

Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano

SANTIAGO CABEZAS-CAMARERO

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

RESUMEN

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

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

INTRODUCCIÓN

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

ABSTRACT

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

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

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

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

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN EL ANCIANO

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

BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN EL ANCIANO

ESTATUS MUTACIONAL DE IDH

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

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

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

METILACIÓN DEL PROMOTOR DE MGMT

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

TRATAMIENTO DE LOS GLIOMAS DE ALTO GRADO EN EL ANCIANO

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

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

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

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

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

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

RADIOTERAPIA

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

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

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

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

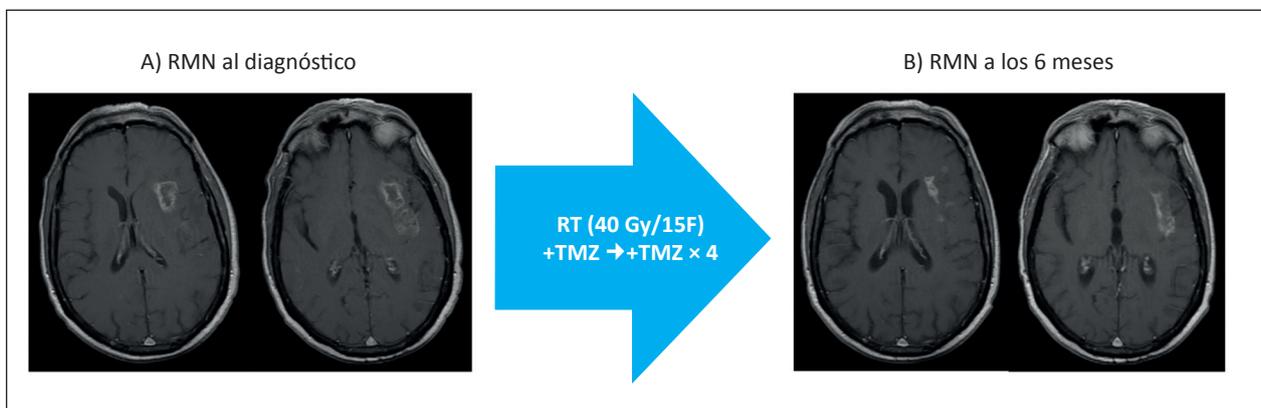


Fig. 1. Evolución de un paciente de 81 años, con KPS 60 % al diagnóstico (afasia motora, deterioro cognitivo y disestesias en miembro superior derecho), que mejoró al 80 % tras iniciar corticoides. Dada la alta sospecha de glioblastoma, y debido al riesgo quirúrgico derivado de la localización, así como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

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

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

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

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

TRATAMIENTO SISTÉMICO

Tratamiento sistémico en monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tratamiento sistémico en combinación con radioterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ENFERMEDAD RECURRENTE

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIONES

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

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

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

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

- Mason M, Laperriere N, Wick W, Reardon DA, Malmstrom A, Hovey E, et al. Glioblastoma in the elderly: Making sense of the evidence. *Neuro-Oncology Pract* 2016;3(2):77-86.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menden J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027-37.
- Malmström A, Grönberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: The Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(9):916-26.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: The NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707-15.
- Minniti G, Lanzetta G, Scaringi C, Caporello P, Salvati M, Arcella A, et al. Phase II study of short-course radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(1):93-9.
- Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med* 2007;356(15):1527-35.
- Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 2015;372(26):2481-98.
- Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Eckert PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372(26):2499-508.
- van den Bent MJ, Tesileanu CMS, Wick W, Sanson M, Brandes AA, Clement PM, et al. Adjuvant and concurrent temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma (CATNON; EORTC study 26053-22054): second interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(6):813-23.
- Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):997-1003.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;52:987-96.
- Chibbaro S, Di Rocco F, Makiese O, Mirone G, Marsella M, Lukaszewicz AC, et al. Neurosurgery and elderly: analysis through the years. *Neurosurg Rev* 2010;34(2):229-34.
- Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people - a randomised study. *Acta Neurochir (Wein)* 2003;145(1):5-10.
- Karsy M, Yoon N, Boettcher L, Jensen R, Shah L, MacDonald J, et al. Surgical treatment of glioblastoma in the elderly: the impact of complications. *J Neurooncol* 2018;138(1):123-32.
- Heiland DH, Haaker G, Watzlawick R, Delev D, Masalha W, Franco P, et al. One decade of glioblastoma multiforme surgery in 342 elderly patients: what have we learned? *J Neurooncol* 2018;140(2):385-91.
- Wirsching HG, Tabatabai G, Roelcke U, Hottinger AF, Jörger F, Schmid A, et al. Bevacizumab plus hypofractionated radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly patients with glioblastoma: The randomized, open-label, phase II ARTE trial. *Ann Oncol* 2018;29(6):1423-30.
- Roa W, Kepka L, Kumar N, Sinaika V, Matiello J, Lomidze D, et al. International Atomic Energy Agency randomized phase III study of radiation therapy in elderly and/or frail patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2015;33(35):4145-50.
- Guedes de Castro D, Matiello J, Roa W, Ghosh S, Kepka L, Kumar N, et al. Survival Outcomes With Short-Course Radiation Therapy in Elderly Patients With Glioblastoma: Data From a Randomized Phase 3 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98(4):931-8.

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