

# Radioterapia en el paciente anciano

MIREN GAZTAÑAGA BORONAT, PINO ALCÁNTARA CARRIÓ

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

## RESUMEN

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

**PALABRAS CLAVE:** Radioterapia. Anciano. Eficacia. Toxicidad.

## ¿QUÉ ES LA RADIOTERAPIA?

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

## ABSTRACT

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

**KEYWORDS:** Radiotherapy. Elderly. Efficacy. Toxicity.

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

## ¿QUIÉN ES EL PACIENTE ANCIANO?

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

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

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

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

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

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

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

#### ALGUNOS EJEMPLOS DE RADIOTERAPIA AL ANCIANO EN LOS TUMORES MÁS FRECUENTES

##### CÁNCER DE MAMA

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

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

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

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

#### CÁNCER DE PRÓSTATA

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

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

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

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

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

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

#### CÁNCER DE PULMÓN

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

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

### CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

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

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

### GLIOBLASTOMA MULTIFORME

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

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

### RADIOTERAPIA PALIATIVA

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

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

### CONCLUSIONES

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



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

**CORRESPONDENCIA:**

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

**BIBLIOGRAFÍA**

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

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