohen HJ. Cancer screening in the elderly. *Hosp Pract (1995)* 2001;36(3):61-9.
9. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: A framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285(21):2750-6.
10. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012;62(3):147-72.
11. Doat S, Thiebaut A, Samson S, Ricordeau P, Guillemot D, Mitry E. Elderly patients with colorectal cancer: Treatment modalities and survival in France. National data from the ThInDiT cohort study. *Eur J Cancer* 2014.
12. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanás A, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med* 2012;366(8):697-706.
13. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157(2):120-34.
14. Carlsson S, Vickers AJ, Roobol M, Eastham J, Scardino P, Lilja H, et al. Prostate cancer screening: Facts, statistics, and interpretation in response to the US Preventive Services Task Force Review. *J Clin Oncol* 2012;30(21):2581-4.
15. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.

Cirugía oncológica en el paciente anciano. Alerta tsunami

A. GÓMEZ PORTILLA^{1,2}, M. LARRAÑAGA², A. ETXART², C. GÓMEZ MARTÍNEZ DE LECEA³,
C. MARTÍNEZ DE LECEA⁴

¹Servicio de Cirugía. Hospital San José. Vitoria. ²Servicio de Cirugía. Hospital HUA Santiago Apóstol. UPV. Vitoria.
³Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona. ⁴Hospital Quirón. Vitoria

RESUMEN

La esperanza media de vida al nacimiento en España en 1900 se situaba en los 33,8 años para la población masculina y en los 35,7 para la femenina. Actualmente casi se ha triplicado llegando a los 83 años en el varón y 87 años en la mujer en el 2020. Las predicciones del crecimiento poblacional a nivel mundial y nacional auguran un shock demográfico, que en España se producirá en el 2050 cuando el número de personas mayores de 65 años alcance el 33,5 % de la población.

Es conocido que el cáncer está intrínseca y directamente relacionado con la edad, siendo patología de personas mayores, ya que más del 60 % de los cánceres aparecen en mayores de 65 años. Los ancianos constituyen el grupo más importante de la práctica oncológica médica.

El cáncer ya no es sinónimo de muerte. Globalmente el 60 % se curan o cronican. Esta mejora en el pronóstico, tiene un precio tanto por las expectativas de tratamiento como el posterior seguimiento y mantenimiento de las secuelas que puedan generarse.

El mayor y mejor conocimiento y comprensión del proceso de envejecimiento, permitirá identificar y seleccionar aquellos pacientes mayores que pueden beneficiarse de medidas de prevención y tratamiento, y lo más importante permitirá identificar aquellos pacientes que no son candidatos de tratamientos con intención curativa por tratarse de población frágil. La edad no privará de tratamientos apropiados a individuos ancianos con cáncer, especialmente aquellos que tengan una adecuada reserva funcional y expectativa de vida.

Presentamos y analizamos en este trabajo los cambios poblacionales que se avecinan, la vinculación del cáncer con la edad con sus particularidades específicas, los criterios generales de fragilidad del anciano, y las nuevas alternativas terapéuticas aplicables en pacientes oncológicos ancianos en los cánceres más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: Cirugía. Cáncer. Anciano.

ABSTRACT

The average life expectancy at birth in Spain in 1900 stood at 33.8 years for males and at 35.7 for women. Currently it has almost tripled reaching 83 years for men and 87 years for women by 2020. Prediction on the evolution of the national and global world population let anticipate a demographic shock that in Spain will occur in 2050 when the number of people older than 65 years arrives to 33.5 % of the population.

It is known that cancer is intrinsic and directly related to age, being a disease of elderly people, as at least 60 % of all cancers take place in patients older than 65 years. The old people group constitutes the most important group of patients in medical oncologic practice today.

Cancer is no longer synonymous with death in the majority of patients. Globally 60 % of cancers can be cured or chronicized. This improvement in prognosis has a price not only in the expectancy of treatment but also in the posterior follow up and post treatment adverse that can be generated.

The greater and better knowledge and understanding of the aging process will let to identify and select those old patients that can benefited from prevention measures and treatment options and what is more important will let identify those other patients that are not candidates to treatments with curative intention as they are fragile patients.

Age will not prevent fro adequate treatments in healthy elderly individuals with cancer, especially those with a long life expectancy and functional reserve.

We present in this study and analyze the projected changes on the world population, the association between cancer and age with their peculiar specificities, the general criteria of frailty in old patients and the new therapeutic alternatives to be use in elderly oncologic patients on the most frequent cancers.

KEY WORDS: Surgery. Cancer. Elderly.

PROYECCIONES POBLACIONALES

Las predicciones de Thomas Malthus en 1798 del crecimiento exponencial de la poblacional mundial se han hecho realidad. La fase transicional global del crecimiento poblacional limitado permitió que hasta el año 1800 la población mundial sólo creciera hasta los 1.000 millones de habitantes. A partir de ese momento el crecimiento poblacional ha sido exponencial hasta alcanzar los actuales 7.200 millones de habitantes, crecimiento concentrado en doscientos años y de manera especial en los últimos 20 años. Según las previsiones de Naciones Unidas, la población mundial alcanzará los 8,3 millones de habitantes en el 2030 (1).

El equilibrio estacionario, momento en que desaparece la diferencia entre natalidad y mortalidad, se estima que se produzca hacia el año 2100 con un incremento de la población entre un 70-90 % sobre la actual. El segmento poblacional de mayor crecimiento en USA es en personas mayores de 65 años (2). A final del 2030 la cifra de personas mayores de 65 años en EE. UU. se habrá casi triplicado hasta los 72 millones de personas, representando el 17 % de la población. Las proyecciones indican que en el 2030, 1 de cada 5 personas en EE. UU. será mayor de 65 años (3). A nivel mundial es de esperar que los mayores de 65 años lleguen a ser 1.970 millones en el 2050, o lo que es lo mismo un 22 % de la población mundial (1).

En un segundo tiempo se producirá un incremento proporcionalmente muy superior de la población de los muy mayores (personas > 80 años), lo que unido al descenso en la mortalidad de un 1-2 % anual en este grupo poblacional, producirá un aumento en 20 veces de personas centenarias. E incluso se estima que el 0,3-0,5 % de ellos lleguen a "supercentenarios", personas que superan los 110 años de edad (4).

La distinción en general de la población anciana entre viejos jóvenes (65 a 75 años), viejos viejos (76 a 85 años) y los más viejos de los viejos (mayores de 85 años) tiene cierta utilidad por ir asociado a una mayor prevalencia de comorbilidad y a una mayor dependencia funcional que van aumentando progresivamente con la edad, pero sin embargo dada la gran variabilidad en el deterioro funcional entre los ancianos, la edad cronológica puramente y simplemente no es útil para el tratamiento del paciente individual, por

cuanto las respuestas esperadas no pueden basarse sino en la edad biológica. En Europa esta población supone ya un cuarto de la población. El grupo que tiene un crecimiento más importante son los mayores de 85 años (5).

La esperanza de vida de pacientes de 65 años es superior a 15 años más, y además en la mayoría de las veces los pacientes se mantendrán funcionalmente independientes. La expectativa de vida de los pacientes de 75 y 85 años es mayor de 10 y 5 años respectivamente e igualmente también la mayoría de las veces se mantendrán ambos grupos de edad funcionalmente independientes durante la mayor parte de ese tiempo (2), tal y como refleja la tabla I.

TABLA I
EXPECTATIVA DE VIDA TOTAL Y DE VIDA ACTIVA
PARA DIFERENTES EDADES (6-10)

<i>Edad</i>	<i>Expectativa vida total</i>	<i>Vida activa libre de incapacidad</i>
65	17	15
75	11	7,5
85	7	3
95	3	1
100	2,5	0,9

En los próximos 10 años España perderá 2,6 millones de habitantes (5,6 % de su actual población), pasando a ser 44,1 millones en el año 2023 (11). El shock demográfico español se producirá en el 2050 cuando el número de personas mayores de 65 años de la población española represente el 33,5 % de la población frente al 16,9 % actual (12). El número de centenarios en España sigue aumentando en las últimas décadas (13). En el año 2023 un total de 23.428 personas superarán los 100 años, casi el doble que los 12.033 centenarios actuales (11).

La esperanza de vida en España se ha casi triplicado desde comienzos del siglo XX. En 1900 estaba situada en los 33,8 años para la población masculina y en los 35,7 para la femenina, y para el 2020 la esperanza media de vida llegará los 83 años en el varón y 89 años en la mujer (14), y se espera que las cifras sigan mejorando en el futuro (11), como se observa en la tabla II.

TABLA II
EXPECTATIVA DE VIDA EN ESPAÑA (5,11,14)

<i>Año nacimiento</i>	<i>Esperanza de vida en años según sexo</i>		<i>Porcentaje población según sexo</i>			
	<i>V</i>	<i>M</i>	<i>> 65 años</i>		<i>> 85 años</i>	
			<i>V</i>	<i>M</i>	<i>V</i>	<i>M</i>
1900	33,8	35,7				
1950	59,8	64,3				
2013	73,4	80,4	9	9,2	2,45	2,47
2050	84,6	91,1	15,5	19,1	4,97	5,71

La expectativa máxima de vida se calcula hallando la media de edad de los individuos pertenecientes al último percentil de la curva de supervivencia de las sucesivas cohortes examinadas, situándose entre los 100 y 130 años, constituyendo el límite superior de rango de esperanza de vida.

Sin embargo la edad máxima verificada de vida es el valor máximo alcanzado por un individuo, y el récord corresponde a la Francesa Jeanne Calment, fallecida en 1997 a los 122,5 años de edad (15,16).

El reto que produce el aumento de la población anciana está subestimado y representa un tsunami que precisa de planes de acción para el futuro bien definidos.

CÁNCER EN EL ANCIANO

LA EDAD, ¿FACTOR DE RIESGO PARA EL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO?

Es conocido que el cáncer está intrínseca y directamente relacionado con la edad, siendo una patología de personas mayores. Los ancianos representan el grupo más importante de la práctica oncológica médica. Su diagnóstico precoz y tratamiento constituye una necesidad acuciante para este grupo etario (17).

Epidemiológicamente la incidencia y la mortalidad por cáncer aumentan con la edad. Más del 60 % de los cánceres y el 80 % de las muertes por cáncer ocurren en el 12 % de la población, en los mayores de 65 años (18,19), y se estima que un 10-12 % de la población mayor de 70 años tiene una historia previa de cáncer (20). El cáncer es la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 79 años y en varones de 60 a 79 años (21,22).

Mientras que el cáncer es la segunda causa de muerte en la población general por detrás de las enfermedades cardíacas, en la población mayor de 85 años constituye la primera causa de muerte tanto en hombres como en mujeres (23). Estos datos reflejan la magnitud del problema con el que se enfrenta nuestra sociedad, y cómo este aumentará conforme aumente la edad de la población (10). A nivel mundial se espera que la incidencia de cáncer sea de 20,3 millones anuales en el 2030 (24). En EE. UU. la incidencia de cáncer aumentará en un 45 %, desde 1,6 millones anuales del 2010 hasta 2,3 millones anuales en el 2030, y lo hará principalmente en la población geriátrica (3).

Quizás esto sólo traduzca las mejores condiciones de los pacientes ancianos con cáncer, por cuanto en general se trata de pacientes con menos comorbilidades y mejor estado funcional respecto a la población general, lo que permite que alcancen edades más avanzadas y desarrollen cánceres por exposición más prolongada a los factores de carcinogénesis, y por exposición mayor a nuevos cancerígenos (25). Esta acción carcinogénica, unida a la inmunosenescencia y a los efectos hormonales postmenopausia, contribuye al desarrollo del cán-

cer en la mujer anciana. Estos datos paradójicos se han comprobado en cáncer de mama, donde se constata que afecta preferentemente a mujeres sanas, con las mejores densitometrías óseas, aquellas que se han beneficiado de un efecto estrogénico más prolongado (26).

En una serie de autopsias de 350 pacientes mayores de 95 años y 99 pacientes mayores de 100 años, Stanta y cols. (27) han demostrado que tanto los cánceres clínicos como los ocultos fueron más comunes en pacientes ancianos con mejor condición nutricional y menor comorbilidad.

Afortunadamente el cáncer ya no es sinónimo de muerte para la mayoría de los pacientes. Globalmente el 60 % se curan o cronifican. Los cánceres de mama, próstata y colorrectal son los cánceres más frecuentes en el anciano (10) y todos ellos presentan en la actualidad unos elevados índices de curación, entendiéndose por ello supervivencia a 5 años, desde alrededor del 84 % en el cáncer de mama, al 58 % en los cánceres colorrectales (28). Esta mejora pronóstica tiene un alto precio tanto de tratamiento como de posterior seguimiento y mantenimiento: test de detección precoz de aparición de segundos tumores, trastornos y/o secuelas del tratamiento recibido: radioterapia, cirugías mutilantes, alteraciones orgánicas por citostáticos (cardíacas, neurológicas, tiroideas...) o por radioterapia, incapacidad para retomar la actividad cotidiana previa.

El envejecimiento de la población va a provocar sin duda un aumento de casos de cáncer en la población senil. Este hecho, sumado a las mayores tasas de supervivencia de los pacientes afectos de cáncer, hace que nos tengamos que plantear nuevas previsiones para asegurar una sobrevida o supervivencia digna.

Actualmente no basta con plantear cómo tratar los pacientes con cáncer causándoles el menor daño posible, sino también cómo prevenir las secuelas a largo plazo (29). Los esfuerzos recientes se centran en reducir o prevenir la aparición de segundos cánceres y en las comorbilidades secundarias al tratamiento anticanceroso recibido (30,31).

Hewitt y cols. (32) han demostrado que los ancianos supervivientes a un cáncer tienen más enfermedades crónicas y limitaciones funcionales que la población anciana general, fenómeno confirmado por otros estudios más recientes (33,34), si bien no se sabe con exactitud si guarda relación directa con el cáncer, con las comorbilidades existentes del paciente o simplemente con el envejecimiento subsiguiente. Los supervivientes a un cáncer son más susceptibles de padecer enfermedades metabólicas asociadas (diabetes, cardiovasculares, dislipemias), osteoporosis, depresión, y pérdida funcional, lo que exigirá mejoras en los hábitos de vida y apoyo farmacológico.

Dejar de fumar, consumir una dieta equilibrada y realizar ejercicio regular han demostrado beneficio en la prevención de enfermedades y disfunciones, pudien-

do retrasar la aparición de la fragilidad senil hasta en 7 años (35), pero existen estudios que demuestran que los pacientes ancianos por sí mismos difícilmente cambian sus hábitos ni los mantienen, por lo que será función importante de sus cuidadores (36).

Combatir esta discriminación sanitaria constituye una de las principales prioridades en la estrategia para el mantenimiento de la salud del anciano.

COMPORTAMIENTO DE LOS CÁNCERES EN FUNCIÓN DE LA EDAD

Algunas neoplasias pueden comportarse de forma más agresiva o más indolentemente dependiendo de la edad del individuo (37,38).

Los cambios fisiológicos que se producen en el organismo son particularmente relevantes en cuanto a la biología del cáncer y de su tratamiento. Por un lado pueden interferir en el factor de crecimiento del tumor, en la capacidad de respuesta del paciente ante un tratamiento radical, en la farmacocinética de los agentes citostáticos de su tratamiento y en la toxicidad de las drogas que se usan.

El envejecimiento se asocia con la pérdida de la reserva funcional de múltiples órganos, lo que favorece el aumento de prevalencia de enfermedades crónicas y la susceptibilidad al estrés (3). La senescencia, es decir, la pérdida de la capacidad de replicación celular que acontece con la edad, paradójicamente puede favorecer en ocasiones la carcinogénesis y el crecimiento celular. Este puede ser el mecanismo por el cual neoplasias de baja proliferación, tales como los linfomas foliculares o la mielodisplasia, son más comunes en pacientes ancianos (39).

En un reciente estudio francés, la edad supuso un factor pronóstico negativo pero frecuentemente limitado al primer año tras el diagnóstico (28). La supervivencia global es generalmente menor en los ancianos, si bien se debe a la mayor probabilidad de morir por causas no relacionadas con el cáncer conforme aumenta su edad (25).

TOLERANCIA AL TRATAMIENTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD. ¿ES EL PACIENTE ANCIANO CAPAZ DE TOLERAR EL TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA?

El hecho de que exista disparidad del tratamiento según la edad es incontrovertible (40), habiéndose constatado una mayor mortalidad en los pacientes mayores de 65 años tratados en todos los cánceres estudiados. Es conocido que las pacientes octogenarias con cáncer de mama son infratratadas en muchas ocasiones, con supervivencias a 5 años de 46 % cuando no son tratadas, 51 % con tratamiento con Tamoxifen®, 82 % cuando son tratadas con mastectomía, y del 90 % con cirugía conservadora de mama más tratamiento adyuvante (41).

Esta disparidad de resultados se agudiza todavía más al observar la diferencia de mortalidad en función del volumen de casos tratados anualmente, la diferencia de mortalidad en cáncer esofágico y pancreático en pacientes mayores de 65 años fue de más de un 10 % en hospitales pequeños con casuística limitada, frente a los resultados obtenidos en centros hospitalarios de alto volumen (42).

El principal reto en el tratamiento del cáncer en el anciano radica en el tratamiento de la enfermedad con intención de curabilidad sin poner en riesgo la vida del paciente (10), ni empeorar su situación global. La edad no privará de tratamientos apropiados a individuos ancianos con cáncer, especialmente aquellos en los que tengan una adecuada expectativa de vida y reserva funcional (43).

El mayor y mejor conocimiento del proceso de envejecimiento permite identificar y seleccionar aquellos pacientes mayores que pueden beneficiarse de medidas de prevención y tratamiento y, lo más importante, permiten identificar aquellos pacientes que no son candidatos de tratamientos con intención curativa por tratarse de población frágil.

Fragilidad es sinónimo de inestabilidad. La fragilidad se asocia con alteraciones en prácticamente todos los órganos y sistemas de nuestra economía, incluyendo el sistema nervioso, endocrino, la función inmune, la composición corporal, el aparato respiratorio y el musculoesquelético (3). Es importante reconocer que la fragilidad no es sinónimo de edad y que la mayoría de los ancianos no son frágiles. Es conocido que las personas centenarias tienen ventajas genéticas que se traducen en una menor y más tardía incidencia de patologías cardiovasculares lo que les permite un envejecimiento saludable y una mayor supervivencia (43).

Se han establecido determinadas escalas pronósticas de valoración del estado geriátrico de los pacientes que nos permiten intuir el grado de dependencia funcional y la capacidad de reserva de los pacientes ante la agresión.

Los criterios de fragilidad se han basado según Balducci y Extermann (44,45), en la presencia de alguno de los siguientes criterios: edad mayor de 85 años, dependencia de 1 o más de las actividades para la vida diaria; 1 o más comorbilidades, y 1 o más síndromes geriátricos.

Las actividades de la vida diaria (ADL) son actividades básicas que implican una total autonomía para poder realizarse, e incluyen: pasear, aseo personal, ir al servicio (orinar y defecar), vestirse y comer. La dependencia en 2 o más de estas actividades diarias conlleva una mortalidad a 2 años del 30 % de los pacientes, y supone bien una ayuda domiciliar completa de un cuidador especializado, o el ingreso de la persona en centros geriátricos (46).

Las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL) son actividades básicas que implican una to-

tal autonomía para poder realizarse, e incluyen: uso de transporte, capacidad para toma de medicamentos, auto-suficiencia para proveerse de la comida, capacidad para el uso del teléfono y capacidad para uso del dinero. La dependencia en 1 o más de estas actividades diarias, se asocia con una mortalidad a 2 años del 15 % de los pacientes, e implica también una ayuda domiciliaria parcial de un cuidador especializado (47). La dependencia en alguna de las IADL puede en parte ser reversible con adecuada rehabilitación.

Además de la dependencia funcional y su implicación pronóstica se tiene constancia del aumento de comorbilidades con la edad y su asociación con la reducción de la esperanza de vida y de tolerancia a los tratamientos. Existen diversas escalas de comorbilidad: la escala geriátrica de índice acumulativa CIRS-G (48), o el índice de Charlson (49).

Dentro de las comorbilidades, dos tienen especial significado pronóstico en el paciente anciano: la depresión y la anemia. Ambas condiciones pueden ser reversibles pero pueden comprometer la tolerancia al tratamiento y la función del individuo. La prevalencia de estas dos patologías es dos veces mayor entre los mayores de 80 años (3).

La anemia tiene traducción por niveles por debajo de 12 mg/dl, por cuanto a partir de dicho nivel genera dependencia funcional, con fatiga y aumenta la toxicidad relacionada con quimioterapia.

Finalmente los síndromes geriátricos incluyen condiciones que son típicas aunque no exclusivas de la edad avanzada y se asocian con supervivencia disminuida. Se incluyen el delirio, la demencia, la depresión, la osteoporosis, la incontinencia, las caídas, la negligencia para la conducción, etc.

Basados en estas escalas pronósticas de valoración del estado geriátrico de los pacientes según su dependencia, comorbilidad y/o síndromes geriátricos asociados, encontraremos en un extremo pacientes totalmente independientes con ninguna comorbilidad y que son candidatos a cualquier tipo de tratamiento, y en el otro extremo pacientes con múltiples comorbilidades y dependencias funcionales, que no son candidatos a ningún tipo de tratamiento con independencia de su edad cronológica. La valoración de la edad fisiológica, más que la cronológica, es la importante en la toma de decisiones y el pronóstico de los pacientes mayores con cáncer (50). Si bien, como señala Balducci, existe una línea de edad cronológica a los 70 años, por lo que aconseja que a todas las personas mayores de 70 años se les haga una valoración geriátrica (3).

La prevalencia de las tres entidades juntas aumenta en los grupos de edad y son mayores en los más ancianos. Sin embargo, la asociación de una o dos de ellas con la edad no es tan consistente y relacionada, de tal forma que el porcentaje de pacientes con cáncer de mama con disfuncionalidad y síndromes geriátricos es

relativamente pequeño (0,7 % a 1,7 %) hasta la edad de 85 años, momento en que aumenta hasta el 10,2 % (51).

La pérdida funcional afecta inicialmente a las tareas más dependientes de los dominios cognitivo y afectivo, como son las actividades relacionadas con la vida social (actividades avanzadas de la vida diaria), posteriormente las actividades que permiten mantener una independencia de la comunidad –actividades independientes de la vida diaria (AIVD)–, para finalmente comprometer a las tareas básicas de autocuidado –actividades básicas para la vida diaria (ABVD). Cuando la discapacidad es muy severa, la mortalidad a los cinco años es cercana al 80 %.

En el tratamiento del paciente anciano se añade una función que contempla el bienestar de los años de vida: la expectativa de vida activa (3). Carece de valor y sentido realizar acciones diagnósticas y terapéuticas cuyo beneficio esperado se produzca en un tiempo inferior a la expectativa de vida de un individuo.

Una escala de salud cardiovascular (52), permite identificar tres tipos clínicos de riesgo de pacientes: aquellos con ninguna limitación, los pacientes con prefragilidad que son aquellos que presentan 1 o 2 limitaciones de los 5 parámetros estudiados en la escala, y los pacientes frágiles con 3 o más parámetros. Las variables de estudio se reflejan en la tabla III.

TABLA III

 PARÁMETROS DE ESCALA SALUD CARDIOVASCULAR

Pérdida de peso involuntario de ≥ 10 % en el último año o menos

Disminución de fuerza de la prensión

Agotamiento precoz

Paso lento

Dificultad en el inicio de los movimientos

La velocidad del paso se ha establecido como una útil herramienta discriminatoria pronóstica en el paciente oncológico geriátrico (53).

Finalmente el Colegio Americano de Cirujanos y la Sociedad Americana de Geriatria han creado una Guía para la evaluación preoperatoria de pacientes quirúrgicos geriátricos (54).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN PERSONAS MAYORES

El cáncer es una enfermedad ligada a la edad y aumenta su prevalencia conforme aumenta la población en su grupo de mayor edad. Las mejoras en los estudios de cribado, resultan en un diagnóstico más precoz de la enfermedad, lo que unido a la disponibilidad de mejores opciones terapéuticas, contribuyen a un mayor número de supervivientes de cáncer.

De los supervivientes por cáncer a largo plazo, 65 % son mayores de 65 años, y de ellos 22 % por cáncer de mama, 17 % por cáncer de próstata, 11 % por cáncer colorrectal y 10 % por cáncer ginecológico (30).

En la población anciana desgraciadamente hay un menor diagnóstico de enfermedades cancerosas y un mayor número de diagnósticos tardíos y/o imprecisos, ambas cosas producen un tratamiento inadecuado del cáncer en la población mayor. El origen de esta diferencia y dificultad diagnóstica estriba por una parte en la disminución de la autopercepción de enfermedad por el propio paciente anciano, y en consecuencia en un retraso en su comunicación, unido por otra parte a la atribución errónea de los profesionales de la medicina de que las alteraciones clínicas que padece el paciente son producto de la vejez y no una manifestación de enfermedad. El diagnóstico de cánceres en estadio avanzado, se asocia a menudo con un inadecuado cuidado de la salud y es en general un indicador de fatal pronóstico para casi todos los tipos de cánceres (55). Una atención sanitaria no eficiente para un grupo de población diana desemboca indefectiblemente en la marginalidad de este grupo de población. Y suele disfrazarse en la vejez en un llamado "problema social". Combatir esta discriminación sanitaria constituye una de las principales prioridades en la estrategia para el mantenimiento de la salud del anciano.

ONCOGERIATRÍA

La mayor interacción entre oncólogos y geriatras esta posibilitando el nacimiento de una nueva subespecialidad, la oncogeriatría, cuya misión principal se fundamenta en un mejor conocimiento y evaluación tanto del estado general y la reserva biológica del paciente geriátrico como de la optimización de las mejores alternativas y estrategias terapéuticas que se le pueden ofertar cuando se le diagnostica de un cáncer (53).

El diferente resultado de los pacientes tratados por cáncer en la senectud puede deberse tanto a tratamientos estándares aplicados que sobrepasan las reservas biológicas de los pacientes, como a tratamientos paliativos administrados a pacientes erróneamente etiquetados como no capaces de soportar un tratamiento convencional (56).

Es aceptado ampliamente que el tratamiento del cáncer puede ser salvador de la vida en pacientes totalmente funcionales, sin embargo puede agravar los síndromes geriátricos e incluso comprometer la vida de pacientes con reserva funcional limitada. De ahí, la importancia del conocimiento y diagnóstico de la fragilidad en la toma de decisiones del tratamiento de pacientes con cáncer (57). Hay que elegir la mejor alternativa en un paciente y un momento determinados.

En los ancianos la decisión del tratamiento se compone de factores dependientes del paciente: incapacidad, expectativa de vida y tolerancia al tratamiento, y de

factores dependientes del tumor: agresividad del tumor, riesgo inminente de manifestaciones clínicas urgentes y/o de muerte.

El armamentario del tratamiento antitumoral incluye cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia y terapias biológicas con agentes diana, y en muchas ocasiones la asociación de varias de ellas.

CIRUGÍA

Los éxitos de la cirugía geriátrica han aumentado de forma espectacular debido a una mejor preparación preoperatoria de los enfermos, los avances en anestesia-reanimación, el perfeccionamiento y una mayor experiencia en las diversas opciones y técnicas quirúrgicas. A estos factores se añaden el mayor control de las complicaciones postoperatorias, los avances en nutrición artificial y el mejor conocimiento del medio interno y de la fluidoterapia. Las mejoras anestésicas y las alternativas terapéuticas tecnológicas representan nuevas alternativas quirúrgicas a pacientes oncológicos ancianos.

Hasta hace bien poco era inimaginable que la cirugía mínimamente invasiva permitiera la cirugía de exéresis de órganos sólidos (hígado, páncreas, bazo, suprarrenales) y de procesos malignos del tubo digestivo. El desarrollo de formas de tratamiento más seguras y menos agresivas (cirugía laparoscópica avanzada, endoscopia y radiología intervencionistas, radiofrecuencia...) permitirá con más frecuencia que puedan ser utilizadas en personas incluso con reserva funcional limitada.

Aun cuando se sabe que la morbilidad y la mortalidad de las complicaciones postoperatorias aumentan con la edad (58), sin embargo los riesgos aumentan principalmente en cirugía urgente (35,59), lo que en parte traduce que los pacientes mayores se manifiestan menos clínicamente (60), o que su diagnóstico se retrasa a estadios más avanzados de la enfermedad. En general es admitido que excepto para el cáncer de próstata, la cirugía es la mejor arma de tratamiento de los cánceres sólidos (32).

Actualmente la cirugía por cáncer de mama no supone ningún riesgo aumentado en pacientes de edad (37), sin embargo la prostatectomía sí va asociada a un mayor índice de impotencia e incontinencia urinaria respecto a pacientes más jóvenes.

En cirugía abdominal, no hay diferencias significativas en cáncer de páncreas en mortalidad y morbilidad (61), si bien se ha comprobado que los mayores de 70 años sufren más complicaciones hemorrágicas y precisan más relaparotomías.

Tampoco han aparecido diferencias en función de la edad en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal respecto al índice de complicaciones, mortalidad ni en la mediana de supervivencia (62), ni siquiera en los grupos de edad de mayores de 90 años (63).

Las mejoras terapéuticas están permitiendo plantear los límites de edad para realizar estudios poblacionales de cribado y despistaje, que si bien parecen no estar definidos, puede ser apropiado no realizarlos en personas mayores de 85 años o en ancianos con una expectativa de vida total y/o activa muy limitada. En el cáncer colorrectal y en el de mama son los únicos cánceres en los que cabe aconsejar la realización de cribados con test de diagnóstico precoz por encima de los 75 años, por cuanto el diagnóstico precoz de estas dos patologías puede ser beneficioso siempre y cuando los individuos tengan una esperanza de 5 o más años.

RADIOTERAPIA

La radiación externa es muy bien tolerada por los pacientes mayores de 80 años, con al menos 90 % de los pacientes capaces de completar el plan de tratamiento (64).

La aplicación de nuevas tecnologías con radioterapia de campos fraccionados, o la braquiterapia local parece aportar nuevas ventajas en el tratamiento de los ancianos con determinado tipo de cánceres (65).

QUIMIOTERAPIA

Los cambios fisiológicos que se producen en el organismo con la edad son particularmente relevantes en cuanto al tratamiento del cáncer. La reducción de la reserva funcional en muchos órganos pueden interferir en la farmacocinética de los agentes citostáticos de su tratamiento, y en la toxicidad de las drogas que se usan (3).

El cambio farmacocinético más trascendente es la reducción de la excreción renal de los citostáticos (66).

Los agentes derivados del platino como el cisplatino, carboplatino y oxaliplatino, pueden causar nefrotoxicidad y neuropatía periférica, de forma más prevalente en pacientes ancianos.

De forma similar la cardiotoxicidad unida a antraciclina y anticuerpos monoclonales puede ser más pronunciada en pacientes de edad, que pueden tener de por sí ya comprometida la función cardiaca.

En cuanto a la toxicidad hematológica se ha comprobado un mayor riesgo de neutropenia y anemia en pacientes mayores, y una mayor dificultad de corrección cuando aparecen.

Un mayor número de pacientes ancianos está recibiendo quimioterapia, y en general ya se acepta más generalizadamente el beneficio del tratamiento quimioterápico en este grupo de población. De forma clara, los individuos mayores se benefician tanto como los jóvenes de los tratamientos quimioterápicos (67), siempre que se tomen las precauciones de hacer una selección correcta y prevención de las complicaciones comunes del tratamiento (26), y se sigan las guías de tratamiento aconsejadas por el NCCN (68). Dos tipos

de complicaciones de la quimioterapia son más comunes con la edad, la mielodisplasia y la cardiopatía crónica (68), relacionadas principalmente con el uso de antraciclina.

En general los pacientes mayores, toleran adecuadamente la quimioterapia y finalizan completamente el tratamiento planeado (69).

HORMONOTERAPIA

Si bien son conocidos y están plenamente establecidos los cambios fisiológicos que se producen en el organismo secundarios al tratamiento hormonal tanto en el tratamiento del cáncer de mama como en el cáncer de próstata, no disponemos en la actualidad de datos suficientes para afirmar un mayor o menor efecto deletéreo de estos tratamientos relacionados con la edad del paciente (30).

TERAPIAS DIANA DIRIGIDAS

Si bien en general las terapias diana son más seguras que los citostáticos, pueden ser responsables de complicaciones serias incluso letales en pacientes mayores. El cetuximab ocasiona rash cutáneo más frecuente en los mayores. El trastuzumab puede producir fallo cardiaco congestivo. El Bevacizumab puede causar hipertensión y embolismo pulmonar. La hipertensión y el fallo cardiaco congestivo son también efectos colaterales de los inhibidores de la tirosinkinasa en los mayores (68).

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO EN LOS CÁNCERES MÁS COMUNES

CÁNCER DE COLON Y RECTO

El cáncer de colon y recto es el tercer cáncer más común en los hombres y el segundo en las mujeres. A nivel mundial en el 2012 fueron diagnosticados 1,4 millones de casos, estimándose 609.000 muertes producidas por cáncer colorrectal y se espera que lleguen a 2,4 millones de casos en el 2035 (70).

En EE. UU. constituye la 2ª causa de muerte por cáncer. Los americanos tienen un riesgo de padecer un cáncer de colon y recto un 5,6 % (1 entre 18) durante su vida. Se estima que fueron diagnosticados 106.680 pacientes con cáncer de colon y 41.930 pacientes con cáncer de recto en 2006 en EE. UU., estimándose una muerte de 55.170 pacientes por cáncer colon y recto en 2006 (32).

El cáncer de colon es el segundo tumor más frecuente en la tercera edad y causa 15.600 fallecimientos anuales en España, siendo el responsable del 14 % y 15 % de las muertes por cáncer, en hombres y mujeres, en España en el 2012 (71).

El cáncer de colon y recto es edad específico con una incidencia y mortalidad que aumenta con la edad. La incidencia es de 18 % antes de los 45 años, llega al 30 % en pacientes entre 45 y 49 años. Su incidencia aumenta a partir de los 65 años. El 50 % de los casos se producen en mayores de 70 años. Es una enfermedad común entre octogenarios y representan más del 50 % de los cánceres en los nonagenarios (72).

La supervivencia ha aumentado en los 35 años últimos pasando de 49 % a los 5 años en 1970-73 hasta 66,1 % a los 5 años en 1996-2002, habiéndose atribuido a mejoras diagnósticas con diagnósticos más precoces y mejoras terapéuticas.

La carcinogénesis colorrectal es un proceso largo en el tiempo, que lleva entre 15 a 20 años. La mayoría crece a partir de un pólipo adenomatoso (73).

El cáncer de colon y recto puede ser prevenido mediante colonoscopias y extirpación de pólipos premalignos. La colonoscopia completa cada 10 años parece ser la prueba más eficaz (39).

Se han puesto de manifiesto diferencias en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon por la edad.

El tratamiento de elección del cáncer localizado es la resección quirúrgica (74). En la década de los 90, varios trabajos randomizados pusieron de manifiesto los beneficios de la quimioterapia adyuvante en estadios III de cáncer de colon, aumentando a partir de entonces las indicaciones de la quimioterapia adyuvante incluso en población anciana.

La seguridad de la resección electiva de un carcinoma colorrectal en el paciente mayor ha sido demostrada en diversos estudios; sin embargo, cuando la intervención quirúrgica se realiza de forma urgente, la mortalidad operatoria en estos enfermos es significativamente superior a la hallada en pacientes más jóvenes. La colocación de una endoprótesis autoexpandible en pacientes con neoplasia oclusiva del colon izquierdo, con una finalidad paliativa definitiva o como paso previo a la colectomía electiva convencional, aporta ventajas clínicas, como la de obviar la realización de una colostomía.

Las ventajas de la colectomía laparoscópica pueden ser más beneficiosas en los ancianos (75), como lo han demostrado recientes estudios que comparan la resección colónica abierta con la laparoscópica en pacientes mayores de 75 años y de 80 años (76), encontrado una disminución en el uso de narcóticos, una reinstauración más precoz del tránsito y una menor estancia en los pacientes sometidos a técnica laparoscópica, con la misma tasa de morbimortalidad en ambos grupos (77).

Hay un aumento del porcentaje de cánceres de colon complicados conforme aumenta la edad de los pacientes, llegando a representar hasta un 47 % en pacientes nonagenarios, comprobándose un descenso drástico de los índices de resecciones curativas relacionadas con la edad de los pacientes, que descienden desde un 90 % de resecciones en pacientes menores de 70 años a menos

de la mitad (43 %) de resecciones en los mayores de 90 años.

La mortalidad en octogenarios y nonagenarios está más relacionada con la naturaleza (electiva vs. urgente), y el tipo de la cirugía practicada (paliativa vs. curativa), el riesgo preoperatorio ASA y las complicaciones sistémicas más que con la edad (78).

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tumor más frecuente en la mujer en EE. UU. y en el mundo entero.

Al tratarse de una enfermedad hormonal, su incidencia y mortalidad son variables por multitud de factores entre ellos la edad. El 46 % de los cánceres de mama se dan en mujeres mayores de 70 años. Afecta preferentemente a mujeres sanas, con las mejores densitometrías óseas, aquellas que se han beneficiado de un efecto estrogénico más prolongado (26).

En la actualidad el cáncer de mama presenta unos elevados índices de curación, entendiéndose por ello supervivencia a 5 años, alrededor del 84 % (28). Sin embargo las pacientes octogenarias son infratratadas en muchas ocasiones, con supervivencias a 5 años de 46 % cuando no son tratadas, 51 % con tratamiento con tamoxifeno, 82 % con mastectomía y 90 % con cirugía conservadora de mama + tratamiento adyuvante (41).

Es evidente que en cáncer de mama en las mayores es más indolente que en las jóvenes, con menor capacidad proliferativa e invasiva y un mayor grado de respuesta hormonal, haciendo de las pacientes mayores las candidatas ideales para terapias adyuvantes endocrinas. Los inhibidores de aromatasa: anastrozol, letrozol y exemestano han demostrado ser bien tolerados y representan una alternativa superior al tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama hormono-dependiente. El letrozol ha demostrado beneficio en dos importantes ensayos (MA.17 y BIG 1-98). La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica recomienda la utilización de inhibidores de aromatasa como tratamiento inicial en mujeres ancianas con cáncer de mama hormono-dependientes (41).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cérvix varía con la edad habiendo encontrado mayor incidencia en mujeres fértiles comparativamente con mujeres mayores. Las pacientes ancianas son desproporcionadamente representadas entre los cánceres de cuello particularmente las mayores de 65 años. Representan aproximadamente el 25 % de los casos de cáncer de cérvix, y son responsables del 40 % de las muertes por cáncer de cérvix.

La utilidad del cribaje mediante Pap en mujeres de más de 65 años es controvertida (79). El tratamiento

de enfermedades premalignas a esta edad puede suponer más riesgo que beneficio. La mayoría de las guías clínicas recomiendan en la actualidad suspender los *screening* a partir de los 65-70 años con frotis exudados repetidamente negativos o con pocas expectativas de vida.

En general existen disparidades de tratamiento por la edad, las pacientes más mayores se les ofrecen tratamiento más conservadores comparadas con las pacientes más jóvenes y por ello tienen supervivencias menores.

Las pacientes que se presentan con enfermedad avanzada, incluyendo metástasis linfáticas ganglionares aórticas o pélvicas, tienen una supervivencia reducida y generalmente se les ofrece tratamientos paliativos. Las mujeres con enfermedad precoz limitada generalmente son tratadas mediante un tratamiento quirúrgico radical, mientras que las que presentan tumores grandes o invasivos reciben tratamientos radioterápicos y tratamientos combinados (80).

Globalmente la supervivencia a 5 años es de 70 %. Debe tenerse presente que los tratamientos deben ser aplicados individualmente a la medida.

CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico es la 4ª causa de muerte por cáncer en ambos sexos en España. Su incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente a partir de los 60 años. Su incidencia ha aumentado en la última década en los octogenarios pasando de un 3 % a un 17 % en Japón y de un 5 % a un 25 % en occidente (81). La cirugía sigue siendo el único tratamiento potencialmente curativo, y los beneficios de la gastrectomía asistida por laparoscopia, en comparación con la convencional, incluye menor dolor postoperatorio, rápida reinstauración de la función intestinal y menor estancia postoperatoria (82).

La supervivencia a los 5 años global fue de 22 % en hombres y 30 % mujeres en el estudio francés (28). Sin embargo no se obtuvieron supervivientes a los 5 años en pacientes octogenarios tratados en la experiencia del grupo de Gupta y cols. (76), a pesar de conseguir una cirugía con resección completa en 77 % de los pacientes con una mortalidad operatoria de sólo el 3 %.

CÁNCER DE PÁNCREAS

La patología del páncreas y especialmente el cáncer de páncreas son enfermedades asociadas típicamente con

la edad. La incidencia en octogenarios de cáncer de páncreas es de 100 x 100.000 habitantes, y los pacientes de edad que precisan cirugía por cáncer de páncreas está aumentando rápidamente y seguirá en esa tendencia en la próxima década, suponiendo un reto para los cirujanos y el sistema de salud mundial (65). Para el 2050 se espera que la población mundial de mayores de 80 años llegue a 379 millones de personas y que al menos 19 países de Europa tengan una población de octogenarios superior al 10 %.

La proporción de octogenarios intervenidos por cáncer de páncreas en el Johns Hopkins en las 3 últimas décadas ha pasado de un 2 % a un 9 % anual.

La alta morbilidad (49 %-72 %) y mortalidad (0 %-11,8 %) que esta cirugía conlleva en este grupo etario (65,66,83-86), hace aconsejable y necesaria una adecuada valoración geriátrica preoperatoria de fragilidad.

CÁNCER DE PRÓSTATA

Con el envejecimiento de la población el cáncer de próstata se ha convertido en el tumor más frecuente del sexo masculino. Es el único capaz de mantenerse asintomático durante décadas en la mayoría de los enfermos y el único también que puede circunscribirse durante tiempo a una sola zona del organismo.

Gracias a los estudios de cribaje con determinación del PSA específico, la incidencia de diagnóstico de cánceres de próstata sigue en aumento con la particularidad que hoy en el 91 % de los cánceres de próstata se diagnostican en un estadio local o locorregional, para los cuales la supervivencia a los 5 años es del 100 % (23).

Se espera que su incidencia siga creciendo hasta llegar a los 1,7 millones de nuevos casos y 499.000 muertes anuales para el 2030 debido exclusivamente al crecimiento y al envejecimiento poblacional (87). El 71,2 % de las muertes por cáncer de próstata ocurren en mayores de 75 años (88). La supervivencia a los 5 años global fue de 77 % en el estudio francés (28). De momento no hay acuerdo en cuál es la opción terapéutica más eficaz (cirugía, radioterapia, láser verde, hormonoterapia, e incluso castración).

CORRESPONDENCIA:

Alberto Gómez Portilla
Servicio de Cirugía
Hospital San José
C/ Beato Tomás de Zumárraga, 10
01008 Vitoria
e-mail: agomezpor@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Revision of the world population estimates and projections. United Nations. UN. New York, 23-25 June 1998.
2. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: Evaluation of chemotherapy in older patients -an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007;25:1832-43.
3. Balducci L, Colloca G, Cesari M, et al. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surgical Oncology* 2010;19:117-23.

4. Hensley B, Martin P, MacDonald M, et al. Family history and adaptation among centenarians and octogenarians. *Gerontology* 2010;56:83-7.
5. De la Fuente Gutiérrez C. Fundamentos demográficos y biomédicos para una atención sanitaria específica al anciano. En: Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ. Bases de la atención sanitaria al anciano. SEMEG. Madrid; 2001.
6. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-76.
7. Murray CJ, Lopez AD. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349: 1347-52.
8. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
9. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
10. Prado F, Peditier R. Promoción de la salud y medicina preventiva en el anciano. En: Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ. Bases de la atención sanitaria al anciano SEMEG. Madrid; 2001.
11. Instituto Nacional de Estadística. Proyección de la Población de España a Corto Plazo 2013-2023. Notas de Prensa 22 -11- 2013.
12. Canales M. La mina de oro de la "edad dorada" española. *El Mundo* 24-6-2007.
13. Reques P. Longevidad y territorio. Un análisis geodemográfico de la población centenaria en España. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2008;43:96-105.
14. Guijarro M, Peláez O. Proyección a largo plazo de la esperanza de vida en España. *Estadística Española* 2009;51:193-220.
15. Allard M, Lèbre V, Robine J, et al. Jeanne Calment: From Van Gogh's time to ours: 122 extraordinary years. New York: WH Freeman; 1998.
16. Robine JM, Allard M. The oldest human. *Science* 1998;279:1834-5.
17. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. AGA American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1997;113:1423-4.
18. Arnoldi E, Dieli M, Mangia M, et al. Comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients: An experience in an out-patient population. *Tumori* 2007;93:23-5.
19. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: An international issue in an aging world. *Seminars in Oncology* 2004;31:128-36.
20. De Pinho RA. The age of cancer. *Nature* 2000;408:248-54.
21. Jemal A, Simard EP, Xu J, et al. Selected cancers with increasing mortality rates by educational attainment in 26 states in the United States, 1993-2007. *Cancer Causes Control* 2013;24:559-65.
22. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
23. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43-66.
24. Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): A population-based study. *Lancet Oncol* 2012;13:790-801.
25. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology* 2006;20(2):135-43.
26. Kerlikowske K, Salzman P, Phillips KA, et al. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: Impact on life expectancy and cost-effectiveness. *JAMA* 1999;282:2156-63.
27. Stanta G, Campagner L, Cavallieri F, et al. Cancer of the oldest old. What we have learned from autopsy studies. *Clinics in Geriatric Medicine* 1997;13:55-68.
28. Bossard N, Velten M, Remontet L, et al. Survival of cancer patients in France: A population-based study from The Association of the French Cancer Registries (FRANCIM). *Eur J Can* 2007;43:149-60.
29. Perancho I. La oncología debate como atender a los grandes supervivientes. *El Mundo. Salud* 23-6-07. Año XVI, nº 715. S 2.
30. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. *Critical Reviews in Oncology-Hematology* 2006;60:131-43.
31. Cohen HJ. Keynote comment: Cancer survivorship and ageing—a double whammy. *Lancet Oncology* 2006;7:882-3.
32. Hewitt M, Rowland JH, Yancik R. Cancer survivors in the United States: Age, health, and disability. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2003;58:82-91.
33. Baker F, Haffer SC, Denniston M. Health-related quality of life of cancer and non-cancer patients in Medicare managed care. *Cancer* 2003;97:674-81.
34. Williams ME, Evans J. Caring for our future selves. *Am J Med* 2004;117:537-40.
35. Zenilman ME. Surgery in the geriatric patient. Aging, the hearth, emergencies, and us. *Arch Surg* 2007;142:109-10.
36. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, et al. Riding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:5814-30.
37. Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. *Cancer Control* 1994;1:108-14.
38. Guadagnoli E, Weitberg A, Mor V, et al. The influence of patient age on the diagnosis and treatment of lung and colorectal cancer. *Arch Intern Med* 1990;150:1485-90.
39. Carrera I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treatment Reviews* 2005;31:380-402.
40. Brawley OW, Jani AB, Berger MZ, et al. Disparities in cancer care. *Curr Prob Cancer* 2007;31:101-236.
41. Balducci. Treating elderly patients with hormone sensitive breast cancer: What do the data show? *Cancer Treatment Reviews* 2009;35:47- 56.
42. Finlayson EVA, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery. A National study. *Arch Surg* 2003;138:721-5.
43. Vacante M, D'Agata V, Motta M, et al. Centenarians and super-centenarians: A black swan. Emerging social, medical and surgical problems. *BMC Surgery* 2012;12(Supl. 1):S36.
44. Balducci L. Frailty: A common pathway in aging and cancer. In: Extermann M, editor. *Cancer and Aging From Bench to Clinics Interdiscipl Top Gerontol*. Basel, Krager; 2013;38:61-72.
45. Adams ER, Nolan VG, Andersen SL, et al. Centenarian Offspring: Start Healthier and Stay Healthier *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2089-92.
46. Balducci L. Supportive care in elderly cancer patients. *Current Opinion in Oncology* 2009;21:310-7.
47. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, et al. Functional impairment in instrumental activities of daily living: an early clinical sign of dementia?. *J Am Ger Soc* 1999; 47: 456-462.
48. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, et al. Validation of the cumulative illness rating scale in a geriatric residential population. *J Am Ger Soc* 1995;43:130-7.
49. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, et al. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 1994;47:45-1251.
50. Balducci L, McDevitt J, Hauser R, et al. Re: Cost of Care for the Elderly Cancer Patients in the United States. *JNCI* 2008;100:1413.
51. 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.
52. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M146-56.
53. Cesari M, Cerullo F, Zamboni V, et al. Functional status and mortality in older women with gynecological cancer. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2013;68:1129-33.
54. Cho J, Martin P, Margrett J, et al. Multidimensional predictors of fatigue among octogenarians and centenarians. *Gerontology* 2012;58:249-57.
55. Bradley CJ, Given CW, Dahman B, et al. Diagnosis of advanced cancer among elderly Medicare and Medicaid patients. *Medical Care* 2007;45:410-9.
56. Fentiman IS. Are the elderly receiving appropriate treatment for cancer? *Ann Oncol* 1996;7:657-8.

57. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol-Hematol* 2000;33:143-8.
58. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, et al. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. *J Am Coll Surg* 2006;203:865-77.
59. Ozturk E, Yilmazlar T. Factors affecting the mortality risk in elderly patients undergoing surgery. *ANZ J Surg* 2007;77:156-9.
60. Kemeny MM, Busch-Devereaux E, Merriam LT, et al. Cancer surgery in the elderly. *Hematol Oncol Clin N Am* 2000;14:169-92.
61. Belyaev O, Herzog T, Kaya G, et al. Pancreatic surgery in the very old: Face to face with a challenge of the near future. *World J Surg* 2013;37:1013-20.
62. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, et al. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. *Ann Surg* 1995;222:426-34.
63. Saltzstein SL, Behling CA. 5- and 10-year survival in cancer patients aged 90 and older: A study of 37,318 patients from SEER. *J Surg Oncol* 2002;81:113-6.
64. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. *Hematol Oncol Clin N Am* 2000;14:131-67.
65. Wilder RB, Chou RH, Ryu JK, et al. Potency preservation after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: preliminary results. *Am J Clin Oncol* 2000;23:330-3.
66. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, et al. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. *Clin Pharmacokinet* 2003;42:1213-42.
67. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control* 2007;14:7-12.
68. Carrera I, Balducci L. Cancer chemotherapy in the older cancer patient. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2009;27:633-42.
69. Extermann E, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale For High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118:3377-86.
70. World Cancer Research Fund International. Cancer statistics. Colorectal cancer. Available at: http://www.wcrf.org/cancer_statistics/data_specific_cancers/colorectal_cancer_statistics.php
71. Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2012. Área de Epidemiología ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnico/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/Mortal2012>
72. Damhuis RAM, Meurs CJC, Meijer WS. Postoperative mortality after cancer surgery in octogenarians and nonagenarians: results from a series of 5390 patients. *WJ Surg Oncol* 2005;3:71-3.
73. Kuramoto S, Oohara T. How do colorectal cancers develop? *Cancer* 1995;75:1534-8.
74. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Cancer-directed surgery for localized disease: Decreased use in the elderly. *Ann Surg Oncol* 2004;11:962-9.
75. Scheidbach H, Schneider C, Hugel O, et al. Laparoscopic surgery in the old patient: Do indications and outcomes differ? *Langenbecks Arch Surg* 2005;390:328-32.
76. Gupta R, Kawashima T, Ryu M, et al. Role of curative resection in octogenarians with malignancy. *Am J Surg* 2004;188:282-7.
77. Álvarez-Perez JA, Baldonado-Cernuda RF, García-Bear I, et al. Factores de riesgo en pacientes mayores de 70 años con carcinoma colorrectal complicado. *Cir Esp* 2006;79:36-41.
78. Arenal JJ, Tinoco C, Del Villar A, et al. Colorectal cancer in the elderly: Characteristics and short term results. *REED* 2011;103:408-15.
79. Walter LC, Lewis CL, Barton MB. Screening for colorectal, breast, and cervical cancer in the elderly: A review of the evidence. *Am J Med* 2005;118:1078-86.
80. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmenski J, et al. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. *Gynecol Oncol* 1998;71:291-8.
81. Mayol-Oltra A, Martí-Obiol R, López-Mozos F, et al. The influence of advanced age on the morbi-mortality of gastric cancer after curative surgery. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:194-200.
82. Morales-Conde S, Gómez JC, Cano A, et al. Ventajas y peculiaridades del abordaje laparoscópico en el anciano. *Cir Esp* 2005;78:283-92.
83. Makary MA, Winter JM, Cameron JL et al. Pancreaticoduodenectomy in the very elderly. *J Gastrointest Surg* 2006;10:347-56.
84. Hatzaras I, Schmidt C, Klemanski D, et al. Pancreatic resection in the octogenarian: A safe option for pancreatic malignancy. *J Am Coll Surg* 2011;212:373-7.
85. Hardacre JM, Simo K, McGee MF, et al. Pancreatic resection in octogenarians. *J Surg Res* 2009;156:129-32.
86. Khan S, Scwabas G, Lombardo KR et al. Pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma in the very elderly; is it safe and justified? *J Gastrointest Surg* 2010;14:1826-31.
87. Lee MK, DiNorcia J, Reavey PL, et al. Pancreaticoduodenectomy can be performed safely in patients aged 80 years and older. *J Gastrointest Surg* 2010;14:1838-46.
88. Center MM, Jemal A, Lortet-Tieulent Jb, et al. International variation in prostate cancer incidence and mortality rates. *Eurology* 2012;61:1079-92.
89. Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Management of prostate cancer in older men: Recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *B J U International* 2010;106:462-9.

Radioterapia en el paciente anciano

M. GAZTAÑAGA, M.G. VÁZQUEZ, A. DOVAL, S. CÓRDOBA, J.A. CORONA, F. PUEBLA, P. ALCÁNTARA,
M. DE LAS HERAS

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La radioterapia es un tratamiento fundamental en los tumores malignos y también en el paciente geriátrico. La inversión en infraestructuras de radioterapia es requerida para poder hacer frente al aumento en el número de tumores en estas edades. Las nuevas técnicas de radioterapia pueden mejorar las toxicidades, y tal vez los resultados, al permitir administrar dosis parecidas a las de los pacientes más jóvenes, siempre que no existan comorbilidades importantes asociadas. La implantación de unidades de oncología geriátrica en los hospitales terciarios permite administrar el tratamiento más apropiado en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Radioterapia. Oncología geriátrica. Comorbilidades.

INTRODUCCIÓN

El aumento del número de tumores malignos y los costes que conllevan son un enorme problema sanitario, económico y social en los países desarrollados. La radioterapia (RT) es un tratamiento esencial y muy efectivo en el paciente oncológico, y se estima que entre el 45-55 % de los pacientes con cáncer van a necesitarla en algún momento de la evolución y que en más del 20 % de estos pacientes se va a necesitar más de un tratamiento con radioterapia en el curso de su enfermedad. La radioterapia es un tratamiento que, aunque al principio requiere inversiones en infraestructuras y personal, es muy eficiente (coste/efectivo) y se efectúa dentro de lo que llamamos tratamiento interdisciplinario. Un análisis reciente de la base de datos del Directorio de Centros de Radioterapia en Europa (DIRAC) sugiere la enorme disparidad de recursos y organización entre los países de

ABSTRACT

Radiation therapy is a mainstay of treatment in malignant tumors, and also in the geriatric patient. Timely investment in the radiotherapy infrastructure is required to address the growing burden of cancer care in this ages. New radiotherapy techniques can improve the toxicities and perhaps outcomes, by allowing in the elderly patients give the same dose that younger, there are no significant associated comorbidities. The existence of geriatric oncology units in tertiary hospitals will allow administer the most appropriate treatment in these patients.

KEY WORDS: Radiotherapy. Geriatric oncology. Comorbidities.

Europa, y califica el pobre acceso a la radioterapia como un gran problema de los Servicios Nacionales de Salud, porque las radiaciones ionizantes son un componente esencial en el manejo del cáncer en la actualidad (1).

El cáncer es un problema de la edad y en los pacientes mayores de 70 años existe una mayor incidencia y mortalidad por el mismo (2,3). La edad avanzada se asocia no sólo a un aumento de la vulnerabilidad al cáncer sino que además se relaciona con otros problemas que acontecen en estas edades (enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades obstructivas intestinales, hipertensión, artritis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.). Por esto, un diagnóstico de cáncer en una persona anciana debe ser valorado en un contexto individual, valorando otros problemas de salud que pueda tener (comorbilidades), lo cual introduce importantes diferencias al tomar la decisión clínica y terapéutica (4).

La edad media al diagnóstico de los tumores en los países desarrollados es de 69 años para el varón y 67 para la mujer. La edad ajustada por el cáncer es 10 veces más alta en la población mayor de 65 años que en personas más jóvenes (5), de acuerdo con los datos aportados por el registro SEER de los EE. UU. (“Surveillance, Epidemiology, and End Results”) de incidencia y mortalidad en el año 2003 (2.115,2/100.000 en personas mayores de 65 años vs. 208,3/100.000 en personas menores de 65 años) (6).

Los pacientes ancianos en general son frecuentemente infratratados, pues el tratamiento oncológico en la población anciana está influenciado generalmente por las incertidumbres en la tolerancia, el menor conocimiento de la eficacia de los tratamientos convencionales, una historia natural menos conocida de los tumores, y las preferencias del médico que realiza el tratamiento. Existe gran disparidad en la práctica clínica entre los pacientes ancianos, pero en general se tiende a administrar tratamientos menos intensivos al disponer de una menor evidencia clínica, pues son escasos los pacientes mayores de 70 años que se incluyen en ensayos clínicos (7,8).

La primera pregunta que debemos hacernos es: ¿cuándo llamamos a una persona anciana en la sociedad del siglo XXI? No existen datos fisiológicos concluyentes para considerar cuándo una persona es anciana o no, pues la funcionalidad orgánica es un factor individual y con la edad aparecen problemas antes no contemplados. Con la edad cronológica la funcionalidad de los órganos disminuye, pero es diferente en cada órgano y en cada persona. Las comorbilidades son factores predictores en la supervivencia de los pacientes con cáncer. Existe por lo tanto gran variabilidad y diferencias genéticas entre los pacientes de la misma edad diagnosticados de una neoplasia maligna (9-11).

La radioterapia (RT) ha progresado espectacularmente en los últimos años gracias a los avances informáticos, tecnológicos y de la imagen (12) (Figs. 1 y 2). Utilizar las mejores tecnologías en los pacientes mayores es la manera de evitar complicaciones graves en una población muy frágil. No disponemos de información con un suficiente nivel de evidencia sobre la tolerancia de los tejidos sanos a las radiaciones ionizantes en personas mayores de 70 años y que estas provoquen efectos que sean radicalmente diferentes a los que acontecen en personas más jóvenes, aunque es lógico aceptar que la tolerancia a la radioterapia está modulada por las comorbilidades que frecuentemente afectan a este grupo de pacientes de más edad (13).

Los tratamientos que han demostrado su eficacia, con un mayor nivel de evidencia, no han sido evaluados en estas edades. Un ejemplo típico es el metaanálisis de Pignon y cols. (2000), en donde la mejoría obtenida en tumores avanzados e inoperables de cabeza y cuello (estadios III-IV) con radioquimioterapia concomitante, cuando se analiza por subgrupos, esta ventaja desaparece

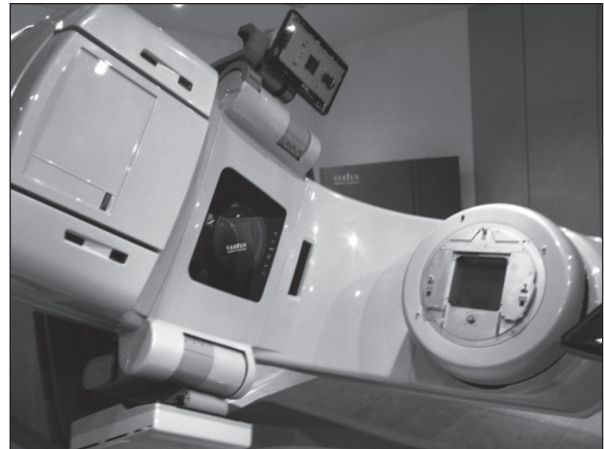


Fig. 1. Acelerador Varian Rapid-Arc del HCSC de Madrid.

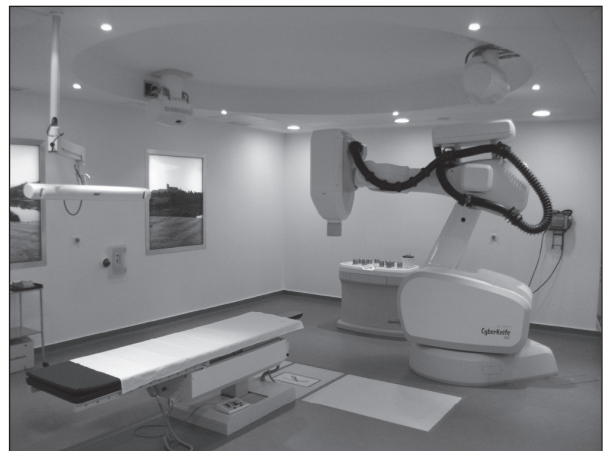


Fig. 2. Cyberknife del Grupo IMO de Madrid.

en los pacientes mayores de 70 años (14). De cualquier forma la edad no puede ser el único criterio para definir el tratamiento oncológico y existen fuertes razones para realizar ensayos clínicos en esta población (15,16).

Los nuevos desarrollos en radioterapia, como son radioterapia guiada por la imagen (IGRT), radioterapia con modulación de la intensidad o fluencia de los haces de irradiación (IMRT), y sobre todo en su variante volumétrica (VMAT), radioterapia adaptativa y en 4D, braquiterapia guiada por la imagen (IGBT), etc., permiten tratamientos más eficaces y menos tóxicos en una población como son los pacientes mayores de 70 años, en que el tratamiento intensivo es menos tolerable e incluso en enfermedad oligometastásica (17,18) (Figs. 3-5).

La radioterapia en personas ancianas tiene unas características específicas como son:

1. La radioterapia aplicada en estas edades tiene menos evidencia de su eficacia al no incluirse pacientes > 70 años en ensayos clínicos, a pesar que en estas edades están comprendidos casi el 50 % de todos los tumores malignos.

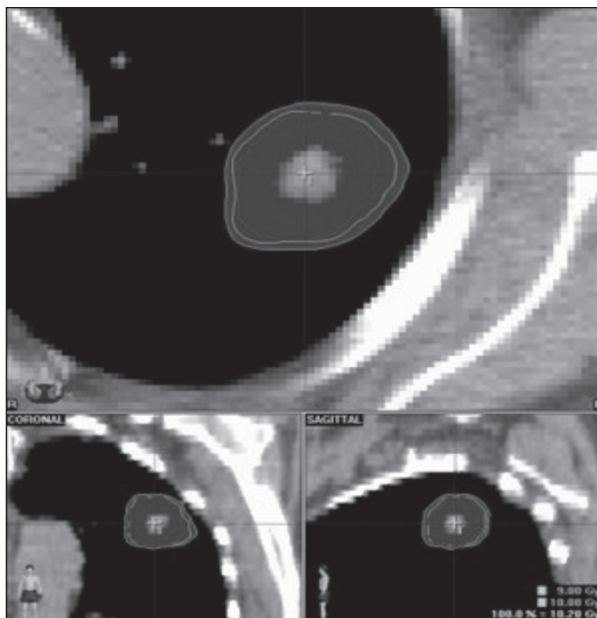


Fig. 3. SBRT en tumor localizado de pulmón.

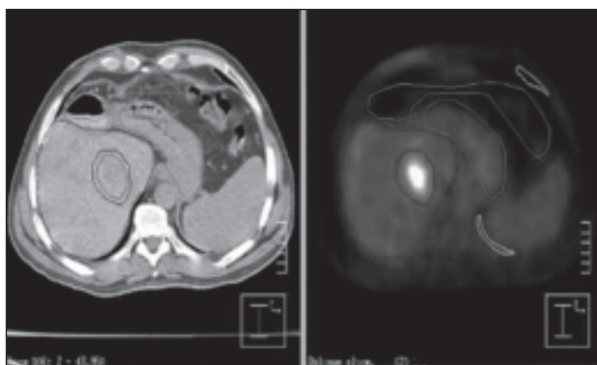


Fig. 5. Tratamiento de metástasis hepáticas con SBRT.

2. La mentalidad y preferencia de los médicos es otro obstáculo a superar. Numerosos especialistas no justifican los tratamientos en estas edades por miedo a la toxicidad, a pesar de haberse demostrado su eficacia.
3. Los centros oncológicos (incluso centros universitarios) discriminan a los pacientes mayores, y muchas veces buscan alternativas terapéuticas a la propia radioterapia como vemos en los tumores cáncer de próstata, mama o pulmón.
4. Los déficit de unidades de radioterapia en algunas regiones es evidente, incluso en países desarrollados, y cuando existen listas de espera y no es posible administrar radioterapia en un tiempo razonable se obvia el tratamiento.
5. Los déficits psicológicos y socioeconómicos son sobreestimados en los pacientes mayores, y muchas veces el evitar viajes diarios para recibir radioterapia es una excusa para negar el mejor tratamiento a muchos pacientes en estas edades.

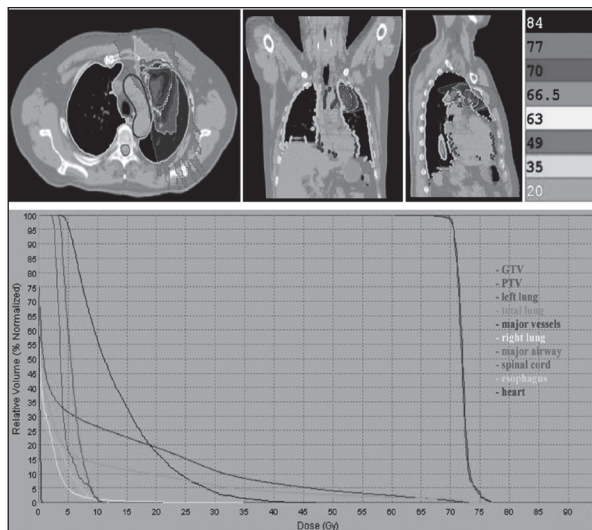


Fig. 4. Tomoterapia en cancer de pulmón. Histograma dosis-volumen del tratamiento.

Actualmente con la RT estereotáxica corporal (SBRT), podemos hacer el tratamiento en pocas fracciones y administrar unas dosis muy altas por fracción (hipofraccionamiento extremo), lo que evita desplazamientos innecesarios y se disminuyen costes económicos.

Un especialista en oncología radioterápica siempre debe tener en cuenta en esta población:

- El tratamiento no debe ser diferente al que se realiza en personas más jóvenes a no ser que existan comorbilidades importantes. La edad cronológica no es una limitación en sí misma.
- Para evitar toxicidades agudas y tardías debe irradiarse el menor tejido sano alrededor del tumor que sea posible (índice de conformación), como también hacemos en pacientes adultos, pero en estos pacientes es prioritario.
- Nunca se debe disminuir la dosis total que ha demostrado ser efectiva porque tendrá efectos negativos en la supervivencia debido a la ineficacia del tratamiento.

Vamos a repasar de forma general los conceptos básicos de los tratamientos con radioterapia en las localizaciones más prevalentes como son carcinoma de mama, próstata, pulmón y RT paliativa en estas edades (además de los tumores malignos de cabeza y cuello, debido a las dificultades técnicas, anatómicas y las toxicidades previas que estas neoplasias poseen, lo cual aumenta la complejidad en pacientes ancianos, en una patología ya de por sí enormemente compleja).

TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Los carcinomas de cabeza y cuello representan aproximadamente el 7 % de todos los tumores malignos y

son la quinta causa en incidencia en el mundo. En Europa se diagnostican 95.000 nuevos casos/año con 43.000 muertes, y en España los tumores de cabeza y cuello representan 25,7 casos por 100.000 habitantes/año, y aproximadamente el 24 % de estos acontecen en pacientes mayores de 70 años (19).

Los pacientes diagnosticados de tumores de cabeza y cuello tienen importantes enfermedades colaterales, como malnutrición, dolor, hiporexia, etc. además de ser la mayoría grandes fumadores y bebedores lo que incrementa sus problemas de malnutrición.

La radioterapia es, junto a la quimioterapia, o terapias personalizadas, el tratamiento más utilizado en carcinomas avanzados de cabeza y cuello; permite conservar el órgano, al menos parcialmente, y la función; modernas técnicas de RT que limitan el tejido sano irradiado como la IMRT (o mejor la arcoterapia volumétrica-VMAT) (Fig. 6) permiten una irradiación más precisa en volúmenes tan diferentes como los que ocurren en los tumores de cabeza y cuello. En esta localización con estas mejorías en el tratamiento se consigue: proteger los tejidos sanos (p. ej. glándulas salivares, médula espinal) del daño de la RT y aumentar la dosis. En pacientes ancianos es muy importante la tolerancia y calidad de vida, por lo que la protección de las glándulas salivares evitando la xerostomía es determinante (20). La RT exclusiva consigue un alto control en los tumores glóticos precoces (T1-T2), carcinomas de base de lengua y amígdala. Además es el tratamiento de elección para pacientes con pobre estado funcional para la cirugía o para evitar cirugías altamente mutilantes.

El tratamiento de los pacientes ancianos con tumores de cabeza y cuello debería ser el mismo que en personas más jóvenes (tal vez cambiando cisplatino por cetuxi-

ma o sólo administrar radioterapia exclusiva), pero estos pacientes necesitan ser monitorizados estrechamente durante el tratamiento.

CÁNCER DE PULMÓN

Es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el anciano y más del 50 % del carcinoma de pulmón de células no pequeñas es diagnosticado en personas de más de 65 años, y el papel de la RT es fundamental en la supervivencia (21). El grupo Japonés de Radioterapia (22) evidencia que sólo el 40 % de los pacientes mayores de 70 años reciben los volúmenes de tratamiento que se realizarían en personas más jóvenes, siendo más paliativo que de intención radical. Los tratamientos menos tóxicos como la IMRT, IGRT y braquiterapia endobronquial (Figs. 7 y 8) son ahora empleados en estos pacientes. El pulmón normal tras la RT incluye toxicidad aguda (esofagitis, dermatitis, tos, etc.), subaguda y tardía como neumonitis, fibrosis pulmonar, pericarditis, plexopatía braquial y síndrome de Lhermitte. La utilización de RT en 3D y sobre todo las nuevas tecnologías han conseguido minimizar el tejido irradiado y disminuir el riesgo de toxicidad. El ensayo RTOG14 estudio 94-10 (23) demuestra que el tratamiento concomitante lo toleran menos los pacientes ancianos (esofagitis G3-4). La RT estereotáxica extracraneal (SBRT) o RT ablativa extracraneal (SART) es un tratamiento potencialmente curativo para tumores en estadios tempranos (I-II) en pacientes con histología de células no pequeñas (NSCLC) y es una alternativa razonable a pacientes no candidatos a la cirugía (Tabla I). Haasbeek y cols. (24) describen una supervivencia a 3 años del 45 % y un control local del 89 % en 193 pacientes (75 años o mayores) tratados con SBRT (el 80 % de ellos eran inoperables por comorbilidades médicas). El papel de la SBRT vs.

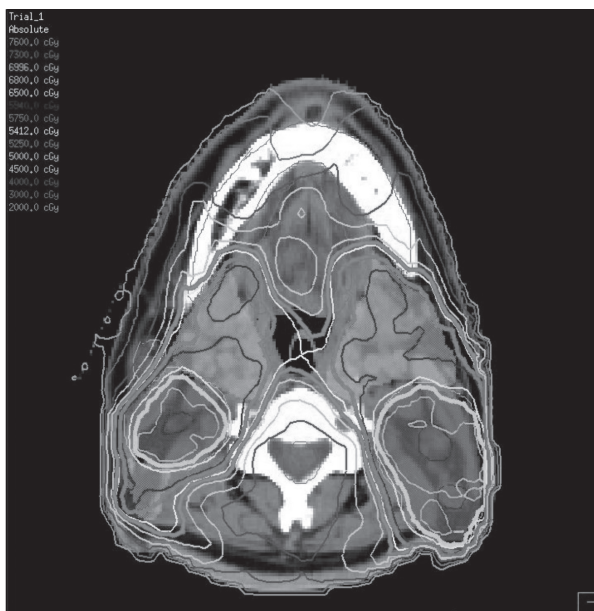


Fig. 6. IMRT en zonas adyacentes entre PTV.

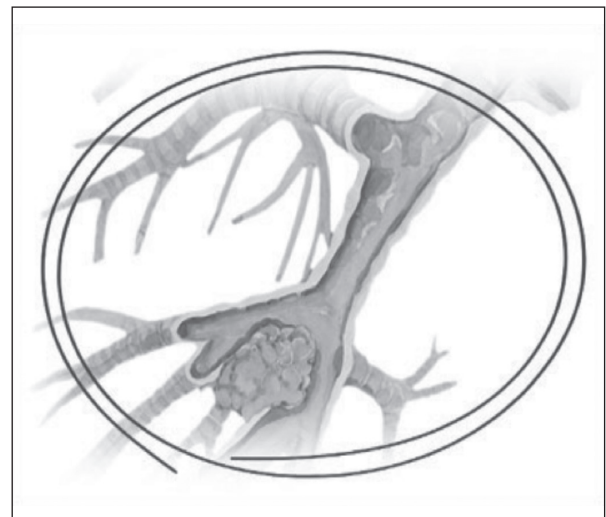


Fig. 7. Braquiterapia endobronquial.

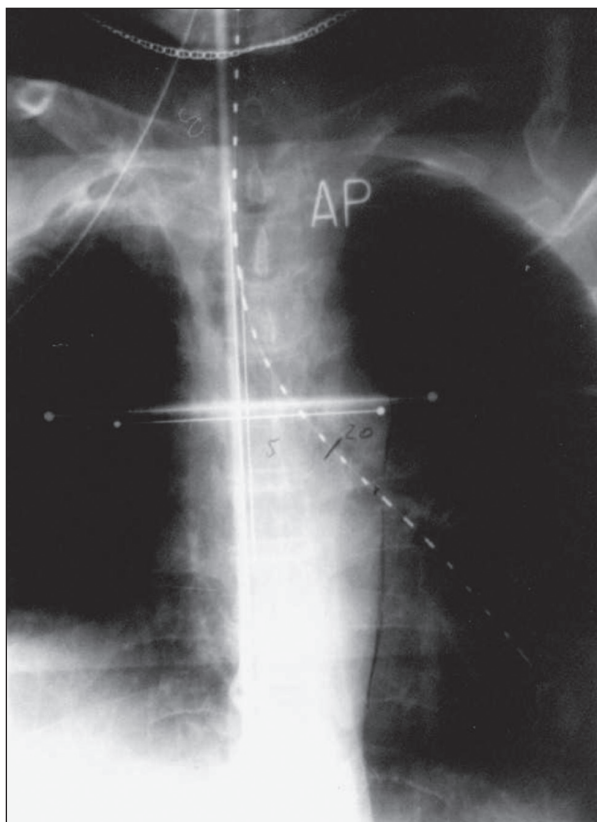


Fig. 8. Braquiterapia endobronquial.

resección en cuña está estudiándose en un estudio multi-institucional fase III para estadio I con alto riesgo quirúrgico (ACOSOG Z4099, NCT01336894). Como conclusión, en pacientes ancianos con tumores limitados pero no operables por comorbilidades importantes la SBRT es una opción razonable y está siendo evaluada en un ensayo fase III frente a la cirugía (25).

Las altas dosis por fracción (hipofraccionamiento extremo) consigue mayores efectos biológicos y mejor control local, pero para su realización es necesaria la mejor tecnología. En pacientes mayores con carcinoma de células pequeñas de pulmón (SCLC), el plan de tratamiento con radioquimioterapia debería ser igual que en personas más jóvenes, aunque la gran mayoría no tolera un tratamiento tan intensivo y los esquemas paliativos son la norma en estos pacientes mayores de 70 años (26).

CÁNCER DE PRÓSTATA

Es la segunda causa de muerte en los hombres en los EE. UU. El 75 % de todos los tumores de próstata diagnosticados son en mayores de 65 años. El riesgo de ser diagnosticado de cáncer prostático crece dramáticamente con la edad: en varones de entre 40 a 59 años el riesgo es sólo de 1 de cada 100, comparado con un riesgo de ser diagnosticado de 1 por cada 8 en edades de

TABLA I

TOXICIDADES DE LAS DIFERENTES SERIES CON SBRT EN CÁNCER DE PULMÓN ESTADIO I NSCLC

Series	Toxicidad primaria reportada
Whyte	No complicaciones grado 3-5; no neumonía clínica aparente
Uematsu	10 % con tos transitoria; cambios intersticiales limitados
Uematsu ASTRO 2003	“No efectos adversos importantes”; 2/50 fracturas óseas menores; 6/50 temporal dolor pleural
Onishi	9 % > grado 2 de neumonitis
Timmerman	1/37 grado 2 hipoxemia; 1/37 neumonitis que requieren hospitalización; 25/37 cambios fibróticos detrás del tumor
Lee	100 % grado 1 neumonitis en 3 meses; no complicaciones serias o sintomáticas
Nagata	4 % grado 2 neumonitis
Hof	70 % con cambios focales en la Rx pero pacientes asintomáticos
Fukomoto	100 % con evidencia de neumonitis radiológica pero 0 % sintomáticas
Onimaru	Una muerte por úlcera esofágica con sangrado
Pooled Japanese	60 % grado 1 neumonitis, 4 % grado 2, 1 % cada grado 3 y 4
Wulf	3 % grado 2 neumonitis; no toxicidad aguda severa

entre 60 a 79 años. La decisión de limitar el “screening” con antígeno prostático específico (PSA) en pacientes ancianos es debido a la larga historia natural de la mayoría de los tumores no tratados en estas edades y la política de “watchful waiting” puede ser considerada. En EE. UU., en el año 2006, 234.460 pacientes fueron diagnosticados de cáncer de próstata con 27.400 muertes (representa el 3 % de todas las muertes que acontecen por cáncer en el hombre) (27). La edad media del diagnóstico ha disminuido desde los 70 años antes del PSA rutinario a los 60 años en los países con programas de prevención secundaria con PSA. La RT externa se ha dejado para pacientes con tumores con alto riesgo que no deben entrar en estudios de vigilancia activa y tampoco son apropiados para prostatectomía radical. Aunque no existen estudios aleatorizados, y los estudios observacionales poseen demasiados sesgos, la literatura sugiere que la supervivencia libre de enfermedad (SLE)

tras RTE es similar a la conseguida con cirugía radical y ambas opciones son bien toleradas en pacientes mayores, pero la práctica clínica nos indica que los pacientes más jóvenes y con menores comorbilidades son los elegidos para el tratamiento quirúrgico, mientras pacientes más frágiles y con más problemas médicos se tratan con RT. La toxicidad tardía asociada a RTE tradicional puede incluir sangrado rectal y dolor, así como síntomas urinarios de estrechez uretral y cistitis, aunque son muy poco frecuentes cuando se realizan con la tecnología actual y asociando braquiterapia a radioterapia externa en los pacientes con riesgo intermedio y alto. La RT puede causar impotencia y disfunción eréctil, pero en menor proporción que el propio tratamiento quirúrgico. La discusión de la terapia más apropiada en tumores órgano-confinados sobrepasa el ser analizado en este artículo, aunque los últimos desarrollos tecnológicos en RT y BT han mejorado el control local y disminuido las toxicidades (28). En estas edades con pacientes mayores de 70 años las políticas de vigilancia activa o simplemente observación deben valorarse (29).

La braquiterapia consiste en implantar semillas de paladio-103 o de yodo-125 –baja tasa de dosis (LDR)–, aunque actualmente se está imponiendo la braquiterapia con iridio-192 de alta tasa de dosis (HDR) o BT guiada por la imagen, generalmente mediante ecografía (30) (Fig. 9). La mayoría de autores creen que este procedimiento es el mejor en pacientes mayores con tumores de bajo riesgo al ser mejor tolerado que otros tratamientos en tumores de próstata órgano-confinados. Las complicaciones son similares a las que aparecen en personas más jóvenes, como son: impotencia, incontinencia, cistitis, problemas rectales, etc., pero en general son menores que los que ocurren con RTE o con cirugía. Pacientes mayores escogen esta forma de tratamiento porque ya poseen alguna forma de disfunción eréctil, y el resto de posibles toxicidades son menores.



Fig. 9. Braquiterapia con alta tasa en cáncer de próstata. HCSC. Madrid.

Para pacientes con tumores de muy bajo grado (Gleason 2-4) y bajo riesgo, las ventajas potenciales en supervivencia tras los tratamientos con intención curativa son tan modestas que a veces los riesgos debidos a morbilidades competitivas exceden las ocasionadas por el propio tumor.

CÁNCER DE MAMA

La incidencia de cáncer de mama en personas mayores de 70 años es 6 veces mayor que en personas jóvenes y, aunque el pronóstico es más favorable, el estadio en el momento del diagnóstico puede ser mayor en personas mayores al no entrar estas pacientes en programas de prevención secundaria, administrar terapias menos intensivas y la presencia de más comorbilidades (31). Aproximadamente 1 de cada 125 mujeres va a desarrollar un cáncer de mama/anual entre 65 y 85 años frente a 1 cada 390 mujeres entre las edades de 45 a 65 años. La RT tras la tumorectomía es el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama localizado (32). En dos estudios recientes en los que se omite RT en personas mayores de 70 años diagnosticadas con tumores sin ningún factor pronóstico adverso, Cancer and Leukemia Group B (trial C9343) y el PRIME2 presentados en San Antonio (2006 y 2013), se compara tras tumorectomía y tratamiento hormonal añadir o no radioterapia. En ambos estudios clínicos, la RT no impacta en la supervivencia global, aunque disminuye por un factor de 3 la recaída local de aproximadamente desde el 4 % a > 1 %, aunque en valores absolutos existen pocas recaídas locales (33,34). Existen otros estudios que han comparado BCS con y sin RT adyuvante y todos muestran una sustancial reducción de la recaída local, sin evidenciar claramente subgrupos, incluso en mayores de 70 años, en donde la RT pueda ser omitida (35).

De todas formas cada paciente debe ser valorada individualmente y la Universidad de Yale ha publicado recientemente un estudio utilizando el modelo Markov de coste-efectividad y años de vida ganados en estas edades y, en muchos casos, la RT externa es costo-efectiva incluso para mujeres con relativamente corta esperanza de vida, y todavía las nuevas modalidades de RT son más coste-efectivas (36). La radioterapia parcial de la mama (APBI) con las nuevas técnicas parece conseguir un control local equivalente a la RTE de toda la mama. Estas técnicas incluyen braquiterapia (BT) intersticial, catéter con “balloon”, radioterapia intraoperatoria y RT tridimensional en 3D (3D-CRT), con excelente tolerancia, además de ser tratamientos que se administran en menos de una semana o incluso en un día (37-39) (Figs. 10-12).

Podemos concluir que en pacientes mayores de 70 años, con comorbilidades importantes puede omitirse la RT, pero estas pacientes deben evaluarse dentro de un comité interdisciplinario y deberán seguir un se-

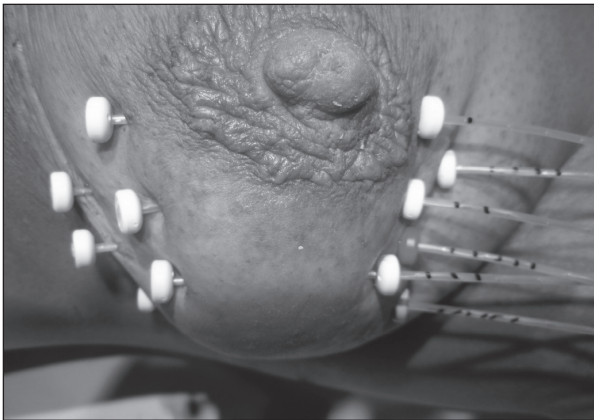


Fig. 10. Braquiterapia en cáncer de mama. HCSC. Madrid.

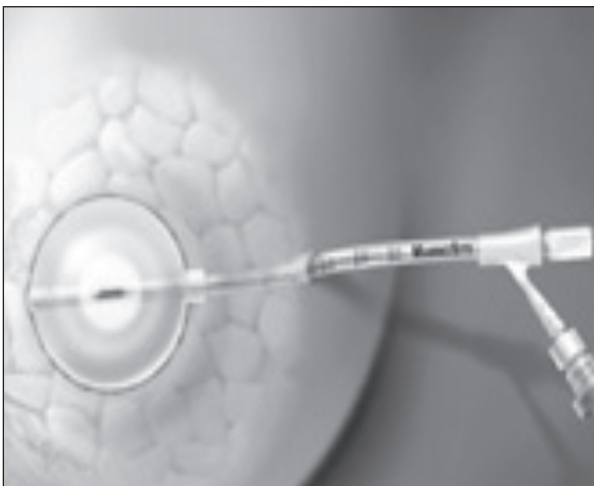


Fig. 11. Mamosite o técnica del "balloon".



Fig. 12. Radioterapia intraoperatoria en cáncer de mama.

guimiento más exhaustivo, lo cual no es fácil en estas edades donde las recaídas locales tardías en una alta proporción de casos son el primer signo de una posterior diseminación.

RADIOTERAPIA PALIATIVA

La radioterapia es un tratamiento muy eficaz en las metástasis óseas dolorosas con una mejora del dolor entre el 70 %-90 % de los pacientes y en un 50 % desaparición total de la sintomatología. Múltiples ensayos aleatorizados lo han demostrado en los últimos años e incluso una dosis única de 8 Gy proporciona una mejoría superponible a dosis mayores y tratamientos más prolongados en el tiempo (40). La respuesta es más evidente cuando la RT se aplica de forma inmediata, cuando se necesita mejorar el dolor y en EVA no extremos, aunque no existe una relación clara dosis-respuesta en el tratamiento con radioterapia de las metástasis óseas dolorosas. Cuando existe, además de la afectación ósea masa en las partes blandas alrededor del hueso, se necesitan dosis algo mayores para conseguir el mismo efecto analgésico y la RT es eficaz en el dolor oncológico, tanto crónico como incidental, con indiferencia de la fisiopatología, nociceptivo (somático) y neuropático. Por lo tanto en los pacientes ancianos la RT es un tratamiento eficaz, cómodo y evita esfuerzos y gastos innecesarios.

La prevalencia de nuevas metástasis cerebrales es de 7-14 casos por 100.000 personas en EE.UU., lo que lleva a la estimación de entre 21.000 y 45.000 casos/año, y se espera que estos datos aumenten en un futuro inmediato. En España carecemos de datos globales del número de metástasis diagnosticadas (41). El aumento de la incidencia de las metástasis cerebrales son el resultado del aumento de la supervivencia en los tumores malignos como consecuencia de los avances en terapias sistémicas y locales y el uso de imágenes de resonancia magnética (MRI). El sitio primario más común es el pulmón, seguido de mama. Los tumores cerebrales metastásicos superan los tumores cerebrales primarios en un factor de 10 a 1, con series de autopsia que demuestra una tasa de incidencia del 10 % al 30 % para todos los pacientes con un diagnóstico de cáncer. La mayoría de los pacientes presenta signos y síntomas neurológicos. La RT sigue siendo el estándar del manejo de los pacientes con metástasis cerebrales y debe ser administrada después del diagnóstico de metástasis cerebral. Todavía no hay un acuerdo sobre la dosis y esquema de fraccionamiento más apropiados a pesar de los numerosos estudios realizados. El esquema más utilizado es de 30 Gy en 10 fracciones a todo el cerebro; es la llamada radioterapia holocraneal. En los pacientes refractarios a la quimioterapia, pacientes EPR clase III y de mayor edad debe considerarse un esquema más corto de fraccionamiento (p. ej., 20 Gy en cinco fracciones). El curso natural de la enfermedad de estos pacientes con frecuencia puede ser impredecible, inclusive en pacientes de edad avanzada, por lo que pueden vivir el tiempo suficiente para experimentar la toxicidad tardía por la radiación que plantea este tipo de programas de fraccionamiento cortos. La radiocirugía (RC) proporciona una alterna-

tiva a la cirugía convencional. Se han realizado varios ensayos aleatorizados de resección quirúrgica antes de la amplia disponibilidad de la radiocirugía estereotáxica (RC). Aunque no se han realizado ensayos aleatorios que comparan la cirugía con el SRS, esta última parece proporcionar tasas de control local similares (en el orden de 80 % a 90 % sólo cuando se combina con la RT holocraneal). A menos que el tumor cause edema significativo y efecto de masa, con la consiguiente hidrocefalia o hernia encefálica que requiere intervención quirúrgica urgente, la RC puede servir como una alternativa no invasiva al tratamiento quirúrgico (42). Con frecuencia un paciente puede no ser un candidato a craneotomía debido a la ubicación del tumor en áreas elocuentes o contraindicaciones médicas existentes. Aunque la cirugía convencional ha demostrado beneficio en la supervivencia en metástasis cerebral única, no se han realizado ensayos aleatorizados que valoren lesiones múltiples y los datos retrospectivos disponibles son contradictorios. Para radiocirugía se han realizado estudios aleatorizados que evalúan su eficacia en el tratamiento de metástasis múltiples y en todos se ha demostrado un mayor control local cuando se compara a la radioterapia holocraneal, aunque con una mayor recaída en otras regiones del sistema nervioso central. La RC es un tratamiento también muy eficaz en pacientes mayores (43).

La compresión metastásica de la médula espinal (CMME) aparece en aproximadamente 5 % al 14 % de todos los casos de cáncer y es una de las complicaciones más devastadoras en la oncología actual. Es considerada una urgencia médica y una inmediata intervención es requerida. Incluso con el adecuado tratamiento a veces los resultados no son satisfactorios y menos del 33 % sobrevive al año. Por otra parte, la paliación (calidad de vida) al prevenir el daño neurológico es fundamental y el papel de la radioterapia, junto con la cirugía y rapidez en el diagnóstico son las claves de un posible control (44).

MARCADORES DE EDAD

En los últimos años el aumento del conocimiento de la biología de la edad, está permitiendo disponer de biomarcadores para seleccionar la edad real. Marcadores

proinflamatorios como la IL-6, factor transformador del crecimiento $\beta 1$, están relacionados con la toxicidad radio-inducida y la neumonitis tras irradiación. La acumulación de productos finales de la glicosilación (AGE), que son macromoléculas que contribuyen al proceso de la edad, así como la longitud de los telómeros y unas nuevas proteínas llamadas sirtuinas, pueden convertirse en nuevos biomarcadores de edad y permitirán evaluar tolerancia a los tratamientos oncológicos y si la edad biológica es diferente a la edad cronológica (45).

CONCLUSIONES

La edad no debería ser la razón para no administrar radioterapia en pacientes ancianos. Nuevas tecnologías (IMRT, IGRT, etc.) facilitan que la RT sea más efectiva y con menos toxicidad.

La necesidad de unidades geriátricas, en colaboración con los institutos de oncología en hospitales terciarios, permite que los pacientes ancianos reciban el tratamiento más adecuado, de acuerdo con sus expectativas de vida, comorbilidades, condición nutricional y actitudes psicoemocionales.

Las reglas en esta población anciana deberían ser:

1. Evaluación interdisciplinaria.
2. Realizar ensayos clínicos en estas edades.
3. Minimizar los efectos adversos con grupos especializados de médicos y enfermeras, tanto en el hospital como en el domicilio.
4. La radioterapia en estas edades se beneficia de los nuevos adelantos tecnológicos y el especialista en oncología radioterápica debe formar parte también de equipo geriátrico.
5. Los pacientes ancianos deben de ser evaluados de forma individual.

CORRESPONDENCIA:

Manuel de las Heras González
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
c/ Prof. Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid
e-mail: mherasonco@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Senan S, Slotman BJ. Outcomes research: Radiotherapy capacity in Europe –time to even things out? *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:188-90.
2. Ries L, Kosary C, Hankey B, et al. SEER Cancer Statistics Reviews, 1973-1996. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
3. Siegel R, Jiemin Ma, Zhaohui Z. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1):1-74.
4. Kearney N, Miller M. Elderly patients with cancer: An ethical dilemma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33:149-54.
5. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. Task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology: 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.
6. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER). National Cancer Institute; 2003.
7. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;21:1383-9.

8. Kemeny MM, Peterson BL, Kornblith AB, et al. Barriers to clinical trial participation by older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:2268-75.
9. Haddad A, Shepard D. Geriatric oncology and palliative medicine. *Semin Oncol* 2011;38:362-6.
10. DePinho RA, Wong KK. The age of cancer: Telomeres, checkpoints, and longevity. *J Clin Invest* 2003;111:S9-S14.
11. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-31.
12. Verellen D, De Ridder M, Linthout N, et al. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:949-60.
13. Horiot JC. Radiation Therapy and the Geriatric Oncology Patient. *J Clin Oncol* 2007;25:1930-5.
14. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma. Three meta-analysis of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on Head and Neck cancer. *Lancet* 2000;355:949-55.
15. Monfardini S, Basso U. Oncological causes of frailty in older cancer patients. *European Cancer* 2007;43:1230-1.
16. Unger JM, Coltman CA Jr, Crowley JJ, et al. Impact of the year 2000 Medicare policy change on older patient enrollment to cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2006;24:141-4.
17. Veldeman L, Madani I, Hulstaert F, et al. Evidence behind use of intensity-modulated radiotherapy: A systematic review of comparative clinical studies. *Lancet Oncol* 2008;9:367-5.
18. Brahme A. Biologically optimized 3-dimensional in vivo predictive assay-based radiation therapy using positron emission tomography-computerized tomography imaging. *Acta Oncol* 2003;42:123-36.
19. Balducci L. Management of cancer in the elderly. *Oncology (Williston Park)* 2006;20:135-43.
20. Pow EH, Kwong DL, McMillan AS, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:981-91.
21. Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007;14:1898-907.
22. Atagi S, Kawahara M, Tamura T, et al. Standar thoracic radiotherapy with or without concurrent dialy low-dose carboplatin in elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer. A phase III of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG9812). *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:195-202.
23. Larger C, Hsu C, Curran WJ, et al. Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: Secondary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:299a (abst 1193).
24. Haasbeek, Smith S, Slotman BJ, et al. Review alternative treatments for NSCLC. Critical review of nosurgical treatment options for stage I non-small cell lung cancer. *Incologist* 2008;3:309-19.
25. Peguret N, Dachele M, Lagerwaard F, et al. A brief report of 10-year trends in the use of stereotactic lung radiotherapy at a dutch academic medical center. *J Thorac Oncol* 2014;9:114-7.
26. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC, et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1618-24.
27. Brenner H, Arndt V. Long-term survival rates of patients with prostate cancer in the prostate-specific antigen screening era: Population based-estimates for the year 2000 by period analysis. *J Clin Oncol* 2005;23:441-7.
28. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, et al. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9.
29. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Eng J Med* 2005;352:1977-84.
30. Mark RJ, Anderson PJ, Akins M, et al. Interstitial high rate brachytherapy as monotherapy for early stage prostate cancer: Median 8 year results in 312 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(3Supl. 1):S147.
31. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:550-6.
32. Bartelink H, Horiot JC, Poormans PM, et al. Impact of a higher radiation dose on control local and survival in breast conserving therapy in early breast cancer: 10 years results of the randomized trial boost versus no boost. EORTC 22881-10882 Trial. *J Clin Oncol* 2007;30:3259-65.
33. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifeno with or without irradiation in women 70 years or older with early breast cancer. A report of futher follow-up. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, December 14-17, 2006.
34. Kukler IH, Williams LJ, Jack W, et al. Postoperative Radiotherapy In Minimum Elderly-PRIME II. Presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, December, 10-14, 2013.
35. Lim, Bellon JR, Gelman R, et al. A prospective study of conservation surgery without radiation therapy in select patients with stage I breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:1149-54.
36. Sounok S, Shi-Yi W, Soulos P, et al. Examining the cost-effectiveness of radiation therapy among older women with favorable-risks breast cancer. *JNCI* 2014;5:1-8.
37. Njeh Ch, Saunders MW, Langton BT, et al. Accelerated partial breast irradiation (APBI): A review of available techniques. *Radiat Oncol* 2010;5:90.
38. De las Heras M, Tisairie JL, Vázquez M, et al. Radioterapia parcial de la mama precoz. Revisión de la literatura y perspectivas futuras. *Revista Multidisciplinar de Cancer de Mama* 2010;2:7-14.
39. Orecchia R, Luini A, Veronesi P, et al.; IORT. Electron intraoperative treatment in patients with early-stage breast cancer: Data update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2006;6:605-11.
40. Huang J, Zhou S, Groome P, et al. Factors affecting the use of palliative radiotherapy in Ontario. *J Clin Oncol* 2001;19:137-44.
41. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology: Senior Adult Oncology V.1.20. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf.
42. Lippitz B, Linquist Ch, Paddich I, et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases: The current evidence. *Cancer Treatment Review* 2014;40(1):48-59.
43. Noel G, Bollet M, Noel S, et al. Linac sterotactic radiosurgery: An effective and safe treatment for elderly patients with brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1555-61.
44. Rades D, Abrahm JL. Reviews: The role of radiotherapy for metastatic epidural spinal cord compression. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:590-8.
45. Mishra M, Showalter T, Dicker P. Biomarkers of aging and radiation therapy tailored to elderly: Future of the field. *Sem Radiat Oncol* 2012;22:334-8.

Manejo quimioterápico en el paciente geriátrico

E. FONSECA¹, R. LOZANO², I. MATOS²

¹Universidad de Salamanca. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca.

²Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca

RESUMEN

El envejecimiento de la población es un hecho constatado en las últimas décadas en España, principalmente debido al descenso en la natalidad y el aumento en la esperanza de vida. Debemos tener en cuenta que muchos tipos de cáncer tienen su mayor incidencia después de los 60 años y que, sin embargo, la población anciana no ha sido representada de forma suficiente en los ensayos clínicos.

Un paciente anciano sin comorbilidades puede ser tratado de forma similar a la población adulta joven. Sin embargo, la realidad nos muestra la presencia de comorbilidades y alteraciones funcionales en este subgrupo de pacientes.

En el momento de decidir el tratamiento a administrar al paciente anciano debemos tener en cuenta su estado funcional y las alteraciones fisiológicas que acontecen en este subgrupo de personas, alteraciones en la absorción, distribución y excreción de medicamentos.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Paciente anciano. Toxicidad. Tratamiento personalizado. Cambios fisiológicos.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población es un hecho constatado en las últimas décadas en España. En 1981 el 11,2 % de la población superaba los 65 años, lo que suponía aproximadamente 4,2 millones de personas. Esta cifra prácticamente se ha duplicado en el 2012 con la presencia de 8,2 millones de personas mayores de 65 años. La previsión realizada para el año 2030 es que una de cada cuatro personas supere esta edad (1). De forma similar se espera que ocurra lo mismo en el resto de Europa y en países como Estados Unidos o Japón.

ABSTRACT

The aging of the population in Spain over the last decades, principally due to the fall in natality and the increase in life expectancy, is a proven fact. We should take into account that many types of cancer have their highest incidence in patients of over sixty. However, the elderly population has not been sufficiently represented in clinical trials.

Elderly patients without comorbidities can be treated in a similar way to the young adult population. However, reality shows us that in this subgroup of patients, comorbidities and functional alterations are present.

When we decide what treatment to give an elderly patient, we should take into consideration his functional status as well as physiological disorders that occur in this subgroup of patients, disorders in the absorption, distribution and excretion of drugs.

KEY WORDS: Chemotherapy. Elderly patient. Toxicity. Personalized treatment. Physiological changes.

Este hecho se debe fundamentalmente al descenso de la natalidad, con un índice en el año 2012 de 1,32 hijos por mujer, uno de los más bajos en el mundo, y al aumento en la esperanza de vida, que actualmente se sitúa en 78,9 años para el hombre y 84,9 años para la mujer.

Estos datos demográficos tienen gran importancia si tenemos en cuenta que muchos tipos de cáncer tienen su mayor incidencia después de los 60 años (2,3). Como se demuestra en el informe realizado por la Sociedad Española de Oncología Médica sobre las cifras de cáncer en España en el año 2012, el número de casos en pacientes mayores de 65 años fue de 130.107 por los 85.427 en

menores de 65 años. El cáncer ocupó la segunda causa de mortalidad en pacientes ancianos, con una cifra de 76.088 muertes. Además, si analizamos la mortalidad por rangos de edad, supone la primera causa de muerte entre las personas de 65 a 79 años, con un 40 % de los casos aproximadamente (4,5).

Por tanto, está claro que nos enfrentamos a un importante problema de salud que no ha sido representado de forma suficiente en los ensayos clínicos, ya que la proporción de pacientes mayores de 70 años incluidos en estos es muy baja (alrededor del 22 %, cifra que cae al 10 % si el punto de corte supera los 75 años) (6-9). Por otra parte, aquellos pacientes incluidos en los ensayos no representan de manera homogénea a los ancianos, ya que suelen excluirse aquellos que presentan ciertas comorbilidades que son frecuentes en esta población.

El manejo del cáncer en el paciente geriátrico es un problema creciente y ante esta situación debemos hacernos varias preguntas que nos ayudarán en la toma de decisiones: ¿el paciente va a fallecer a causa de su tumor? ¿Podrá tolerar el tratamiento de quimioterapia? ¿Este tratamiento va a producir más beneficios que riesgos?

CAMBIOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOCINÉTICA

Los ancianos pueden presentar disminución de la actividad de ciertas funciones orgánicas importantes por pérdida de esta con el paso de los años y de su reserva fisiológica. La quimioterapia somete al organismo a una situación de estrés en la que debe incrementar su respuesta ante un agente citotóxico externo. Pacientes con baja reserva funcional pueden presentar descompensaciones o complicaciones en diversos órganos. Todo ello además conlleva modificaciones en las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de los diferentes quimioterápicos. Por tanto es importante individualizar cada caso, teniendo en cuenta no sólo la edad cronológica del paciente, sino también su edad biológica atendiendo a comorbilidades existentes y previendo aquellas que potencialmente puedan surgir.

ABSORCIÓN

En el anciano puede existir una disminución de la absorción de ciertos fármacos, motivado por una serie de cambios fisiológicos que ocurren en el aparato digestivo. Existe un aumento del pH gástrico motivado por la atrofia de las células parietales, dificultando la absorción de fármacos que son ácidos débiles y facilitando, por otra parte, la de los básicos débiles. La atrofia celular también afecta a las criptas del intestino delgado, disminuyendo la superficie de absorción. Existe además una redistribución vascular con una disminución del flu-

jo sanguíneo intestinal que provoca un enlentecimiento de la motilidad gastrointestinal y una disminución en la absorción (10).

Pese a estas consideraciones no se recomienda la reducción de dosis por este hecho en antineoplásicos orales. Otro punto importante, teniendo en cuenta la dispersión geográfica que existe en ciertas zonas de España, son las ventajas que ofrece la quimioterapia oral que evita que los pacientes ancianos pasen largas horas en los hospitales de día. Por el contrario, sin una clara explicación por parte del médico de los beneficios, la posología y los posibles efectos no se logrará una adecuada adherencia terapéutica (11,12).

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS

La distribución de los fármacos en el organismo depende principalmente de tres factores: el volumen corporal, la unión de proteínas plasmáticas y la tasa de extracción de cada uno de los tejidos. Principalmente los dos primeros factores se ven modificados en el envejecimiento.

El primero de ellos se debe a un aumento del tejido graso que prácticamente dobla su proporción pasando de un 15 % a un 30 %, mientras que el agua intracelular disminuye de un 42 % a un 33 %. Esto da lugar a un mayor volumen de distribución de los fármacos liposolubles disminuyendo la concentración máxima del fármaco pero aumentando la semivida; de forma inversa ocurre con los fármacos hidrosolubles (10,13,14).

En lo que respecta a la unión a proteínas, se produce un descenso de la albúmina de hasta un 20 % por lo que antineoplásicos como los taxanos aumentan la fracción libre activa del fármaco en plasma. Otro hecho importante es la toma de múltiples fármacos en estos pacientes, pudiendo existir una competencia de la unión a la albúmina que llega a desplazar a los antineoplásicos, aumentando las concentraciones libres del agente quimioterápico.

FUNCIÓN RENAL Y EXCRECIÓN DE FÁRMACOS

Uno de los cambios más predecibles que acontecen con el envejecimiento es la disminución de la función renal, que además puede estar agravada por enfermedades como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, tan prevalentes en la población anciana. La utilidad de la creatinina sérica en estos pacientes como marcador único de la función renal puede no ser válida por la pérdida de masa muscular que acontece en los ancianos; por tanto debemos utilizar como parámetro la determinación mediante diferentes ecuaciones de la tasa de filtrado glomerular (15,16).

Un estudio retrospectivo realizado por Gelman y Taylor (18) demostró, en mujeres mayores de 65 años con cáncer de mama, que la toxicidad con el esquema ciclofosfamida, metrotexato y fluorouracilo eran mínimas cuando, en los dos primeros fármacos se ajustaban la dosis según el filtrado glomerular, sin comprometer la efectividad del tratamiento.

Debemos tener en cuenta que muchos de los fármacos de quimioterapia, o alguno de los metabolitos en los que se transforman o degradan, tienen una eliminación renal, por tanto el deterioro de la misma conlleva un aumento de la concentración del fármaco con el consiguiente aumento de efectos tóxicos.

Además ciertos citostáticos presentan como efectos adversos la aparición de vómitos o diarrea que provocan una disminución del volumen circulante, siendo en los pacientes ancianos más dificultosa su corrección, dando lugar en ocasiones a cuadros de deshidratación e insuficiencia renal de origen prerrenal que requieren la hospitalización para su corrección.

METABOLISMO HEPÁTICO

El envejecimiento se asocia a una disminución en el número de hepatocitos, por lo que el hígado reduce su tamaño paulatinamente a partir de los 20 años. Existe, así mismo, una alteración en el flujo hepático, de manera que este se reduce de un 0,3 a un 1,5 % por año a partir de los 25 años, lo que puede conllevar una vida media de eliminación más larga de determinados citotóxicos en este tipo de pacientes (19).

El metabolismo hepático se divide en dos pasos:

- Reacciones de fase I, catalizadas principalmente por el citocromo P450. La mayoría de los citotóxicos metabolizados por el hígado lo hacen a través de este sistema.
- Reacciones de fase II, o de conjugación, donde los citotóxicos son metabolizados a sustancias hidrosolubles, que posteriormente se eliminarán a través de la bilis o de la orina.

Las reacciones de fase I son las que pueden verse alteradas con mayor facilidad en los pacientes ancianos, mientras que las de fase II apenas se ven afectadas. A pesar de los cambios asociados al envejecimiento en el metabolismo hepático, estos no son condición suficiente para realizar modificaciones en la dosis de los citotóxicos. Sin embargo, hay que tener en cuenta otros aspectos, como son la afectación hepática por la propia enfermedad, o por otras comorbilidades como el alcoholismo o antecedentes de hepatitis, que pueden ser relevantes en la toma de decisiones.

De igual manera, la toma de medicación adicional, tan frecuente en los ancianos, puede afectar al sistema del citocromo P450, inhibiendo o potenciando su mecanismo de acción con las consiguientes alteraciones en la eliminación de determinados citotóxicos (20).

COMORBILIDAD Y TOXICIDADES

MIELOSUPRESIÓN. TOXICIDAD HEMATOLÓGICA

La reserva medular, en condiciones normales disminuye con la edad, de manera que los pacientes ancianos tienen mayor riesgo de desarrollar citopenias con los tratamientos oncológicos (19).

La incidencia de neutropenias en este subgrupo de pacientes se ve incrementada, siendo un efecto adverso a tener en cuenta dadas las complicaciones que aparecen de forma secundaria, como son las infecciones, hospitalizaciones y la elevada mortalidad que estas conllevan. Para evitar estas situaciones, lo más adecuado es llevar a cabo reducciones de dosis en los tratamientos administrados, aunque también se contempla la posibilidad de administrar factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), principalmente en los tratamientos potencialmente curativos en los cuales es necesario mantener la intensidad de dosis. La respuesta a los factores estimulantes de colonias es independiente de la edad, como ha quedado demostrado en varios estudios (21).

Del mismo modo, hay que tener en cuenta la anemia, tan prevalente en los pacientes ancianos con cáncer, ya sea debida a la propia enfermedad o a los tratamientos citotóxicos administrados (22). El uso de eritropoyetinas es controvertido, pero puede ser una opción en aquellos pacientes con anemia exclusivamente secundaria a la quimioterapia.

TOXICIDAD CARDIACA

La presencia de comorbilidades cardiovasculares, tales como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o valvular, son más frecuentes en el paciente anciano que en los jóvenes. La administración de antraciclinas, antracenodionas o anticuerpos monoclonales como el trastuzumab puede provocar la aparición de fallo cardiaco, siendo más frecuente en pacientes con alteraciones previas (23,24).

El riesgo de toxicidad está asociado íntimamente a la dosis total recibida, de esta forma en pacientes tratados con doxorubicina con dosis inferiores a 300 mg/m², el riesgo de fallo cardiaco se sitúa entre el 1-2 %, aunque en hasta un 25-30 % de los casos los pacientes pueden presentar disminución de la fracción de eyección ventricular de forma asintomática, siendo más frecuente en pacientes ancianos. Cuando la dosis supera los 500 mg/m² el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca en pacientes entre los 40 y 59 años se sitúa en torno a un 6 %, mientras que en los mayores de 60 llega hasta un 9 % aproximadamente (25,26).

Otros antineoplásicos que pueden provocar cardiopatía son las fluoropirimidinas por contracción de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, dando lugar a eventos isquémicos (27). Por otro lado, fármacos an-

tieméticos como el ondansetrón se han relacionado con alteraciones en la conducción, pudiendo provocar bradiarritmias (28).

POLIFARMACIA

Alrededor del 80 % de las personas mayores de 65 años toman al menos un medicamento al día. El término polifarmacia se define habitualmente como la toma de al menos 5 medicamentos diarios (29), este hecho ocurre aproximadamente en el 50 % de los ancianos e incluso hasta en un 20 % de casos toman diez o más fármacos (30).

Un estudio realizado en pacientes oncológicos registró que la media de fármacos prescritos diariamente era de ocho (31). Está claramente demostrada la relación que existe entre las reacciones adversas y el número de fármacos administrados (32), llegando a ser hasta en un 10 % de los casos el motivo de ingreso en este subgrupo de pacientes. Terret y cols. analizaron 135 pacientes ancianos con cáncer que tomaban diariamente al menos 5 medicamentos, hasta en 30 de estos casos observaron interacciones farmacológicas peligrosas (33). Estas son debidas principalmente a la inhibición o inducción que realizan ciertos fármacos sobre el citocromo P450 y a la unión competitiva con la albúmina para el transporte del fármaco por el torrente circulatorio. Otro hecho importante es que estos pacientes suelen ser excluidos de los ensayos clínicos, por lo que puede existir en ellos un aumento de complicaciones mayor al esperado o una disminución de la efectividad del tratamiento antineoplásico.

ESTADO FUNCIONAL

Como hemos visto, existen muchos cambios fisiológicos en el anciano, pero hay que tener en cuenta que el envejecimiento es un proceso heterogéneo, multidimensional e individualizado (34). Es por ello que la edad cronológica no es un factor fiable de las alteraciones funcionales, psicológicas o sociales, y por lo tanto, no debe ser un criterio para aceptar o rechazar un tratamiento agresivo (35).

Se recomienda por ello la aplicación de métodos para homogeneizar las discrepancias existentes entre la edad cronológica y la edad biológica o funcional. Las escalas usadas en la práctica clínica habitual en Oncología, como son el ECOG (Eastern Cooperative Group) o KPS (Karnofsky Performance Status Scale) no son representativas en este subgrupo de pacientes ancianos (36). Para ello se han elaborado diferentes escalas de evaluación geriátrica (CGA: Comprehensive Geriatric Assessment). Dentro de estas, existen algunas específicas para pacientes oncológicos que nos permiten estratificar a los enfermos y detectar problemas que pueden ser tratables, como la depresión o la malnutrición, o que interfieren directamente en los tratamientos citotóxicos.

Recogen diferentes aspectos como la situación funcional, comorbilidades, estado mental y psicológico, polifarmacia (o tratamientos concomitantes), estado nutricional, síndromes geriátricos y situación social (Tabla I).

TABLA I

Parámetro evaluado	Elementos de la evaluación
Estado funcional	<i>Perfomance status</i>
	Actividades básicas de la vida diaria (ABVD)
	Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD)
Comorbilidad	<i>Timed get up and go</i>
	Número de comorbilidades Gravedad de las comorbilidades
Condiciones socioeconómicas	Condiciones de vida
	Presencia de cuidadores
Estado mental	Mini-Mental
	Otras pruebas
Condición psicológica-emocional	Escala de depresión geriátrica
Farmacia	Número de medicamentos
	Necesidad de los medicamentos
	Riesgo de interacciones
Estado nutricional	Evaluación nutricional
Síndromes geriátricos	Demencia
	Delirio
	Depresión
	Caídas
	Abuso y negligencia
	Fracturas espontáneas

Adaptada de: Köhne CH, Folprecht G, Goldberg RM, et al. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. The Oncologist 2008;13:390.

Con estas escalas podremos distinguir entre 3 tipos de pacientes ancianos con cáncer (Fig. 1):

- *Grupo 1:* personas independientes y sin comorbilidades (conocidos como “fit”). Son aquellos que se beneficiarían de los tratamientos oncológicos de manera similar a la población adulta incluida en los ensayos.
- *Grupo 2:* es el grupo intermedio, el más difícil de manejar, ya que presentan comorbilidades o síndromes geriátricos que van a suponer un riesgo de toxicidad importante asociada a los tratamientos oncológicos. En ellos se recomienda la adminis-

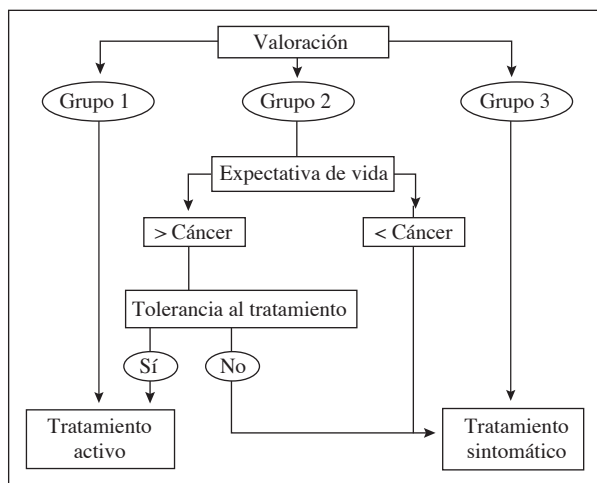


Fig. 1. Adaptada de: Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. *The Oncologist* 2000; 5:224-237.

tración de esquemas adaptados, con reducción de dosis, o especial cuidado en el tratamiento de soporte (G-CSF, eritropoyetinas, etc.).

- *Grupo 3*: pacientes frágiles (“unfit”). Dependientes en una o más actividades de la vida diaria, con 3 o más comorbilidades o uno o más síndromes geriátricos. Su expectativa de vida es relativamente corta, por lo que solamente serían subsidiarios de tratamiento sintomático.

El grupo 2 supone un verdadero desafío, ya que hay que identificar a aquellos pacientes capaces de tolerar el tratamiento y diseñar esquemas individualizados. En este aspecto existen pocos estudios que definan las modificaciones a llevar a cabo (37).

No obstante, estas escalas tienen sus limitaciones ya que no existe un consenso a la hora de establecer los parámetros que deben aplicarse. Son muy pocos los ensayos que las incluyen para poder diferenciar grupos de pacientes y saber cuáles son los esquemas adecuados a usar en estos subgrupos de pacientes.

En cuanto al uso de estas escalas, existen guías de consenso, como las NCCN (National Comprehensive Cancer Network) o las SIOG (International Society of Geriatric Oncology), que recomiendan su aplicación rutinaria en pacientes ancianos con cáncer (por encima de los 65 años). Sin embargo, a pesar de que ofrecen información útil, puede no ser necesario realizarlas en todos los pacientes.

Existen otros modelos que nos pueden ayudar a predecir la toxicidad de los tratamientos citotóxicos en estos pacientes.

- *Modelo CARG (Cancer and Aging Research Group)*. Entre sus parámetros se incluye la edad, el tipo de tumor, régimen de quimioterapia, función renal y hematológica, audición y actividad física y social medida a través de escalas geriátricas. Puede ser útil para predecir qué tipo de pacientes pueden tener toxicidades graves derivadas de los tratamientos (38).

- *Modelo CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High age)*. Nos ayuda a predecir la toxicidad hematológica y no hematológica en pacientes ancianos. Para llevarla a cabo se necesita conocer el régimen de tratamiento de quimioterapia y otros parámetros de laboratorio (creatinina sérica, albúmina, hemoglobina, LDH, pruebas de función hepática), así como el estado funcional, mental y nutricional (39).

CONCLUSIONES

Como hemos visto, la edad está asociada con una reducción progresiva en la reserva funcional de muchos órganos, así como una menor tolerancia al estrés, tanto físico, como emocional. Sin embargo, el envejecimiento es un proceso multidimensional e individualizado en el que debemos tener en cuenta que la edad cronológica no se correlaciona con la edad biológica o funcional.

Para el tratamiento de pacientes ancianos con cáncer, siendo conscientes de su escasa representación en los ensayos clínicos, debemos seguir una serie de precauciones:

- Las diferencias en la farmacocinética de los tratamientos citotóxicos en estos pacientes pueden contribuir a incrementar su toxicidad. Se debe prestar especial atención a los fármacos eliminados por el riñón. Las modificaciones de dosis deben llevarse a cabo por el aclaramiento de creatinina y nunca por los valores de creatinina sérica.
- Disponemos de modelos para identificar a aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar toxicidades derivadas de los tratamientos, como son el modelo CARG (Cancer and Aging Research Group) y CRASH (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High age).
- Se debe realizar una valoración de todas las comorbilidades y discapacidades funcionales antes de iniciar un tratamiento. Para ello podemos recurrir a las Escalas de Evaluación Geriátrica. Estas escalas nos permiten clasificar a los pacientes ancianos en diferentes grupos. Los pacientes sanos y sin comorbilidades deben tratarse de igual manera que los adultos jóvenes. No es necesario realizar reducciones de dosis, especialmente en tratamientos con intención curativa. En estos casos se puede optar por intensificar los tratamientos de soporte (G-CSF). En los pacientes frágiles, el tratamiento debe centrarse en el control de síntomas y mantener calidad de vida.

CORRESPONDENCIA:

Emilio Fonseca
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Salamanca
Paseo de San Vicente, 182
37007 Salamanca
e-mail: efonseca@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Abellán García A, Pujol Rodríguez R (2013). Un perfil de las personas mayores en España, 2013. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red no 1. [Fecha de publicación: 22/07/2013]. Available at: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos13.pdf>
2. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: an international issue in an aging world. *Semin Oncol* 2004;31:128.
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132(5):1133-45.
4. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2014. Obtenido el 10 de Febrero de 2014. Available at: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
5. Ferlay J, Soerjomatarm I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. 2012.
6. Yee KW, Pater JL, Pho L, et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: Why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003;21:1618.
7. Kumar A, Soares HP, Balducci L, et al. Treatment tolerance and efficacy in geriatric oncology: A systematic review of phase III randomized trials conducted by five National Cancer Institute-sponsored cooperative groups. *J Clin Oncol* 2007;25:1272.
8. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: Known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012;30:2036.
9. Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: A 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22:4626-31.
10. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997;13:169.
11. Partridge AH, Avorn J, Wang PS, et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:652.
12. Partridge AH, LaFountain A, Mayer E, et al. Adherence to initial adjuvant anastrozole therapy among women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:556.
13. Wallace S, Whiting B. Factor affecting drug binding in plasma of elderly patients. *BR J Clin Pharmacol* 1976;3:327-30.
14. Egorin MJ. Cancer pharmacology in the elderly. *Semin Oncol* 1993;20:43.
15. Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, et al. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: The renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer* 2007;110:1376.
16. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, et al. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 2007;18:1314.
17. 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.
18. Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with advanced breast cancer: The elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 1984;2:1406-14.
19. Woodhouse KW, Wynne HA. Age related changes in liver sie hand hepatic blood for: The influence on drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinetic* 1998;15:287-94.
20. Sawhney R, Sehl M, Naeim A. Physiologic aspects of aging: impact on cancer management and decision making, part I and part II. *Cancer J* 2005;11:449-61.
21. Shank WA JR, Balducci L. Recombinant hemopoietic growth factors: Comparative hemopoietic response in younger and older subjects. *J Am Geriatr Soc* 1992;40:151-4.
22. Ania BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, et al. Incidence of anemia in older people: An epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:825.
23. Olison RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: Analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990;4:3076-86.
24. Hudis C, Seidman A, Patron V, et al. Characterization of cardiac dysfunction observed in the Herceptin (trastuzumab) clinical trial. *Breast cancer research treatment* 1998;50:232 abstract 24.
25. Carver JR, Schuster SJ, Glick JH. Doxorubicin cardiotoxicity in the elderly: Old drugs and new opportunities. *J Clin Oncol* 2008;26:3122.
26. Vestal RE. Aging and pharmacology. *Cancer* 1997;80:1302.
27. Sorrentino MF, Kim J, Foderado AE, et al. 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity: Review of the literatura. *Cardiol J* 2012;19(5):453-8.
28. Freedman SB, Uleryk E, Rumantir M, et al. Ondasetron and the risk of cardiac arrhythmias: A systematic review and postmarketing analysis. *Ann Emerg Med* 2013 Dec 4;pii: S0196.0644.
29. Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ* 2006;333:143.
30. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870.
31. Gurwitz JH, Field TS, Avorn J et al. Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *Am J Med* 2000;109:87-94.
32. Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, et al. Risk factors for adverse drug events among nursing home residents. *Arch Intern Med* 2001;161:1629.
33. Terret C, Albrand G, Droz J et al. Multidimensional geriatric assessment reveals unknown medical problems in elderly cancer patients. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2004;23:766a.
34. Gelibter AJ, Di Segni S, Zeuli M, et al. Old age: Biologic versus chronologic. *J Clin Oncol* 2007;25(6):e8.
35. Muss HB. Older age: Not a barrier for cancer treatment. *N Engl J Med* 2001;345:1128-9.
36. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:1936.
37. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
38. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457.
39. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118:3377.

Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano

O.M. NIÑO GÓMEZ, J. GÓMEZ CODINA, C. SALVADOR COLOMA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

“... la edad no puede convertirse en un factor de riesgo para recibir un tratamiento inadecuado.”

Terrie Wetle. Age as risk factor for inadequate treatment.
JAMA 1987;258:516-7.

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-Hodgkin. Un gran porcentaje de estos pacientes son mayores de 60 años y el manejo de estos pacientes es con frecuencia subóptimo. 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.

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.

KEY WORDS: Diffuse large B cell lymphoma. Elderly. Management. Chemotherapy.

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

En la actualidad, el aumento progresivo de la población anciana supondrá un incremento en la incidencia del cáncer para las futuras dos décadas de hasta un 45 % (1). El linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) es el subtipo histológico más común de los linfomas no-Hodgkin (LNH), suponiendo aproximadamente

un tercio o más del total de linfomas del adulto y es el paradigma de neoplasia quimiocurable. La incidencia y mortalidad de los linfomas agresivos, particularmente la del LDCGB, aumenta con la edad, en especial en el grupo de los mayores de 65 años. Se estima que la mitad de los casos se originan en este grupo etario y más del 25 % de ellos son mayores de 70 años (2). La mediana de edad al diagnóstico de los LNH es de 67 años, con

una disminución clara de la supervivencia en edades superiores a los 55 años (3), por lo que el abordaje terapéutico de este grupo de pacientes cobra especial importancia y debe ser considerado una prioridad.

Un aspecto importante a destacar en este grupo de pacientes, además de la edad, es la importante comorbilidad asociada en el momento del diagnóstico. Datos de series retrospectivas muestran que hasta el 61 % de los pacientes mayores de 70 años llevan consigo como mínimo un condicionante de morbilidad al diagnóstico (patología cardiovascular, disfunción renal, polimedición, entre otros) en comparación con el 20 % de la población menor de 60 años (4), siendo esto un importante factor condicionante a la hora de elegir el esquema de tratamiento a utilizar, el ajuste de dosis y la toxicidad esperable, con el impacto que esto conlleva en la tasa de respuestas y la supervivencia global.

Sin embargo, a la hora de valorar otros factores pronóstico (carga tumoral, niveles de LDH, entre otros), esta diferencia no es evidente, ya que no parecen existir diferencias entre las características clínicas o biológicas intrínsecas del tumor entre la población joven y la anciana (5,6). En definitiva, las causas de la peor supervivencia de los linfomas agresivos del anciano son consecuencia del mayor número de efectos adversos graves relacionados con el tratamiento y con la mayor incidencia de comorbilidad en este grupo de edad (7,8).

Por otro lado es demasiado frecuente la tendencia a no tratar de forma adecuada a los pacientes ancianos, al considerarlos frágiles “a priori”, sin hacer una evaluación geriátrica integral previa que nos proporcione información completa para un adecuado abordaje terapéutico; la valoración geriátrica se convierte, por tanto, en una herramienta esencial para evitar tratamientos agresivos que se asocian a mayor toxicidad y complicaciones graves (9).

Es bien conocido que existen diversos factores que aumentan el riesgo de toxicidad con la quimioterapia en esta población, como son los cambios fisiológicos propios de la edad (alteración en el volumen de distribución, reducción en la función hepática y disminución del aclaramiento renal) que alteran la farmacocinética de los medicamentos; la presencia de otras patologías asociadas, que disminuyen la reserva funcional (la reserva hematopoyética con frecuencia está reducida y existe mayor riesgo de mielosupresión derivada de la quimioterapia) y la polimedición que muchos de estos pacientes reciben, que incrementa el riesgo de interacciones medicamentosas.

Basado en lo anteriormente expuesto, el objetivo fundamental del manejo de los linfomas agresivos del anciano consiste en identificar correctamente a aquellos pacientes que se puedan beneficiar de un tratamiento potencialmente curativo, haciendo especial énfasis en el tratamiento de soporte (medidas sociales, apoyo psicológico y uso de factores estimulantes de colonias) que

permita mejorar la tolerancia y minimizar los efectos secundarios derivados del tratamiento (10).

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 brinde tal 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 (11) (Tabla I).

TABLA I
ELEMENTOS DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

<i>Parámetros evaluados</i>	<i>Elementos de la evaluación</i>
Función	Performance status
	ADL
	IADL
Comorbilidad	Número de comorbilidades
	Gravedad de las comorbilidades
Situación socioeconómica	Condiciones de vida
	Presencia de un cuidador
Situación cognitiva	Mini-mental
Situación emocional	Escala de depresión geriátrica (GDS)
	Número de fármacos
Farmacia	Adecuación de los fármacos
	Riesgo de interacciones
Nutrición	Valoración mini-nutricional (MNA)
	Demencia
Síndromes geriátricos	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 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 (12).

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) (13).

Más recientemente, 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 habiendo sido previamente considerados “aptos” según la evaluación geriátrica integral (14).

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 decidida de acuerdo a los resultados que arrojó esta evaluación (15).

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.

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO ÓPTIMA EN LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento de los estadios precoces o enfermedad localizada, sigue siendo un punto controvertido en la actualidad. Desde el año 1998 cuando se publicó el trabajo de Miller y cols. (tratamiento combinado de 3 ciclos de quimioterapia con esquema CHOP seguido de RT del campo afecto) (16), se han realizado trabajos que discuten las ventajas del tratamiento combinado, ya que se ha visto que la quimioterapia exclusiva puede aportar los mismos beneficios, evitando la toxicidad tardía secun-

daria a la irradiación (17) y además porque las recaídas que se presentan en esta población son en su mayoría sistémicas (fuera del campo irradiado). Sin embargo, el esquema de Miller sigue siendo considerado estándar para la mayor parte de autores.

No obstante, para pacientes ancianos en estadio IA –confirmado por tomografía con emisión de positrones (PET)– y considerados no aptos según la evaluación geriátrica integral para recibir quimioterapia, el tratamiento con RT exclusiva puede ser una opción razonable. La dosis habitual de RT ha sido de 35-45 Gy, pero estudios recientes sugieren que se pueden obtener los mismos resultados con 30 Gy (18).

En cuanto al papel de la quimioinmunoterapia en estos estadios iniciales existen pocos estudios. Persky y cols. realizaron un ensayo fase II que incluía 60 pacientes con linfomas agresivos en el que se evaluaba el efecto de añadir rituximab al esquema de tratamiento combinado en pacientes con enfermedad localizada, obteniendo resultados bastante similares, aunque mejorando la supervivencia global a 4 años de un 88 %, según los datos históricos, hasta un 92 % (19). Datos indirectos similares sobre el beneficio del rituximab en los estadios iniciales se pueden extraer del estudio MInT (20).

En resumen, el tratamiento de los estadios localizados de los linfomas agresivos del anciano sigue sin estar completamente definido. Afortunadamente el pronóstico global de este grupo de pacientes es excelente y en función de las características individuales podremos elegir entre el esquema clásico de Miller, la QT prolongada sin radioterapia, siempre asociada a rituximab, o incluso la irradiación aislada en casos puntuales.

ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO ÓPTIMA EN ENFERMEDAD AVANZADA

En los linfomas agresivos del anciano con estadios avanzados o con factores pronóstico adversos, la quimioterapia con esquema CHOP consigue resultados similares a los alcanzados en pacientes jóvenes, pero con el inconveniente de una toxicidad mucho mayor que en estos, resultando en un 10-30 % de muertes tóxicas.

No obstante, en pacientes con buen estado general y sin mayor comorbilidad, que son candidatos a recibir tratamiento curativo según la evaluación geriátrica integral, las muertes relacionadas con el tratamiento son similares a las que se producen en pacientes jóvenes. Se ha comprobado que los intentos de reducir la toxicidad, disminuyendo la intensidad de dosis o sustituyendo la adriamicina por mitoxantrona, se asocian a peores resultados, con disminución notable de las tasas de respuesta completa y supervivencia global (21,22).

Similares conclusiones se obtuvieron al emplear combinaciones alternativas a CHOP, como CAP/BOP (ciclofosfamida, adriamicina, procarbazona, bleomicina, vincristina y prednisona), m-BACOD, VNCOP-B

(VP16, mitoxantrona, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) y P-VEBEC (epirubicina, ciclofosfamida, etopósido, vinblastina, bleomicina y prednisona) (23-25).

También se diseñaron esquemas de quimioterapia específicos para la población anciana, usando esquemas con dosis reducidas, en un intento por disminuir la toxicidad. Regímenes como VMP (etopósido, mitoxantrona, prednimustina); MVP (mitoxantrona, etopósido, prednisona); ACOP-B a bajas dosis (adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina), P/DOCE (epirubicina, vincristina, ciclofosfamida, etopósido, prednisona), MCOP (CNOP a dosis bajas) y VMP/CNOP (26-28).

Todos ellos cumplían con el objetivo de disminuir la toxicidad, pero con tasas de remisión completa menores que CHOP y la supervivencia a los 2 años no superaba el 33 %. Por esta razón se desestimó su uso, quedando relegado este tipo de tratamientos para pacientes muy frágiles en los que CHOP no sea una opción viable.

Con la llegada de la inmunoterapia (rituximab) se ha conseguido un notable impacto en los resultados del tratamiento de los linfomas agresivos tanto en población joven como anciana. El actual estándar de tratamiento fue establecido por el grupo francés GELA (Groupe d' Etude des Lymphomes de l'Adulte) con el estudio LNH-98,5 en pacientes mayores de 60 años y linfomas agresivos, el cual demostró que la adición de rituximab a ocho ciclos de tratamiento con quimioterapia CHOP, incrementaba favorablemente las respuestas en esta población.

La adición de rituximab mostró un incremento en la tasa de respuestas completas de 63 % a 75 %, un incremento en la supervivencia libre de progresión a 5 años de 30 % a 54 % y un aumento en la supervivencia global a 5 años de 45 % a 58 % (29). Este estudio no incluyó a pacientes mayores de 80 años, pero sí se observó un beneficio similar para los grupos de edad entre 60-70 años, 71-75 años y 76-80 años. La actualización reciente en el seguimiento a 10 años de estos pacientes confirma los resultados (30).

Además de los resultados del grupo francés, el estudio intergrupos americano (E4494) y el estudio RICOVER-60 han evaluado el papel de la inmunoterapia en pacientes ancianos, con similares resultados a los del grupo GELA. El trabajo americano pretendía, en una segunda aleatorización, evaluar el uso de rituximab de mantenimiento *vs.* observación, para aquellos pacientes que alcanzaron respuesta con quimioterapia de primera línea (CHOP *vs.* R-CHOP); los resultados -en esta segunda parte del estudio- fueron similares para ambos brazos de tratamiento y se observó que el beneficio de rituximab en mantenimiento estaba presente únicamente en los pacientes que no lo habían recibido como parte del tratamiento inicial (31).

Una estrategia empleada para intentar mejorar los resultados del tratamiento convencional ha sido el incremento de la dosis administrada mediante la disminución del intervalo interciclos; esto es, la administración de CHOP cada 14 días. El grupo alemán publicó un estudio aleatorizado, con más de 600 pacientes (estudio NHL-B2), en el que se demuestra que CHOP-14 es superior a CHOP-21 en tasas de respuestas y supervivencia y, además, es menos tóxico que el esquema convencional en la población anciana (32).

Otro estudio fase II también evaluó la factibilidad y eficacia de un nuevo régimen bisemanal R-COMP-14 (rituximab, ciclofosfamida, adriamicina liposomal no pegilada, vincristina y prednisona) para pacientes mayores (edades comprendidas entre 62-82 años, con una media de 73 años) con linfomas agresivos (linfoma difuso de células grandes B) y comorbilidad cardíaca moderada a severa. Los resultados revelan supervivencias libre de progresión y global a los 4 años de 77 % y 67 % respectivamente, con incidencia de toxicidad cardíaca grado 3-4 en el 17 % de los casos (33).

El estudio RICOVER-60 confirma los beneficios en la administración del esquema R-CHOP cada 14 días, tras ser comparado con el esquema CHOP-14, tanto en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global (34).

No obstante una actualización del citado trabajo en población anciana y que fue presentado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en 2011, no demostró dicho beneficio tras compararlo con el esquema habitual de administración trisemanal. El estudio LNH03-6B aleatorizó a recibir esquema R-CHOP cada 21 días versus R-CHOP cada 14 días, encontrando tasas de respuesta completa del 75 % para R-CHOP-21 y 72 % para R-CHOP-14 sin diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de evento, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, tras una mediana de seguimiento de 37 meses. El análisis por subgrupos no permitió identificar una población que se beneficiara con el esquema de dosis densas (35,36).

Entre la población mayor de 80 años se realizó un estudio francés que evaluaba la efectividad del esquema R-MiniCHOP (dosis reducidas de adriamicina, ciclofosfamida y vincristina) que alcanzó una supervivencia global del 59 % a los 2 años con un 8 % de muertes tóxicas (originadas principalmente por complicaciones infecciosas y toxicidad hematológica) debido a esto, el empleo rutinario de la profilaxis primaria con factores estimuladores de colonias (G-CSF) es una necesidad ante la instauración de un tratamiento con intención curativa en esta población de pacientes (37).

En la tabla II se relaciona un resumen de los trabajos más relevantes sobre el uso de quimioterapia estándar en la población anciana.

TABLA II
ESTUDIOS SOBRE USO DE QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR EN POBLACIÓN MAYOR

Referencia	Pacientes	Edad	Tratamiento	Respuesta completa (%)	Supervivencia (%)	Conclusiones
<i>Pfreundschuh et al., 2004</i>	689	61-75	CHOP-21	60,1	40,6 (a los 5 años)	CHOP-14 como nuevo estándar en ≥ 60 años
			CHOEP-21	70		
			CHOP-14	76,1		
			CHOEP-14	71,6	53,3 (a los 5 años)	
<i>Feugier et al., 2005</i>	399	60-80	CHOP-21	63	45 (a 5 años)	R-CHOP-21 como nuevo estándar
			R-CHOP-21	75	58 (a 5 años)	
<i>Habermann et al., 2006</i>	632	≥ 60	R-CHOP (n = 318)		53 (a los 3 años)	Beneficio del uso de rituximab
			CHOP (n = 314)		46 (a los 3 años)	
<i>Zaja et al., 2006</i>	30	60-75 (mediana 69)	R-CHOP-21 (con doxorubicina liposómica pegilada)	59	68,5 (a los 2 años)	Disminución de toxicidad extrahematológica
<i>Rigacci et al., 2006</i>	26	> 60	R-CHOP-14	77	79 % (a los 2 años)	Beneficio de rituximab + mayor densidad de dosis
<i>Delarue R et al., 2011</i>	602	> 60 (mediana 70)	R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21	72 vs. 75		No diferencias en SLP y SG
<i>Peyrade F et al., 2011</i>	150	> 80	R-mini-CHOP		59 % (a los 2 años)	Beneficio en SG

PROFILAXIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La incidencia de progresión o recaída en el SNC en linfomas agresivos (LDCGB) es de aproximadamente 5 % (38). La indicación de realizar profilaxis del SNC es bastante controvertida para la población en general (específicamente en lo que respecta al LDCGB), no siendo diferente esta situación para los pacientes ancianos. La principal controversia radica en encontrar la mejor forma de realizarla ya que, aproximadamente, más del 50 % de las recaídas en SNC ocurren en el contexto de recaídas sistémicas, siendo estas no prevenibles con profilaxis. En el caso de las recaídas aisladas en SNC la mayoría de ellas son intraparenquimatosas, siendo la profilaxis intratecal insuficiente en el control de las mismas (39). En el caso de estar indicada la neuroprofilaxis, el uso de citarabina liposomal sería una buena opción terapéutica a considerar en los pacientes ancianos, debido a su vida media prolongada en líquido cefalorraquídeo y necesidad de menor número de punciones lumbares (39); desa-

fortunadamente no hay evidencia de estudios aleatorizados que soporten su indicación.

EL PACIENTE FRÁGIL NO CANDIDATO A TRATAMIENTO CON INTENCIÓN CURATIVA

La identificación del paciente frágil, como se discutió previamente, requiere de una evaluación integral desde el punto de vista geriátrico y va más allá de la edad cronológica del paciente, por lo que no hay una definición precisa que englobe este concepto.

Una vez identificado al paciente como "frágil", no subsidiario de tratamiento con intención curativa, el objetivo del tratamiento debe estar encaminado hacia el adecuado control de los síntomas que le permita alcanzar una aceptable calidad de vida. En estos casos el tratamiento con monoquimioterapia oral (clorambucilo o etopósido) podría tener un rol importante en el tratamiento paliativo de los síntomas, así como el uso adyuvante de corticoides sistémicos.

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.

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 antraciclinas.

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 antraciclinas (40,41).

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 dada la escasa evidencia científica disponible es muy difícil su incorporación a la práctica clínica habitual.

FUTURAS DIRECTRICES

En la actualidad se necesita de estudios clínicos prospectivos dirigidos específicamente a la población anciana (con especial atención a pacientes mayores de 80 años), con el fin de establecer algoritmos de tratamiento tanto en primera línea como en los casos de enfermedad refractaria o en recaída. Como bien es sabido, la terapia de rescate estándar utilizada en pacientes jóvenes (quimioterapia a altas dosis seguido de trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos) no es una opción vá-

lida para este grupo de pacientes, de ahí la necesidad de poder contar con nuevas estrategias de tratamiento, con la evidencia científica de trabajos prospectivos.

Nuevas dianas biológicas de tratamiento se encuentran en estudio (inhibidores tirosincinasa, PI3K, mTOR, lenalidomida y bortezomib) y han mostrado beneficio en supervivencia libre de progresión en ensayos clínicos fase II, con la ventaja de un aparente menor perfil de toxicidad, lo que supone un atractivo como posibilidad de tratamiento para los pacientes ancianos (42-46).

CONCLUSIONES

Los pacientes ancianos con linfomas agresivos son una población especial que se caracteriza por presentar mayor número de comorbilidades, peor estado general, menos reserva hematológica y alteraciones farmacocinéticas relacionadas con disminución en el metabolismo y aclaramiento de los fármacos, por lo que la aproximación terapéutica de estos pacientes debe estar fundamentada en los resultados de una adecuada evaluación geriátrica integral (no sólo por la edad), que incluya múltiples áreas del envejecimiento y nos brinde una información más objetiva acerca de los pacientes candidatos a una estrategia de tratamiento con intención curativa.

En la actualidad, el tratamiento estándar para la población anciana que no presenta criterios de fragilidad, y que por tanto se beneficia de una estrategia curativa, sigue siendo el esquema R-CHOP con soporte de factores estimulantes de colonias (29). Incluso en pacientes mayores de 80 años el tratamiento con R-mini-CHOP ha demostrado ser una alternativa razonable que prolonga la supervivencia global (36). Para enfermos muy ancianos y debilitados, considerados "frágiles", probablemente esté indicada una actitud paliativa, con esquemas adaptados de baja toxicidad (26-28).

CORRESPONDENCIA:

José Gómez Codina
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Fe
Avda. Campanar, 21
46009 Valencia
e-mail: gcodina@ono.com

BIBLIOGRAFÍA

- Balducci L, Colloca G, Cesari M, et al. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surgical Oncology* 2010;19(3):117-23.
- O'Reilly SE, Connors JM, Macpherson N, et al. Malignant lymphomas in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1997;13:251-63.
- Han X, Kilfoy B, Zheng T, et al. Lymphoma survival patterns by WHO subtype in the United States, 1973-2003. *Cancer Causes Control* 2008;19(8):841-58.
- Van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML, Breed WP, et al. Prevalence of co-morbidity and its relationship to treatment among unselected patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma, 1993-1996. *Ann Hematol* 1999;78:315-9.
- Shipp M. Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Oncol* 1992;4:856-62.
- Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high risk" disease? *Blood* 1994;83:1165-73.
- Coiffier B. What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? *Ann Oncol* 1994;5:873-5.

8. Obrist R. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients: Where to go from here? *Eur J Cancer* 1994;30A:1213-4.
9. Hanson LC, Muss HB. Cancer in the oldest old: making better treatment decisions. *J Clin Oncol* 2010;28(12):1975-6.
10. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
11. Gómez Codina José. *Linfomas B y T*. Biología, Clínica y Tratamiento. 3ª ed. 2012. p. 402.
12. A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma: The international Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors project. *N Eng J Med* 1993;329(14):987-94.
13. 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.
14. 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.
15. 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(Supl. 4):iv 117.
16. Miler TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998;339(1):21-6.
17. Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 2007;25(7):787-92.
18. Lowry L, Smith P, Qian W, et al. Reduced dose radiotherapy for local control in non-Hodgkin lymphoma: A randomised phase III trial. *Radiotherapy and Oncology* 2011;100:86-92.
19. Persky DO, Unger JM, Spier CM, et al.; Southwest Oncology Group. Phase II study of rituximab plus three cycles of CHOP and involved-field radiotherapy for patients with limited-stage aggressive B-cell lymphoma: Southwest Oncology Group study 0014. *Journal of Clinical Oncology* 2008;10:2258-63.
20. Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006;7:379-91.
21. Osby E, Hagberg H, Kvaloy S, et al. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: Results of a Nordic Lymphoma Group Randomized Trial. *Blood* 2003;101(10):3840-8.
22. Orlandi E, Lazzarino M, Brusamolino E, et al. C. Non-Hodgkin's lymphoma in elderly: The impact of advanced age on therapeutic options and clinical results. *Haematologica* 1991;76:204-8.
23. Grogan L, Corbally N, Dervan PA, et al. Comparable prognostic factors and survival in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with standard-dose adriamycin-based regimens. *Ann Oncol* 1994;5(Supl. 2):47-51.
24. Zinzani PL, Bendandi M, Gherlinzoni F, et al. VNCOP-B regimen in the treatment of high-grade non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Haematologica* 1993;78:378-82.
25. Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A, et al. Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: First-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients. *Blood* 1999;94:33-8.
26. Kouroukis CT, Browman GP, Esmail R, et al. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin lymphoma: A systematic review. *Ann Intern Med* 2002;136:136-43.
27. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphomas. *N Engl J Med* 1993;328:1002-6.
28. O'Connell MJ, Earle JD, Harrington DP, et al. Initial chemotherapy doses for elderly patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1986;4:1418.
29. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long-term results of the RCHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse Large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes d'Adulte. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23:4117-26.
30. Coiffier B, Thieblemont C, Den Neste Van 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(12):2040-5.
31. 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(19):3121-7.
32. 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(3):634-41.
33. Corazzelli G, Frigeri F, Arcamone M, et al. Biweekly rituximab, cyclophosphamide, vincristine, non-pegylated liposome-encapsulated doxorubicin and prednisone (R-COMP-14) in elderly patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma and moderate to high 'life threat' impact cardiopathy. *Br J Haematol* 2011;154:579-89 [PubMed: 21707585].
34. 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 randomized controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncology* 2008;9:105-16 [PubMed: 18226581].
35. Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP 21 in elderly patients with diffuse Large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the second interim analysis of the LNH03-6B GELA Study. *Ann Oncol* 2011;22(Supl. 4):iv 117.
36. Cunningham DSP, Mouncey P, Qian W, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:Abstract #8000.
37. Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C y cols.: Attenuated immunotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2011; 12(5): 460-8.
38. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. Highdose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomized phase 2 trial. *Lancet* 2009;374:1512-20.
39. Glantz MJ, LaFollette S, Jaeckle KA, et al. Randomized trial of a slow-release versus a standard formulation of cytarabine for the intrathecal treatment of lymphomatous meningitis. *J Clin Oncol* 1999;17:3110-6.
40. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *Journal of the National Cancer Institute* 2010;102:14-25.
41. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011b;47:8-32.
42. Sinha R, DeJoubner N, Flowers C. Novel agents for diffuse large B-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20:669-80.

43. Robertson MJ, Kahl BS, Vose JM, et al. Phase II study of enzastaurin, a protein kinase C beta inhibitor, in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:1741-6 [PubMed: 17389337].
44. denHollander J, Rimpi S, Doherty JR, et al. Aurora kinases A and B are up-regulated by Myc and are essential for maintenance of the malignant state. *Blood* 2010;116:1498-505 [PubMed:20519624].
45. Ruan J, Martin P, Furman RR, et al. Bortezomib plus CHOP-rituximab for previously untreated diffuse large B-cell lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2011;29:690-7 [PubMed: 21189393].
46. Hernandez-Ilizaliturri FJ, Deeb G, Zinzani PL, et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype. *Cancer* 2011;117:5058-66 [PubMed: 21495023].

Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano

P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los gliomas de alto grado son los tumores primarios cerebrales más frecuentes en el adulto. La edad media de la población en los países industrializados crece de manera paulatina y la unión de estas 2 variables hace que debemos replantear el tratamiento de los ancianos diagnosticados de gliomas de alto grado. En los últimos años se han producido avances tanto en el conocimiento molecular de la enfermedad como en las técnicas diagnósticas y terapéuticas que permiten ser más selectivos en el tratamiento, intentando mejorar la supervivencia de estos pacientes comprometiendo, lo menos posible, su calidad de vida. En esta revisión analizaremos la situación actual del manejo de los pacientes ancianos diagnosticados de gliomas de alto grado.

PALABRAS CLAVE: Glioma. Anciano. Quimioterapia. MGMT.

INTRODUCCIÓN

La edad media de diagnóstico de los gliomas de alto grado, fundamentalmente glioblastoma (GB) está aumentando paulatinamente, en consonancia con el incremento de edad de la población (1). El manejo de estos pacientes es muy controvertido dado que la información proveniente de la investigación clínica es muy escasa, en relación con la imposibilidad de incluirlos en dichos estudios por un criterio, exclusivamente, de edad.

Dadas las especiales peculiaridades de este tipo de tumores, entre los objetivos del tratamiento están, de manera inicial y con suma importancia para el equipo que atiende al paciente, la mejora de los síntomas secun-

ABSTRACT

High grade gliomas are the most frequent primary brain tumors in adult. Median age of people in Western countries keep on growing and the conjunction of these variables make us reorganize the treatment of the high grade gliomas diagnosed in the elderly. Some advances have been produced in last years in the molecular knowledge so in the diagnosis and therapeutical weapons that let us be more specific in the treatment with a better quality of life for patients. In this review we analyze the state of the art about clinical management of the elderly patients with high grade gliomas.

KEY WORDS: Glioma. Elderly. Chemotherapy. MGMT.

darios a la enfermedad así como el intentar mantener, de la mejor manera posible, la calidad de vida del paciente.

Como hemos comentado, la mayoría de los estudios importantes desarrollados en GB han dejado de lado a los pacientes ancianos. A este respecto, recalcar los datos del estudio realizado por EORTC y NCIC y liderado por Roger Stupp que sirvió para integrar el tratamiento concomitante de radioterapia y temozolomida como el estándar de tratamiento para pacientes con GB. En dicho estudio, los resultados exploratorios demostraron que la adición de temozolomida a la radioterapia tenía un efecto beneficioso pero en descenso en los pacientes mayores de 65 años (sólo se podían incluir enfermos de menos de 70 años en dicho estudio) (2).

Algunas de las razones que podrían explicar el porqué de esta falta de investigación en pacientes ancianos con GB podrían ser la posible toxicidad incrementada a los tratamientos oncológicos, la falta de accesibilidad a tratamientos complejos, el proceso de toma de decisiones por parte de familiares...

EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes mayores de 65 años representan un tercio de todos los GB diagnosticados cada año y esta tendencia va en aumento (1). Algunos estudios reflejan que los ancianos presentan un riesgo entre 3 y 4 veces mayor de desarrollar un tumor cerebral que la población más joven (3). En datos de los registros americanos se ha objetivado que ha habido en los últimos 20-30 años un incremento del número de diagnósticos de GB en la población, y este incremento está en relación, casi exclusivamente, con la población mayor de 70 años (4). Estos datos permiten estimar que, en los próximos 20 años, el número de GB en pacientes mayores de 65 años se doblará, acaparando dos tercios de todos los GB diagnosticados en 2030 (5).

ASPECTOS CLÍNICOS

En ocasiones, los síntomas que aparecen en los pacientes ancianos con GB suelen ser menospreciados y achacados a otras comorbilidades propias de la edad; esto hace que se retrase el diagnóstico y, además, se haga en una situación más avanzada de la enfermedad.

A este respecto algunos estudios han detectado que hay diferencias en cuanto a los síntomas de presentación en comparación con los de población más joven. Por ejemplo, este trabajo retrospectivo (6) destaca que los síntomas más frecuentes son los relacionados con el deterioro cognitivo, trastornos del lenguaje y parestias; sin embargo, la cefalea o la hipertensión intracraneal se objetivaron con menos frecuencia que en otros pacientes más jóvenes.

Por otro lado, la fase sintomática suele ser más corta y más detrimental que en pacientes más jóvenes (7).

FACTORES PRONÓSTICOS

Estudios poblacionales demuestran que los pacientes ancianos presentan un peor pronóstico que aquellos que son más jóvenes; entre las razones podríamos destacar que suelen tratarse con cirugía menos que los más jóvenes, al igual que el acceso a radioterapia o quimioterapia. También es verdad que los factores pronósticos más habituales utilizados en el tratamiento del GB tienen en cuenta la edad y el *performance status* (PS), por lo que podría explicar este menor acceso a las terapias habituales (8,9).

Algunos trabajos (10,11) han analizado el papel que el PS puede jugar en los pacientes ancianos con GB a la hora de valorar el pronóstico; parece ser que el PS > 70 debería ser utilizado como punto de corte.

Diferentes trabajos han analizado el papel de MGMT en ancianos y su efecto en la supervivencia (12-17); todos estos trabajos indican que los ancianos con metilación de MGMT presentan un mejor pronóstico, al igual que pasa con poblaciones más jóvenes.

En cuanto a IDH1, la presencia de mutaciones es casi nula en ancianos con GB y esto podría explicar, en parte, el mal pronóstico del GB en ancianos (18).

TRATAMIENTO

CIRUGÍA

Varios estudios analizan la importancia de la extensión de la resección como factor pronóstico en los pacientes ancianos, tanto en supervivencia libre de progresión (SLP) como global (SG) (19-21). La mayoría de esos estudios son con pocos pacientes y retrospectivos pero pueden ayudar a entender el papel de la cirugía en los ancianos con GB; existe un incremento en la supervivencia de los pacientes ancianos cuando se plantea una cirugía de resección frente a una biopsia exclusivamente. Sin embargo, la presencia de algunos factores (déficit neurológico, mal PS, tumores grandes o pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica) puede hacer que el beneficio de la resección sea menor.

RADIOTERAPIA

Desde el año 2007 sabemos que el tratamiento con radioterapia (RT) incrementa la supervivencia de los ancianos con GB que presentan un PS > 60 (22), en comparación con el mejor tratamiento de soporte. El tratamiento hipofraccionado puede ser una buena alternativa teniendo en cuenta que reduce la duración del tratamiento; al menos dos estudios (23) fase III han demostrado que no hay diferencias respecto al fraccionamiento estándar.

QUIMIOTERAPIA

Los datos del estudio de Stupp sólo permitían la inclusión de pacientes hasta los 70 años. Diferentes estudios han analizado, con posterioridad, el papel de la quimioterapia (QT) en el control del GB en el anciano. Estudio fase II del grupo francés ANOCEF (24) evalúa el papel de temozolomida (TMZ) en pacientes mayores de 70 años. Este trabajo demuestra una mejora del 33 % en la situación funcional de los pacientes y una tendencia a una mayor supervivencia, sobre todo en aquellos que presentan metilación de MGMT. La toxicidad fue aceptable.

En un estudio fase III (25) que compara TMZ en monoterapia frente RT sola en pacientes con gliomas de alto grado mayores o iguales a 65 años con un PS mayor o igual a 60, no hubo diferencias en cuanto a supervivencia entre los dos grupos, aunque aquellos que presentaban metilación de MGMT tenían una mejor expectativa de vida.

Otro estudio randomizado fase III (26) incluía pacientes mayores o iguales a 60 años; los pacientes eran randomizados a 3 brazos: RT con 60 Gys en 30 fracciones, RT con 34 Gys en 10 fracciones y aquellos que recibían TMZ. La SG fue mayor con TMZ si lo comparamos con la RT estándar pero no así frente a la hipofraccionada.

En el momento de la recaída, muy pocas drogas han sido evaluadas en este grupo de edad. Algunos ejemplos, como fotemustina, presentan una tasa de respuestas del 43 % (27), con una toxicidad esperable con dicho fármaco.

TRATAMIENTOS CONCOMITANTES

Iwamoto y cols. recogieron la experiencia del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de New York de pacientes mayores de 65 años tratados entre 1997 y 2007 (6). Los pacientes que recibieron tratamiento concomitante no presentaron un beneficio respecto a aquellos que recibieron RT y, posteriormente, TMZ adyuvante, en términos de supervivencia.

Algunos fases II (28-31) que han incluido pacientes ancianos con buen PS presentan medianas de SLP y SG de 10 y 13 meses, respectivamente, con una toxicidad moderada. A este respecto es de enorme importancia la evaluación de la calidad de vida y el impacto neurocognitivo en todos los estudios que se hagan en esta población.

NUEVAS TERAPIAS

Los estudios con bevacizumab (BVZ) en primera línea (AVAglio y RTOG0825) sugieren que todos los pa-

cientes, en relación con el grupo de edad, se benefician por igual de dicho tratamiento. Sin embargo, un estudio francés (32) no consigue demostrar que la adición de BVZ a TMZ en ancianos con estado general malo produzca beneficio alguno.

TRATAMIENTO DE SOPORTE

El tratamiento con corticoides y antiepilépticos debe seguir los protocolos habituales de uso en población general; sin embargo, y dado que estos fármacos conllevan una gran cantidad de efectos secundarios, deberemos ser más escrupulosos en su uso para evitar complicaciones del resto de comorbilidades que estos pacientes ya presentan.

CONCLUSIÓN

La incidencia de los gliomas de alto grado y especialmente el GB, va a tener un incremento en la población anciana importante en los próximos años.

Las especiales características de estos pacientes, así como las diferencias en la presentación de la enfermedad, hacen obligado plantear estrategias diagnósticas proactivas en ellos.

Los datos actuales demuestran que debemos seguir investigando específicamente en esta patología del anciano y ofrecer tratamientos útiles y ajustados a su fisiología.

CORRESPONDENCIA:

Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: pedro.perez@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Greig NH, Ries LG, Yancik R, et al. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderly. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1621-4.
- Laperriere N, O'Callaghan C, Ding K, et al. Rationale and design for a phase III randomized controlled trial in elderly patients with glioblastoma multiforme: NCIC CTG CE. Paper presented at: 13th Biennial Canadian Neuro-Oncology Meeting 16-18 May 2008; Banff, Alberta, Canada.
- Deorah S, Lynch CF, Sibenaller ZA, et al. Trends in brain cancer incidence and survival in the United States: Surveillance, epidemiology, and end results program, 1973 to 2001. *Neurosurg Focus* 2006;20:E1.
- Hess KR, Broglio KR, Bondy ML. Adult glioma incidence trends in the United States, 1977-2000. *Cancer* 2004;101:2293-9.
- Balducci L, Colloca G, Cesari M, et al. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surg Oncol* 2010;19:117-23.
- Iwamoto FM, Cooper AR, Reiner AS, et al. Glioblastoma in the elderly: The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Experience (1997-2007). *Cancer* 2009;115:3758-66.
- Lowry JK, Snyder JJ, Lowry PW. Brain tumors in the elderly: Recent trends in a Minnesota cohort study. *Arch Neurol* 1998;55:922-8.
- Lutterbach J, Bartelt S, Momm F, et al. Is older age associated with a poor prognosis due to different patterns of care? A long-term study of 1346 patients with glioblastomas or brain metastases. *Cancer* 2005;103:1234-44.
- Iwamoto FM, Reiner AS, Panageas KS, et al. Patterns of care in elderly glioblastoma patients. *Annals Neurol* 2008;64:628-34.
- Glantz M, Chamberlain M, Liu Q, et al. Temozolomide as alternative to irradiation for elderly patients with newly diagnosed malignant gliomas. *Cancer* 2003;97:2262-6.

11. Scott JG, Bauchet L, Fraum TJ, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors for glioblastoma patients aged 70 years or older. *Cancer* 2012;118:5595-600.
12. Piccirilli M, Bistazzoni S, Gagliardi FM, et al. Treatment of glioblastoma multiforme in elderly patients. Clinico-therapeutics remarks in 22 patients older than 80 years. *Tumori* 2006;92:98-103.
13. Sijben AE, McIntyre JB, Roldan GB, et al. Toxicity from chemoradiotherapy in older patients with glioblastoma multiforme. *J Neurooncol* 2008;89:97-103.
14. Gerstner ER, Yip S, Wang DL, et al. MGMT methylation is a prognostic biomarker in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma. *Neurology* 2009;73:1509-10.
15. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. Temozolomide concomitant and adjuvant to radiotherapy in elderly patients with glioblastoma: Correlation with MGMT promoter methylation status. *Cancer* 2009;115:3512-8.
16. Minniti G, Salvati M, Arcella A, et al. Correlation between O6-methylguanine DNA methyltransferase and survival in elderly patients with glioblastoma treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *J Neurooncol* 2011;102:311-6.
17. Weller M, Hentschel B, Felsberg J, et al. Impact of MGMT promoter methylation in glioblastoma of the elderly. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.):Abstract 2001.
18. Hartmann C, Hentschel B, Wick W, et al. Patients with IDH1 wild type anaplastic astrocytomas exhibit worse prognosis than IDH1-mutated glioblastomas, and IDH1 mutation status accounts for the unfavourable prognostic effect of higher age: Implications for classification of gliomas. *Acta Neuropathol* 2010;120:707-18.
19. Iwamoto FM, Reiner AS, Nayak L, et al. Prognosis and patterns of care in elderly patients with glioma. *Cancer* 2009;115:5534-40.
20. Simpson JR, Horton J, Scott C, et al. Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: Results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:239-44.
21. Martínez R, Janka M, Soldner F, et al. Gross-total resection of malignant gliomas in elderly patients: Implications in survival. *Zentralbl Neurochir* 2007;68:176-81.
22. Keime-Guibert F, Chinot O, Tailander L, et al. Radiotherapy for glioblastoma in the elderly. *N Engl J Med* 2007;356:1527-35.
23. Roa W, Brasher PM, Bauman G, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: A prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1583-8.
24. Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: An ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3050-5.
25. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009;13:707-15.
26. Malmstrom A, Geenberg BH, Marosi C, 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;13:916-26.
27. Santoni M, Scoccianti S, Lolli I, et al. Efficacy and safety of second-line fotemustine in elderly patients with recurrent glioblastoma. *J Neurooncol* 2013;113:397-401.
28. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. *Cancer* 2003;97:657-62.
29. Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C 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;83:93-9.
30. Minniti G, De Sanctis V, Muni R et al. Hypofractionated radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy with temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2009;91:95-100.
31. Minniti G, De Sanctis V, Muni R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma in elderly patients. *J Neurooncol* 2008;88:97-103.
32. Ahn GO, Brown JM. Role of endothelial progenitors and other bone marrow-derived cells in the development of the tumor vasculature. *Angiogenesis* 2009;12:159-64.