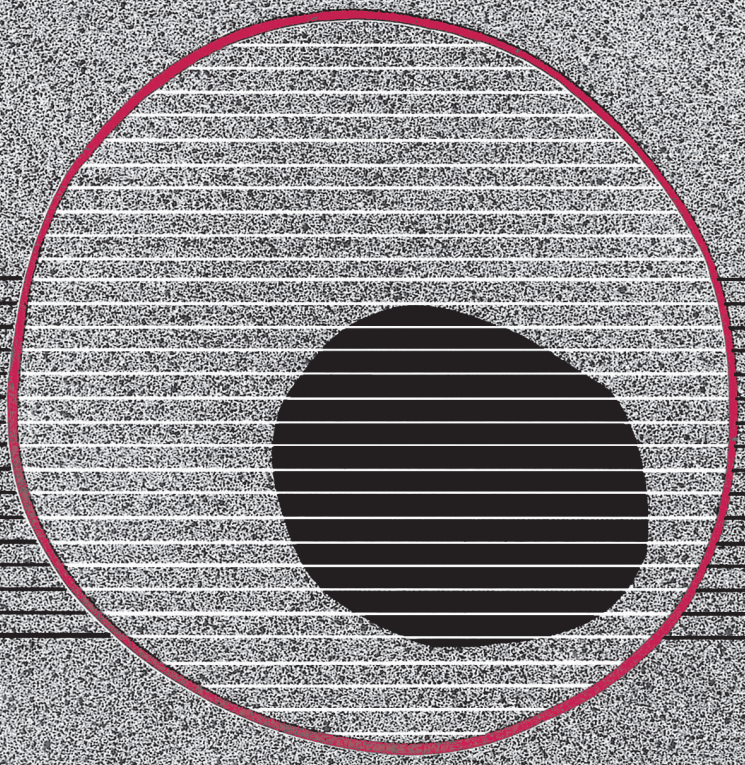
revisiones en

CANCER

ONCOLOGÍA GERIÁTRICA I

VOL. 21, NÚM. 5, 2007



ARÁN

UN BUEN RESULTADO CONFIRMA UNA BUENA ELECCIÓN A TIEMPO

"Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo" [1]

Arimidex®

anastrozol

Más eficaz y mejor tolerado que tamoxifeno[2]

ARI-17-1106-A

AstraZeneca ONCOLOGY
Putting progress into practice

[1] Incluido en ficha técnica actualmente autorizada.

[2] ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; **365:** 60-62

revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Subdirector:

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)
Prof. J. Estapé (Barcelona)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)
Prof. M. González Barón (Madrid)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)
Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Prof. A. Matilla (Málaga)
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Dr. A. Subías (Barcelona)
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2007. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

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

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

ARÁN EDICIONES, S.L.
28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28
http://www.grupoaran.com

FASLODEX®
fulvestrant

Una vez al mes - **para vivir a diario**

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Faslodex 250 mg/5 ml solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración.** *Mujeres adultas (incluyendo geriátricas):* La dosis recomendada es 250 mg a intervalos de 1 mes. *Niñas y adolescentes:* Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. *Pacientes con alteración renal:* No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Pacientes con alteración hepática:* Utilizar Faslodex con precaución al tratar pacientes con alteración hepática leve a moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración hepática (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). *Forma de administración:* Administrar lentamente por vía intramuscular en el glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver "Instrucciones de uso y manipulación y eliminación". **Contraindicaciones.** Faslodex está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; el embarazo y la lactancia (ver "Embarazo y lactancia"); alteración hepática grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Emplear Faslodex con precaución en pacientes con alteración hepática leve a moderada (ver "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Usar Faslodex con precaución en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Dada la vía de administración, utilizar Faslodex con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos (ver "Reacciones adversas"). Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Faslodex a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Un estudio clínico de interacción con midazolam demostró que fulvestrant no inhibe el CYP 3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP 3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP 3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP 3A4. **Embarazo y lactancia.** Faslodex está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Si se presenta un embarazo mientras se toma Faslodex, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, la lactancia está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con Faslodex; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Aproximadamente el 47% de las pacientes experimentó reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos; sin embargo, sólo el 0,9% de ellas interrumpió la terapia por una reacción adversa. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son sofocos, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas se resumen a continuación en la tabla adjunta. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol 96 %. Alcohol bencílico. Benzoato de bencilo. Aceite de ricino. **Incompatibilidades**. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2 °C - 8 °C (en nevera). Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Una jeringa precargada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno. La jeringa tiene un contenido nominal de 5 ml de solución y está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide™) para su conexión al cuerpo de la jeringa. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la Ficha Técnica del envase. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited. Alderley Park. Macclesfield. Cheshire. SK10 4TG. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10 Marzo 2004. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cícero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 436,90 €; PVPiva 454,38 €. Faslodex es una marca registrada propiedad del Grupo de Compañías AstraZeneca. SafetyGlide es una marca registrada propiedad de Becton Dickinson and Company. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** 18.Marzo.2005 (II-Var. SmPC/C&P) / 17.Feb.2005 (SmPC)

Sistema corporal /frecuencia	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
Cardiovascular	• Sofocos		
Gastrointestinal		• Alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y anorexia	
Hepatobiliar		• Enzimas hepáticos elevados, la gran mayoría <2 x LSRR (límite superior del rango de referencia)	
Reproductor y mama			• Hemorragia vaginal • Moniliasis vaginal • Leucorrea
Piel		• Erupción	• Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria
Urogenital		• Infecciones del tracto urinario	
Vascular		• Tromboembolismo venoso	
Sistema corporal total		• Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor e inflamación transitorios en el 7% de las pacientes (1% de las inyecciones) cuando se administra como una inyección única de 5 ml. • Cefalea • Astenia • Dolor de espalda	

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

compartir

sonreir

dar

sentir

Primer y único antagonista del receptor estrogénico sin efecto agonista para el tratamiento del cáncer de mama avanzado

Es tiempo de

FASLODEX®
fulvestrant

Una vez al mes - para vivir a diario

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

FAS-10-1106-A

40.000UI*

EPREX®
EPOETINA ALFA
40.000 UI

EPREX®: CONTROL RÁPIDO Y EFICAZ DE LA ANEMIA[1-4]

INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

AHORA EN JERINGAS PRECARGADAS

JANSSEN-CILAG

www.janssen-cilag.es

*Dosis inicial utilizada 40.000 UI con aumento a 60.000 UI en caso de no responder a la 4ª semana.

www.infoanemia.com

revisiones en
CANCER

SUMARIO

VOL. 21 **NÚM. 5**

Epidemiología y prevención del cáncer en el anciano
G. Pérez Manga, P. Khosravi Shahi, M. E. Pérez Cañón 207

Cirugía oncológica en el paciente mayor
A. Gómez Portilla 216

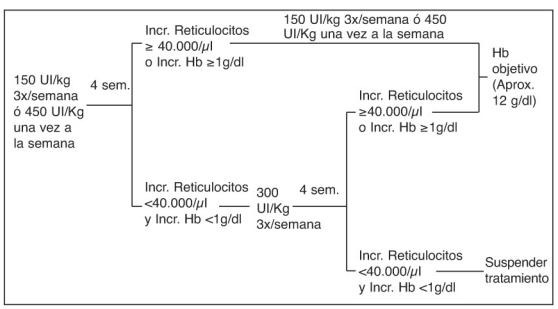
Radioterapia en el paciente anciano
M. de las Heras, S. Córdoba, R. Morera, J. A. Corona,
P. Alcántara, G. Vázquez 225

Manejo quimioterápico en el paciente geriátrico
M. López Gómez, A. Colmenarejo Rubio 232

Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano
J. Gómez Codina, I. Jarque Ramos 245

Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano
P. Pérez Segura 250

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**. Epoetina alfa 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI ó 168 microgramos de epoetina alfa. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI ó 336 microgramos de epoetina alfa. Epoetina alfa es producida en células de ovario de Hámster Chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA**. Solución inyectable en jeringas precargadas. Solución transparente e incolora. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas**. – Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión. – EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser sopesado frente al riesgo conocido de eventos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hb 10-13 g/dl, [6,2-8,1 mmol/l], sin déficit de hierro) si no se dispone de técnicas para la conservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones). – EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: Hb 10-13 g/dl) para quiénes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito perquirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración**. Forma de Administración. Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color. a) inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gripales como reacción al tratamiento. No administrar en perfusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos. b) inyección subcutánea: por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en el lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección. Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior. Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia: Se deberá utilizar la vía subcutánea. La terapia con epoetina alfa debería administrarse a pacientes con anemia (p.ej.: Hb ≤11 g/dl [6,8 mmol/l]). La concentración de hemoglobina objetivo que pretende conseguirse es aproximadamente de 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debería exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l) (Ver Sección 5.1). La terapia con epoetina alfa debería continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Alternativamente, EPREX puede ser administrado con una dosis inicial de 450 UI/kg subcutáneamente una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado ≥40.000 células/µl por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana. Si el aumento de la hemoglobina es < 1 g/dl (<0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado < 40.000 células/µl por encima de los valores basales, se incrementará la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la hemoglobina ha aumentado ≥1 g/dl (≥0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado ≥40.000 células/µl, la dosis deberá mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado < 1 g/dl (<0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado < 40.000 células/µl por encima de los valores basales, es poco probable que se produzca una respuesta y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama:



Ajuste de dosis: Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, reducir la dosis de epoetina alfa en un 25 - 50%. Si la hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), interrumpir el tratamiento hasta que disminuya a 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar el tratamiento con epoetina alfa con una dosis un 25% inferior a la dosis previa. Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga: Se deberá utilizar la vía de administración intravenosa. Cuando llegue el momento de la donación de sangre, epoetina alfa se deberá administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre. Los pacientes con anemia leve (hematocrito de 33-39%) que necesiten un predepósito ≥4 unidades de sangre deberán ser tratados con epoetina alfa a la dosis de 600 UI/kg 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, fue posible extraer ≥4 unidades de sangre en el 81% de los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron placebo. La terapia con epoetina alfa disminuyó el riesgo de exposición a sangre homóloga en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epoetina alfa. Todos los pacientes que estén siendo tratados con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej.: 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso del tratamiento con epoetina alfa. El suplemento de hierro deberá iniciarse lo antes posible, incluso varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga, con el fin de conseguir unas reservas elevadas de hierro antes de comenzar la terapia con epoetina alfa. Pacientes adultos programados para cirugía ortopédica mayor electiva. Se deberá utilizar la vía de administración subcutánea. El régimen de dosificación recomendado es de 600 UI/kg de epoetina alfa, administrado semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía. Si por necesidades médicas, el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 UI/kg de epoetina alfa diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores. Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el período preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, se interrumpirá la administración de epoetina alfa y no se administrarán las dosis posteriores. Se deberá tener en cuenta que los pacientes no presenten deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento. Todos los pacientes en tratamiento con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej.: 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el tratamiento con epoetina alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epoetina alfa, para alcanzar unas reservas de hierro adecuadas. **4.3. Contraindicaciones**. Los pacientes que desarrollen aplasia pura de células rojas (APCR) siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina, no deberán recibir EPREX o cualquier otra eritropoyetina (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Hipertensión no controlada. Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deberán ser respetadas en los pacientes que reciben epoetina alfa. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de epoetina alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no estén participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**. General. En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epoetina alfa, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con epoetina alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. Epoetina alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epoetina alfa. Epoetina alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben de tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemólisis, perdida de sangre, deficiencias de vitamina B_{12} o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados: • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epoetina alfa en los pacientes oncológicos. Aplasia Pura de Células Rojas. Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con Epoetina. En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, de folato o de vitamina B_{12}, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, perdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el "índice" de reticulocitos) es bajo (< 20.000/mm^3 o < 2.000/microlitro o <0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, debería suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia. Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epoetina alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe de tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos trombóticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se debería seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2 (ver sección 4.2: Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia - Ajuste de dosis). Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epoetina alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos trombóticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p. ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga. Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución rutinaria del volumen. Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva. En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epoetina alfa. Los sucesos trombóticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal >13 g/dl. Pacientes con insuficiencia renal crónica. Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. Potencial de crecimiento tumoral. Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplicable exceso de mortalidad. (Ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**. No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, se deberán controlar los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosporina a medida que aumenta el hematócrito. No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia**. No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicas embarazadas o en período de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**. No procede. **4.8. Reacciones adversas.** Generales. Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epoetina alfa. Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo pacientes que reciben EPREX, se han notificado acontecimientos trombóticos/ vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con Epoetina alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia. Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epoetina alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos trombóticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga. Independientemente del tratamiento con epoetina alfa, pueden aparecer sucesos trombóticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva. En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos trombóticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epoetina alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis**. El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas**. Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación mitótica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glucosídicos y un enlace O-glucosídico. La epoetina alfa obtenida por tecnología genética es glucosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Epoetina alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utiliza en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epoetina alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitémicos). Después de la administración de epoetina alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe^{59}. Tras la incubación con epoetina alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H3-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetina alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos amplios estudios abiertos se incluyeron 2697 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general "Funtional Assesment of Cancer Therapy-Anemia" (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejorías significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyeinas en la supervivencia y/o progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epoetina alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizado, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (6% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epoetina alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epoetina alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epoetina beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco del estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente mas corta en pacientes recibiendo epoetina beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación ECOG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epoetina alfa; localización tumoral, condición de fumador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epoetina beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas**. Vía I.V. La determinación de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. Vía S.C. Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor). No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección. La vida media resulta difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epoetina alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: el 20% aproximadamente. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**. En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea (la fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodiálisis que fueron tratados con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa). En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. Epoetina alfa no mostró ningún cambio en los tests de mutagenicidad en cultivos de células bacterianas y mamarias y en test de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes conflictivos sobre si las eritropoyetinas podrían actuar como proliferadores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, pero su importancia clínica es dudosa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes**. Fosfato de sodio monobásico dihidratado. Fosfato de sodio dibásico dihidratado. Cloruro de sodio. Glicina. Polisorbato 80. Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades**. En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez**. 18 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación**. Almacenar entre 2º y 8ºC. Este intervalo de temperatura debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. No congelar ni agitar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase** 0,5 ml (20000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja- envase de 1, 4 o 6. 1,0 ml (40000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja- envase de 1, 4 o 6. Puede que no todos los formatos estén comercializados. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**. No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto es para un único uso. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el precinto está roto; - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él; - sabe o cree que puede haber sido congelado accidentalmente; - sabe o sospecha que EPREX ha permanecido a temperatura ambiente más de 60 minutos antes de la inyección; - se ha producido una avería en el frigorífico. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-CILAG, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7. 28042 Madrid. **8. NÚMERO(S) DEL AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº de registro: 67.861. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS:** 1 jeringa 40.000 UI/ml de epoetina alfa: P.V.P. + IVA 394,10€. 1 jeringa 20.000 UI/0,5 ml de epoetina alfa: P.V.P. + IVA 220,67€. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCION Y DISPENSACION:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio de 2006. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril de 2007.

BIBLIOGRAFÍA. 1. Nowrousian, M. Regarding "Randomized Comparion of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Anemia Patients with Cancer Receiving Chemotherapy". The Oncologist 2006; 11: 535-536. **2.** Campos et al. Benefits Associated with Early Hemoglobin response to epoetin alfa therapy in the treatment of Chemotherapy Related Anemia. J Nat. Compr Can Netw 2005; 3 (6): 807-116. **3.** Gascon, et al. Once weekly 40.000 IU epoetin alfa mixed tumor studies: meta-analysis. Abstract 1019 ESMO 2006 Istambul. **4.** Cornes, P. et al. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. Current Medical Research and Opinion. Vol 23, No 2, 2007, 357-368.

revisiones en
CANCER

SUMMARY

VOL. 21 **No. 5**

Epidemiology and prevention of cancer in older person
G. Pérez Manga, P. Khosravi Shahi, M. E. Pérez Cañón 207

Oncology surgery in older person
A. Gómez Portilla 216

Radiotherapy in older patients
M. de las Heras, S. Córdoba, R. Morera, J. A. Corona,
P. Alcántara, G. Vázquez 225

Chemotherapy treatment for the elderly patient with cancer
M. López Gómez, A. Colmenarejo Rubio 232

Treatment of agressive lymphomas in the elderly
J. Gómez Codina, I. Jarque Ramos 245

Treatment options in high-grade gliomas in the elderly
P. Pérez Segura 250

Arimidex®
anastrozol

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. ARIMIDEX® 1 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene: Principio Activo: Anastrozol (D.O.E.) 1 mg. Para excipientes, ver "Lista de excipientes" **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco, redondo y biconvexo, con el logotipo en una cara y la concentración en la otra. **DATOS CLÍNICOS**. **Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno. Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un periodo de 2 a 3 años. **Posología y forma de administración.** Adultos (incluyendo pacientes geriátricas): 1 comprimido de 1 mg, una vez al día, por vía oral. Pediatría: No se recomienda su utilización en niños. Pacientes con alteración renal: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve o moderada. Pacientes con alteración hepática: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve. En estadios iniciales, la duración recomendada del tratamiento es de 5 años. **Contraindicaciones.** El empleo de ARIMIDEX está contraindicado en: - Mujeres pre-menopáusicas - Mujeres embarazadas o durante período de lactancia - Pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto) - Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave - Pacientes con hipersensibilidad conocida a Anastrozol o a cualquiera de los excipientes indicados en el apartado "Lista de excipientes". No se deberá administrar ARIMIDEX junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica. Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se recomienda la administración de ARIMIDEX en niños ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. Deberá ser definida bioquímicamente la menopausia en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal. No se dispone de datos que avalen el uso seguro de ARIMIDEX en pacientes con alteración hepática moderada o grave, o en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto). A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les deberá evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada por densitometría ósea, por ejemplo escáner DEXA, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deberá iniciarse de modo apropiado y monitorizarse cuidadosamente. No se dispone de datos para el uso de Anastrozol con análogos de la LHRH; no debiéndose emplear esta combinación fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea. Actualmente no se dispone de datos adecuados, que demuestren el efecto de los bisfosfonatos sobre la reducción de la densidad mineral ósea provocada por Anastrozol, o su utilidad cuando se emplean de forma preventiva. Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas congénitos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar esta especialidad. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios clínicos de interacción con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la co-administración de ARIMIDEX con otros fármacos produzca interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas simultáneamente con ARIMIDEX y con fármacos prescritos de forma habitual. No se deberán administrar terapias estrogénicas junto con ARIMIDEX, ya que éstas anularían su efecto farmacológico. No deberá administrarse concomitantemente tamoxifeno y ARIMIDEX, puesto que puede observarse una disminución de la acción farmacológica de este último. (Ver apartado "Contraindicaciones"). **Embarazo y lactancia.** ARIMIDEX está contraindicado durante el embarazo o la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Es improbable que ARIMIDEX altere la capacidad de las pacientes para conducir y utilizar maquinaria; no obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con ARIMIDEX, debiéndose tomar precauciones al realizar estas actividades mientras tales síntomas persistan. **Reacciones adversas.** Muy frecuentes (≥10%) Vascular: Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Frecuentes (≥1% y <10%) General: Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Musculoesqueléticas, tejido conjuntivo y óseo: Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema reproductor y mama: Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Tejido cutáneo y subcutáneo: Debilitamiento del cabello, principalmente de naturaleza leve o moderada. Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada. Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Poco frecuentes (≥0,1% y <1%) Sistema reproductor y mama: Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada*. Metabolismo y nutrición: Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Muy raras (<0,01%) Tejido cutáneo y subcutáneo: Eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson. Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria y anafilaxis. *Se ha comunicado raramente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con ARIMIDEX. Si la hemorragia persiste, se deberá considerar una evaluación adicional. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea situando a algunas pacientes en un mayor riesgo de fractura (ver apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha comunicado raramente (≥0,1% y <1%) elevación de gamma-GT y fosfatasa alcalina; no habiéndose establecido una relación causal con estos cambios. En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de las reacciones adversas predefinidas en el ensayo ATAC, independientemente de su causa, notificadas en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento del ensayo y durante un periodo de hasta 14 días después de haber interrumpido dicho tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observó una tasa de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de ARIMIDEX y de tamoxifeno, respectivamente, siendo la tasa de fractura observada para ARIMIDEX similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ensayo ATAC en tratamiento con Anastrozol ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, o un efecto específico de Anastrozol, o ambos. La incidencia de osteoporosis en pacientes tratadas con ARIMIDEX fue del 10,5%, mientras que en el grupo de tamoxifeno fue del 7,3%. **Sobredosis.** Existe experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios en animales, Anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de ARIMIDEX, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de ARIMIDEX que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el tratamiento de una sobredosificación, deberá considerarse la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que ARIMIDEX no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa (monohidrato), Povidona, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 300 y Dióxido de titanio. **Incompatibilidades.** No procede. **Período de validez.** Cinco años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30ºC. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Cartonajes conteniendo blisters de PVC/Aluminio de 20, 28, 30, 84, 98, 100 y 300 comprimidos. Es posible que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase; así, en España el formato es un envase calendario conteniendo blisters de 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de Anastrozol por comprimido. **Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica, Spain, S.A. C/ Serrano Galvache, 56 – Edificio Roble. 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**. PL 17901/0002 (En España: 61.286). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**. 18 Junio 2000/10 Agosto 2005. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 30 de Junio de 2006. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cícero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase calendario con 28 comprimidos de 1 mg de Anastrozol por comprimido. PVP 124,20 €; PVPiva 129,16 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444.** 3.Jul.2006 (II-Switching)/28.April.2006 (SmPC).

Reacciones adversas	Arimidex (N=3092)		Tamoxifeno (N=3094)	
Sofocos	1104	(35,7%)	1264	(40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1100	(35,6%)	911	(29,4%)
Cambios de humor	597	(19,3%)	554	(17,9%)
Fatiga/astenia	575	(18,6%)	544	(17,6%)
Náuseas y vómitos	393	(12,7%)	384	(12,4%)
Fracturas	315	(10,2%)	209	(6,8%)
Fracturas de columna, cadera, o muñeca/de Colles	133	(4,3%)	91	(2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67	(2,2%)	50	(1,6%)
Fracturas de columna	43	(1,4%)	22	(0,7%)
Fracturas de cadera	28	(0,9%)	26	(0,8%)
Cataratas	182	(5,9%)	213	(6,9%)
Hemorragia vaginal	167	(5,4%)	317	(10,2%)
Alteración cardiovascular isquémica	127	(4,1%)	104	(3,4%)
Angina de pecho	71	(2,3%)	51	(1,6%)
Infarto de miocardio	37	(1,2%)	34	(1,1%)
Alteración arterial coronaria	25	(0,8%)	23	(0,7%)
Isquemia miocárdica	22	(0,7%)	14	(0,5%)
Flujo vaginal	109	(3,5%)	408	(13,2%)
Cualquier acontecimiento tromboembólico venoso	87	(2,8%)	140	(4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo embolia pulmonar	48	(1,6%)	74	(2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62	(2,0%)	88	(2,8%)
Cáncer endometrial	4	(0,2%)	13	(0,6%)

AstraZeneca
ONCOLOGY
Putting progress into practice

0213-8573/07/21.5/207
REVISIONES EN CANCER
Copyright © 2007 ARAN EDICIONES, S. L.
REV. CANCER (Madrid)
Vol. 21. N.º 5, pp. 207-215, 2007

Epidemiología y prevención del cáncer en el anciano

G. PÉREZ MANGA, P. KHOSRAVI SHAHI, M. E. PÉREZ CAÑÓN[1]

Servicios de Oncología Médica y [1]Medicina de Familia Área II. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

El envejecimiento es el factor de riesgo más importante para muchas neoplasias. Sin embargo, los mecanismos responsables para este proceso son poco conocidos. En España, el 74% de las muertes por cáncer tiene lugar en personas mayores de 65 años. Existen muchas dudas sobre la rentabilidad de los test de cribado en cáncer en personas mayores. Sin embargo, los pacientes ancianos con una expectativa de vida superior a 5 años podrían obtener un beneficio en la supervivencia con el cribaje, cuando la incidencia del cáncer es alta. La prevención es más efectiva en determinados tumores como el cáncer de mama y cérvix en las mujeres, y el cáncer de próstata en los varones. El cáncer colorrectal podría prevenirse con eficacia en ambos sexos.

PALABRAS CLAVE: Envejecimiento. Mortalidad. Anciano. Cáncer. Supervivencia.

ABSTRACT

Aging is the most important risk factor for many neoplasms. However, the mechanisms responsible for this process are poorly understood. In Spain 74% of cancer deaths occur among people older than 65 years. Considerable uncertainty exists about the use of cancer screening tests in older people. However, elderly patients with life expectancies of more than 5 years could obtain survival benefit from screening when the incidence of cancer is high. The prevention is more effective in certain tumors such as breast and cervical cancer among women, and prostate cancer among men. Colorectal cancer could be prevented with efficacy among both genders.

KEY WORDS: *Aging. Mortality. Elderly. Cancer. Survival.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer se presenta en edades tardías y el riesgo de padecerlo se incrementa con la edad. En general, podemos decir que el factor de riesgo más importante es el envejecimiento (1,2).

Sin embargo, no están completamente aclarados los mecanismos por los que el incremento de la edad da lugar a un aumento del cáncer.

Hoy sabemos que, la mayor parte de las células del cuerpo, tienen posibilidad de dividirse un número determinado de veces.

Estudios de laboratorio con fibroblastos, demostraron que, a pesar de la riqueza del medio, las células terminaban por ser incapaces de dividirse aunque se añadieran al medio estimulantes de la mitosis (3). Esto ocurría después de un número determinado de divisiones.

Las células que han perdido la capacidad de división se llaman senescentes, no entran en apoptosis y pueden seguir viviendo y acumulandose en los tejidos.

La senescencia debe ser considerada como un mecanismo de protección celular contra el cáncer (4-6).

Las células se hacen senescentes cuando la longitud de los telómeros no asegura que no se produzcan errores en la duplicación celular.

Los telómeros están constituidos por la secuencia 5'-TTAGGG-3', repetida cientos y miles de veces al final de cada cromosoma. Tanto ellos como sus proteínas especializadas asociadas (TRF1, TRF2, POT1, TIN2, hRAP1) son esenciales para la integridad de los cromosomas.

En cada duplicación celular se pierden de 50 a 200 pares de bases del ADN telomérico, ya que la mayor parte de las células no tienen telomerasa capaz de regenerar el DNA de los telomeros.

La disminución del telomero hasta alcanzar un nivel crítico hace que las células se hagan senescentes. La pérdida promedio de bases oscila entre 15 y 2.000.000 y la senescencia se produce cuando el segmento de restricción terminal alcanza entre 5 y 7.000 pares de bases (7,8).

El acortamiento de los telomeros se puede observar también en procesos que cursan con acortamiento de la vida como el estrés y la obesidad (9,10) y en los síndromes de envejecimiento prematuro debidos a alteraciones en la síntesis de la telomerasa (11).

Los síndromes de envejecimiento prematuro debidos a alteraciones del DNA como el de Ataxia telangiectasia, de Werner, Blond, etc. (12), también presentan un acortamiento de los telomeros.

La mayor parte de los procesos que producen daño al ADN inducen apoptosis. Sin embargo muchas células normales, particularmente las humanas, frente al daño provocado por fenómenos oxidativos responde adoptando un fenotipo senescente (13).

Algunos estímulos mitogénicos pueden desencadenar un fenotipo senescente. La introducción del gen RAS activado en fibroblastos humanos normales produjo un fenotipo senescente cuando se esperaba un crecimiento ilimitado (14,15). Por el contrario, las formas activadas de RAS estimularon la proliferación en células inmortales o en células donde la proteína supresora de tumores p53 estaba inactivada. De esta forma, señales mitogénicas inadecuadas y por tanto potencialmente oncogénicas, estimularon la proliferación en células con la función p53 comprometida, pero indujeron un fenotipo senescente en células humanas normales.

La senescencia celular es controlada por varios genes supresores de tumores, fundamentalmente por p53 y pRb. La actividad p53, y en ocasiones sus niveles de expresión, se incrementa cuando las células son senescentes (16). En ellas, la pRB sólo se encuentra en la forma hipofosforilada lo que impide el crecimiento celular.

La senescencia es también la causante del envejecimiento. Las causas pueden ser la cumulación de células senescentes en los tejidos y también la dificultad de las células madres para el renovamiento de aquellos.

Las células senescentes son incapaces de dividirse pero mantienen una actividad metabólica modificada (17). La modificación incluye la secreción de proteasas, citoquinas, factores de crecimiento que pueden actuar a distancia dentro del tejido y alterar drásticamente el microentorno de la célula senescente. La alteración en las funciones secretoras puede contribuir a una disminución de las funciones hísticas e integridad del tejido (18). Este microentorno afectado puede promover la proliferación de células preneoplásicas próximas a él (19) tanto más frecuentes cuanto mayor edad tiene el individuo y mayores son el número de mutaciones sufridas.

De esa manera, la senescencia que es un mecanismo esencial para protegerse del cáncer en edades jóvenes, se convierte en productor del envejecimiento orgánico y facilitador de la carcinogénesis en las edades avanzadas de la vida.

INCIDENCIA Y MORTALIDAD

Cualquiera que sea la causa de la carcinogénesis en los pacientes ancianos, lo cierto es que cada día es mayor la incidencia y que esta crece de manera exponencial a partir de los 60 años y para la mayor parte de las localizaciones.

En Estados Unidos (Fig. 1) (20,21), se comprueba un notable incremento de la incidencia a partir de los 30 años que llega a alcanzar un máximo a los 80 años.

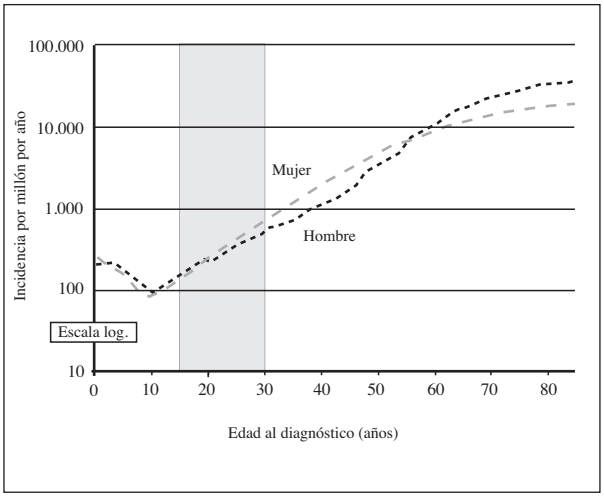


Fig. 1.

En España, se comprueba un incremento prácticamente exponencial en todos los registros de tumores de la incidencia a partir de los 60 años, aunque disminuye en las etapas más tardías de la vida y se nota en algunos registros una disminución a partir de los 85 años (Tablas I y II) (22) llegando a ser la incidencia a los 85 años el doble de la que existe a los 65 años.

En EE.UU., donde la incidencia del cáncer es muy elevada, se puede comprobar el incremento de la probabilidad de presentar un cáncer a medida que se envejece.

Si antes de 30 años se presenta un solo caso de cáncer por cada 70 hombres y 49 mujeres, en la década de los 60 se necesitan 6 hombres y 9 mujeres y en la década de los 70, 1 cada 3 y cada 4 respectivamente tendrán cáncer (Tabla III) (23).

El crecimiento del riesgo de desarrollar un cáncer a medida que pasa la edad se encuentra en ambos sexos y en todas las localizaciones estudiadas de una manera particular en el carcinoma de mama en la mujer y de la próstata en el hombre (Tabla IV).

Una de cada 15 mujeres con más de 75 años va a desarrollar un carcinoma de mama y uno de cada siete hombres va a presentar un carcinoma de próstata. Son también muy elevadas las posibilidades de presentar

TABLA I

INCIDENCIA ANUAL DEL CÁNCER EN ESPAÑA SEGÚN LA EDAD*

		Hombres					
Registro	*Años*	*65*	*70*	*75*	*80*	*85*	*Global*
Albacete	1993-97	1.203	1.815	2.115	2.582	2.117	390
Asturias	1992-95	1.709	2.194	2.538	2.658	2.733	547
País Vasco	1988-91	1.637	2.054	2.435	2.947	3.001	398
I. Canarias	1993-95	1.539	2.074	2.627	3.019	3.147	339
Cuenca	1993-97	1.159	1.641	1.934	2.249	2.262	482
Gerona	1995-97	2.158	2.717	3.553	4.085	4.084	657
Granada	1993-97	1.861	2.466	3.030	3.026	3.341	476
Mallorca	1993-96	2.004	2.977	3.496	4.040	3.799	642
Murcia	1993-96	1.394	2.456	2.685	3.039	3.479	400
Navarra	1993-97	2.002	2.826	3.661	3.820	3.788	657
Tarragona	1993-97	1.861	2.443	2.986	3.393	3.323	588
Zaragoza	1991-95	1.620	2.302	2.465	2.823	3.250	537

*Incluye tumores de piel. Incidencia por cada 100.000 hombres/año.

TABLA II

INCIDENCIA ANUAL DEL CÁNCER EN ESPAÑA SEGÚN LA EDAD*

		Mujeres					
Registro	*Años*	*65*	*70*	*75*	*80*	*85*	*Global*
Albacete	1993-97	677	829	918	1.045	1.327	270
Asturias	1992-95	685	910	1.069	1.282	1.348	357
País vasco	1988-91	629	834	1.074	1.177	1.264	248
I. Canarias	1993-95	775	1.120	1.208	1.347	1.369	248
Cuenca	1993-97	559	682	839	983	1.228	314
Gerona	1995-97	984	1.311	1.615	1.777	2.192	438
Granada	1993-97	861	1.080	1.294	1.587	1.756	321
Mallorca	1993-96	1.020	1.286	1.647	1.841	2.053	434
Murcia	1993-96	688	979	1.276	1.240	1.635	272
Navarra	1993-97	904	1.170	1.495	1.728	1.950	444
Tarragona	1993-97	967	1.188	1.439	1.778	2.048	432
Zaragoza	1991-95	708	918	1.095	1.467	1.590	357

*Incluye tumores de piel. Incidencia por cada 100.000 mujeres/año.

TABLA III

INCIDENCIA DEL CÁNCER EN EE.UU.

Edad	*Hombres*	*Mujeres*
0-39	1/70	1/49
40-59	1/12	1/11
60-69	1/6	1/9
> 70	1/3	1/4
Todas	1/2	1/3

TABLA IV

INCIDENCIA DE ALGUNOS CÁNCERES EN EE.UU.

	0-39	*40-59*	*60-70*	*> 70 años*	*Todas*
C. de mama	1/210	1/25	1/27	1/15	1/8
C. colorrectal					
Hombres	1/1.342	1/107	1/60	1/20	1/17
Mujeres	1/1.469	1/158	1/86	1/22	1/19
C. pulmón					
Hombres	1/3.146	1/92	1/38	1/15	1/12
Mujeres	1/2.779	1/117	1/54	1/22	1/16
Linfoma					
Hombres	1/735	1/222	1/176	1/64	1/47
Mujeres	1/1.200	1/313	1/229	1/77	1/55
Próstata	1/10.377	1/39	1/14	1/7	1/6

carcinomas de pulmón, carcinoma colorrectal y linfomas en los individuos con más de 70 años.

Otra forma de ver el enorme problema que representa el cáncer en el anciano es analizando la mortalidad. En España, en el año 2005 murieron 100.206 personas.

La tasa de mortalidad se dispara con la edad y puede llegar a casi 3.000 por 100.000 varones y año siendo menor en las mujeres (Tablas V y VI) (24).

El 74% de las muertes por cáncer en España se producen en mayores de 65 años (Tabla VII) (25).

El incremento actual y las previsiones del envejecimiento de la población en España (Tabla VIII) (26), hacen que el cáncer en el anciano deba ser considerado como un problema sanitario de primer orden.

TABLA V

MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA. TASAS DE MORTALIDAD*

	Hombres					
	60-64	*65-69*	*70-74*	*75-79*	*80-84*	*85*
Total	622	928	1.298	1.741	2.183	2.640
Pulmón	208	298	384	444	432	358
Colorrectal	64	103	158	238	333	428
Próstata	24	57	124	240	423	674
Estómago	36	55	81	112	143	163
Vejiga	27	49	79	122	161	213

*Por 100.000 varones y año.

PREVENCIÓN

Hemos visto anteriormente la altísima incidencia del cáncer en individuos de más de 65 años y la mortalidad tan elevada que presenta este segmento de la población.

TABLA VI

MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA. TASAS DE MORTALIDAD*

	Mujeres					
	60-64	*65-69*	*70-74*	*75-79*	*80-84*	*85*
Total	290	344	480	673	891	1.196
Pulmón	17	24	33	45	53	60
Colorrectal	33	50	77	119	177	254
Mama	49	55	61	73	90	125
Estómago	11	19	30	47	70	92
Vejiga	3	5	10	17	37	42

*Por 100.000 mujeres/año.

TABLA VII

% DE MORTALIDAD POR CÁNCER (25)

Año 2005	
Edad	*Porcentaje*
0-09	0,132
10-19	0,188
20-29	0,353
30-39	1,332
40-49	4,734
50-59	11,163
60-69	19,024
70-79	31,883
80-89	25,291
90+	5,444.
65-90+	73,872

TABLA VIII

ENVEJECIMIENTO EN ESPAÑA

	Situación actual y futuro		
Año	*65 y más*	*75 y más*	*80 y más*
2003	17%	12,9%	4,1%
2010	17,4	12,1	5,2
2020	19,5	13,3	6,2
2030	23,4	16,6	7,3
2040	28,2	19,1	9,1
2050	30,8	19,5	11,4

Dada la gran cantidad de ancianos existentes en los países occidentales y la enorme incidencia de cáncer en este grupo poblacional, la prevención primaria y secundaria sería muy rentable. Sin embargo, por múltiples motivos, la prevención es poco utilizada por los ancianos.

En muchas ocasiones, la falta de información puede hacer que no demanden exploraciones mamográficas, ginecológicas, etc., tendentes a hacer un diagnóstico precoz. En EE.UU., los hispanos e individuos de raza negra participan menos en las campañas de *screening*. Probablemente en estos grupos también influya el bajo nivel económico en la menor utilización de las campañas de despistaje.

También se ha podido comprobar que, en las áreas rurales donde la información es habitualmente peor, la utilización de las campañas de *screening* es menor.

En general, los ancianos piensan que a esa edad las probabilidades de desarrollar un cáncer son menores que cuando se es joven y no ven, por lo tanto, la necesidad del diagnóstico precoz. Por otra parte, suelen tener actitudes muy pesimistas sobre el cáncer considerándole una enfermedad con pocas posibilidades de curación.

Las pocas esperanzas de curación justifican no participar en campañas de diagnóstico precoz.

En la mayoría de los casos, las necesidad de ayuda por parte de familiares y/o amigos para transporte, compañía, etc., hace que los ancianos no acudan a las campañas de prevención para evitar molestias a sus allegados.

La familia, piensa que a esas edades, son mayores las molestias que el beneficio que puede derivarse de las exploraciones necesarias para el diagnóstico precoz y no presionan a los familiares para que sean explorados.

Por parte del personal sanitario tampoco hay una percepción nítida de las posibles ventajas de la prevención en los ancianos y la mayor parte de las campañas de *screening* no incluyen a pacientes por encima de 75 años a pesar de que en muchos casos la mayor incidencia del tumor la haría muy rentable.

En efecto, la edad no es sinónimo de falta de rentabilidad tanto en años ganados de vida como en coste por año de vida ganado.

La prevalencia del tumor en el segmento de población analizado y el aumento de las posibilidades de curación con el diagnóstico precoz junto con la esperanza de vida prevista es lo que marca la rentabilidad en términos de vida ganada y de coste-efectividad.

Bajo determinadas condiciones, la mayor rentabilidad puede ocurrir en los pacientes ancianos siempre que la incidencia tumoral sea muy alta, la esperanza de vida sea de varios años y haya una diferencia de supervivencia importante entre un diagnóstico precoz y el diagnóstico cuando haya síntomas (27).

Es imprescindible la necesidad de una esperanza de vida prolongada ya que en la mayor parte de los tumores, el beneficio en supervivencia del diagnóstico precoz en estudios aleatorizados, se empieza a observar después de 5 años (28). De hecho, en el carcinoma de mama y de colon-recto, los beneficios en supervivencia se hicieron aparentes después de 5 años de evolución (29-33). En todo paciente que no hubiera vivido esos años, el *screening* no habría aumentado su supervivencia y, por el contrario, le habría hecho padecer una serie de tratamientos que no hubiera necesitado porque la evolución natural de su cáncer hubiera sido más prolongada.

Por ello, es absolutamente necesario aplicar el diagnóstico precoz a pacientes con una esperanza de vida suficientemente larga como para que puedan manifestarse los beneficios potenciales de un diagnóstico temprano.

Están publicadas tablas de esperanza de vida (Tabla IX) y puede sorprender que en mujeres de 90 ó 95 años aún pueden tener una esperanza de vida de varios años.

TABLA IX

ESPERANZA DE VIDA EN MUJERES DE EE.UU.

Edad	*Esperanza de vida*
65	19,1
70	15,4
75	12,1
80	9,1
85	6,6
90	4,8
95	3,5

Life Table for Females: United States, 1999, National Vital Statistics Report, Vol. 50, No. 6, March 21, 2002.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los carcinomas con más posibilidades de hacer una prevención secundaria eficaz son los de mama, cuello de útero y endometrio en la mujer; de próstata en el varón y carcinoma colorrectal en ambos sexos.

CARCINOMA DE MAMA

La decisión de hacer diagnóstico precoz debe tomarse de una forma individualizada. El estado general de la paciente, escasa comorbilidad y la esperanza de vida son los parámetros que deben marcar cuando debe de dejar de hacerse. La edad no es un motivo para dejar de hacer diagnóstico precoz y este debe continuar hasta que la esperanza de vida sea de tres a cinco años o hayan aparecido comorbilidades que limiten la supervivencia esperada o hagan imposible un tratamiento adecuado y eficaz (34).

La Guía del 2003 (35) dice textualmente: "La decisión de *screening* en una mujer anciana debe ser individualizada considerando potenciales beneficios y riesgos de la mamografía en el contexto de su estado de salud y esperanza de vida. Cuanto más tiempo mantenga un buen estado de salud y pueda ser candidata al tratamiento mayor será el tiempo que debe continuar haciéndose mamografías".

En general, las características de los tumores de las ancianas son de mayor benignidad que los de las más jóvenes. Sin embargo, no debe ser motivo para no hacer un diagnóstico precoz. Todo lo contrario, la mayor benignidad permite mejores y mayores oportunidades de un diagnóstico más temprano que pueda hacer más curable al tumor (36-38).

La mamografía parece ser el método ideal de *screening* en las mujeres ancianas ya que el reemplazamiento glandular por la grasa hace más visibles las lesiones. De hecho, la sensibilidad es mayor en las pacientes más ancianas. La hormonoterapia sustitutiva puede alterar la sensibilidad de la mamografía en las pacientes mayores (39) y hacer necesario otros métodos diagnósticos si la densidad mamaria fuera importante.

A pesar de la poca experiencia que hay en pacientes de más de 65 años, se ha podido encontrar una disminución del riesgo de encontrar un carcinoma metastásico en un 43% en las pacientes que hacían *screening* de forma regular (40).

Si bien el crecimiento tumoral es menor en las pacientes ancianas y ello podría justificar mayores intervalos entre exploraciones. El tamaño tumoral fue de 9,5 mm cuando la revisión se hizo anual y de 15 mm cuando fue bianual (41). Por ello, debe hacerse una exploración anual para incrementar las posibilidades de curación.

CÁNCER CERVICAL (34)

Antes de los 70 años, la indicación es la misma que para mujeres más jóvenes siempre que gocen de buena salud y que tengan un cuello íntegro. En pacientes mayores de 70 años pueden optar por no seguir el *screening* si los papanicolaus de los 10 anteriores años fueron normales o si los tres últimos examenes citológicos fueron técnicamente satisfactorios e interpretados como normales.

Deben continuar los exámenes después de los 70 años si no ha habido *screening* regulares previos o se desconoce el resultado y siempre que la esperanza de vida sea adecuada.

En mujeres con histerectomía completa o con extirpación del cuello de útero no es necesario seguir haciendo análisis si no había habido citologías CIN 2/3. Si se desconoce este dato debe continuar haciendo exámenes.

CÁNCER DE ENDOMETRIO (34)

En el año 2001 se estableció por el ACS que no había evidencia suficiente para recomendar un *screening* a las mujeres con riesgo normal o bajo de padecer cáncer de endometrio. Esta recomendación sigue vigente en el año 2007. Se insiste en dar una información adecuada sobre los síntomas del cáncer de endometrio y se recuerda que en caso de sangrado anómalo deben acudir a la consulta.

CÁNCER DE PRÓSTATA (34)

Las recomendación de la ACS es la de ofertar a los varones por encima de 50 años y con una esperanza de vida superior a 10 años la exploración digital anual y determinación del PSA. En casos en los que no fuera posible el tacto rectal, el PSA sólo podría ser suficiente.

No obstante se recomienda discutir previamente las posibles ventajas e inconvenientes del *screening*.

CÁNCER DE PULMÓN (34)

Hasta el momento, no hay ninguna organización sanitaria que recomienda el *screening* en el carcinoma

de pulmón. Sin embargo, en pacientes con alto riesgo de padecerlo puede estar indicado la exploración torácica con un TAC.

Estudios europeos y americanos, están evaluando la conveniencia del *screening* pulmonar (42-45).

CARCINOMA DE COLON (34)

Las recomendaciones de la ACS son la de iniciar el *screening* a los 50 años con una de las siguientes opciones:

—Determinación anual de sangre oculta en heces.

—Sigmmoidoiscopia cada 5 años.

—Sangre oculta en heces cada año y sigmoidoscopia cada 5 años.

—Enema de doble contraste cada 5 años.

—Colonoscopia cada 10 años.

Las exploraciones deben ser más frecuentes en los individuos con un mayor riesgo de cáncer basado en un carcinoma previo, presencia de poliposis familiar u otro tipo de síndromes, etc.

PREVENCIÓN PRIMARIA

En los estudios de prevención primaria, tampoco se ha hecho mucho hincapié en incluir ancianos y en la mayoría de ellos, la representación de los mayores de 70-75 años es muy escasa.

Hay que recordar que los efectos positivos de la prevención primaria pueden ocurrir varios años después de su inicio por lo que, de nuevo, la esperanza de vida es un dato que hay que tener en cuenta.

Los tumores en los que más se ha trabajado en la prevención primaria son los carcinomas de mama, colorrectal y próstata. También se ha trabajado en cáncer de pulmón y vejiga.

CÁNCER DE MAMA

Los estrógenos son responsables del inicio o, al menos, de la progresión del carcinoma de mama por lo que hay una diana clara en la prevención de este tumor que es evitar la unión del receptor de la célula tumoral con la hormona, bien a través de los antiestrógenos o bloqueando la síntesis de estrógenos.

Ambas estrategias se han utilizado en la prevención primaria del carcinoma de mama.

La primera ha sido inicialmente con el tamoxifeno y posteriormente con el raloxifeno. De la segunda hay aún poca experiencia en inhibidores de la aromatasa se están comparando con el tamoxifeno.

TAMOXIFENO

Hay 4 estudios que comparan la eficacia del tamoxifeno frente a placebo en la prevención del carcinoma de mama (46-49). En la mayor parte de ellos, la representación de mujeres de más de 60 años es bastante escasa. En alguno, no podían incluirse a las mayores de 68 años. En tres de ellos, pudo establecerse beneficio en disminución de cáncer de mama y en todos ellos pudo encontrarse un incremento del riesgo del cáncer de endometrio y accidentes vasculares.

En un meta-análisis (50) el beneficio obtenido fue una disminución del 38% en riesgo de presentar un cáncer de mama y el riesgo relativo de presentar cáncer de endometrio se calculó en un 2,4%.

El grupo que tuvo más beneficio en el estudio del NSABP fue el de mujeres mayores de 60 años, pero también fue en ellas donde había un incremento del cáncer de endometrio y complicaciones embólicas. Por ello, se ha establecido un modelo que calcula el beneficio de disminución del cáncer de mama y el riesgo de complicaciones (tromboembolismo y cáncer de endometrio) (51).

Conocido el riesgo potencial de complicaciones que son más frecuentes con la edad y con el útero intacto, sólo serían candidatas al tratamiento las mujeres en las que el beneficio fuera mayor del riesgo. Las mujeres de más de 60 años con un riesgo de desarrollar cáncer de mama superior al 7% serían candidatas al tratamiento aunque tuvieran útero y las mujeres de 70-79 años, sin útero, con un riesgo superior al 6% de desarrollar cáncer de mama, también serían candidatas a recibirlo.

El riesgo del cáncer de endometrio y de trombosis hizo que se pensara en utilizar el raloxifeno que tiene una menor toxicidad.

Dos estudios orientados a la disminución del riesgo de fracturas por osteoporosis demostraron una disminución del cáncer de mama invasivo en las pacientes tratadas con raloxifeno (52-54). También hubo una reducción en las pacientes tratadas del estudio RUTH para ver el efecto del raloxifeno en la coronariopatías. En ninguno hubo una reducción del cáncer no invasivo en el grupo tratado y su incidencia fue similar o superior a la del placebo.

Un estudio aleatorizado, el STAR, ha comparado la eficacia del tamoxifeno y raloxifeno en la prevención del cáncer de mama (55), la disminución de la incidencia del carcinoma invasivo fue igual para ambos grupos de tratamiento. La incidencia del carcinoma no invasivo fue menor en las mujeres tratadas con tamoxifeno. Por el contrario, la incidencia del carcinoma de endometrio, trombosis y cataratas fue superior en las tratadas con tamoxifeno.

No hubo diferencias de eficacia en razón a la edad de las pacientes y las mayores de 60 años también se beneficiaban del tratamiento.

Los excelentes resultados conseguidos en el tratamiento adyuvante con los inhibidores de la aromatasa, han hecho que se emplearan como prevención en comparación con tamoxifeno o con raloxifeno. Es aún temprano para evaluar la eficacia de los estudios IBIS II, MAP-3 y SRELLAR.

CÁNCER COLORRECTAL

Varios estudios randomizados, estudios caso-control y estudio de cohortes han demostrado que el uso regular

y por periodos prolongados de la aspirina es capaz de disminuir el riesgo de pólipos y de cáncer colorrectal (56).

Se ha visto que el empleo de antiinflamatorios no esteroidales reduce la incidencia de pólipos y cáncer colorrectal en estudios de cohortes y en estudios caso control. Los inhibidores del COX-2 mostraron una disminución de la incidencia de pólipos en estudios aleatorizados (57).

Si bien parece demostrado que la aspirina es un buen agente en la prevención del cáncer de colon, no se sabe muy bien cuál es la dosis óptima y posiblemente la dosis necesaria para obtener el mejor beneficio es varias veces superior a la habitualmente administrada para la prevención de accidentes vasculares.

Estas dosis podrían producir en los ancianos complicaciones muy frecuentes e importantes que harían desaconsejable el tratamiento preventivo con aspirina.

Por otra parte, parece que la duración del tratamiento para la prevención del carcinoma colorrectal debe ser de 10-20 años (58,59). En estas circunstancias, sólo pacientes con una esperanza de vida prolongada serían candidatos a tratamiento preventivo.

La toxicidad cardiaca de los inhibidores de COX-2 hace que no sean buenos candidatos para la prevención y que hayan sido abandonados los estudios en los que se les incluía.

CARCINOMA DE PRÓSTATA

El carcinoma de próstata es el tumor más apropiado para la prevención por varias razones. En primer lugar su elevada incidencia. También es importante el tiempo de latencia, y su dependencia de los andrógenos. El conocimiento de los factores de riesgo y el conocimiento de lesiones precursoras PIN y el PSA hacen que junto con las características anteriores, sea un tumor ideal para hacer prevención.

En este tumor se han empleado varias estrategias preventivas. La administración de inhibidores de la 5-alfa reductasa, vitaminas y micronutrientes, antiinflamatorios y estrógenos de plantas.

INHIBIDORES DE LA 5-ALFA-REDUCTASA

El finasteride se ha empleado en un estudio aleatorizado frente a placebo. Se incluyeron 18.882 varones (PCPT) (60,61). Los varones tratados, presentaron un 25% menos de carcinoma de próstata que los que recibieron placebo. Sin embargo presentaron tumores de alto grado (Gleason 7-10) en mayor proporción que los asignados al grupo placebo (62,63).

Estudios posteriores parecen confirmar que la incidencia de carcinomas de alto grado se debe más a una mala selección de los pacientes que a la acción del finasteride (63). Por ello, la administración de finasteride podría ser recomendable en pacientes con alto riesgo de padecer carcinoma de próstata derterminado por herencia, PSA elevado y tacto rectal alterado o en individuos de raza negra.

El duasteride demostró una reducción de aparición de cáncer en los tratados por hipertrofia prostática benigna. Ello, ha propiciado un estudio clínico (REDUCE) (64,65) actualmente en marcha en el que el duasteride se emplea como agente protector frente al carcinoma de próstata.

VITAMINAS Y OLIGOELEMENTOS

Hay varios estudios con resultados conflictivos en los que se pretende asociar el carcinoma de próstata a niveles bajos de tocoferol, selenio o ambos. Si bien se había visto que niveles elevados protegían frente al carcinoma prostático (66,67) otro estudio (ATBC) (68) no pudo confirmarlo.

Estudios muy conflictivos se han publicado en relación a la vitamina E y el carcinoma de próstata. Hay estudios para todos los gustos desde los que aprecian una protección elevada hasta los que no encuentran ninguna ventaja.

Esperamos que el estudio SELECT sea capaz de aclarar de una vez por todas el papel de la vitamina E y el selenio en el carcinoma de próstata. Desgraciadamente, no tendremos resultados hasta el año 2013.

No hay evidencias sólidas de que la administración de dosis altas de vitamina D, soja o estrógenos vegetales disminuya la incidencia del carcinoma de próstata.

CORRESPONDENCIA:
Gumersindo Pérez Manga
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: gumersindo.perez@madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Madia F, Gatazo C, Fabricio P, Longo VD. A simple model system for age- dependent DNA damage and cancer. Mecanisms of Ageing and Development 2007; 128: 45-9.
2. Kennedy BJ. Aging and cancer. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WbK, editors. Comprehensive Geriatric Oncology. Amsterdan: Harwood Academic Publihsers; 1998. p. 1-6.
3. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains, Exp. Cell Res 1961; 25: 585-621.
4. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Celular senescente in cancer and aging. Cell 2007; 130: 223-33.
5. Campisi J. Cancer, aging an celular senescente. In vivo 2000; 14: 183-8.
6. Hornsby PJ. Senescence as an anticancer mechanism. J Clin Oncol 2007; 25: 1852-7.
7. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer: In search of happy ending. Oncogene 2002; 21: 503-11.
8. Shay JW, Wright WE. Telomeres and telomerase: Implications for cancer and aging. Radiat Res 2001; 155: 188-93.
9. Epel ES, Blackburn EH, Lin J, Dhabhar FS, Adler NE, Morrow JD, et al. Accelerated telomere shortening in response to life stress. Proc Natl Acad Sci. USA 2004; 101: 17312-5.
10. Valdes AM, Andrew T, Gardner JP, Kimura M, Oelsner E, Cherkas LF, et al. Obesity, cigarette smoking and telomere length in women. Lancet 2005; 366: 662-4.
11. Mason PJ, Bessler M. Heterozygous telomerase deficiency in mouse and man: When less is definitely not more. Cell Cycle 2004; 3: 1127-9.
12. Blasco MA. Telomeres and human disease: Ageing, cancer and beyond. Nat Rev Genet 2005; 6: 611-22.
13. von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. Curr Mol Med 2005; 5: 197-203.
14. McCormick F. Ras GTPase activating protein: Signal transmitter and signal terminator. Cell 1989; 56: 5-8.
15. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic RAS provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INKa. Cell 1997; 88: 593-602.
16. Itahana K, Dimri G, Campisi J. Regulation of cellular senescence by p53. Eur J Biochem 2001; 268: 2784-91.
17. Kim SH, Kaminker P, Campisi J. Telomeres, aging and cancer. In search of a happy ending. Oncogene 2002; 21: 503-11.
18. Campisi J. Cellular senescence and apoptosis: How cellular responses might influence aging phenotypes. Exp Gerontol 2003; 38: 5-11.
19. Krtolica A, Parrinello S, Lockett S, Desprez P, Campisi J. Senescent fibroblast promote epithelial cell growth and tumorigénesis: A link between cancer and aging. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98: 12072-7.
20. Bleyer A. Young adult oncology. The patients and their survival challenges. CA. Cancer J Clin 2007; 57: 242-55.
21. National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Available at: www.seer.cancer.gov. Accessed February 4, 2007.
22. Jemal A, Siegel R, Ward HE, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, CA. Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
23. Cancer Incidence in Five Continents,VIII.www.IARC.com/fr
24. López Abente G, Potan M, Aragoneses N, Pérez-Gómez B, et al. Plan integral del cáncer. Situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, Septiembre; 2003.
25. INE-INEBASE. Instituto Nacional de Estadística. Mortalidad por cáncer en España. Año 2005.
26. Las personas mayores en España. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO). Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Madrid; 2006.
27. Lyman GH. Essentials Of. Clinical decision analysis: A new way to think about cancer and aging. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WbK, editors. Comprehensive geriatric oncology. Amsterdan: Harwood Academic Publihsers; 1998. p. 1-6.
28. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients. A framework for individualizad decision making. JAMA 2001: 285: 2750-6.
29. Mandel JS, Bond JH, Church TR, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. N Engl J Med 1993; 328: 1365-71.
30. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. Lancet 1996; 348: 1467-71.
31. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. Lancet 1996; 348: 1472-7.
32. Tabar L, Fagerberg G, Chen H, et al. Efficacy of breast cancer screening by age. Cancer 1995; 75: 2507-17.
33. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography: A meta-analysis. JAMA 1995; 273: 149-54.
34. Smith RA, Cokkinides W, Eyre HJ. Cancer screening in United States, 2007. A review of current guidelines, practices and prospects. CA. Cancer J Clin 2007; 57: 90-104.
35. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: Update 2003. CA. Cancer J Clin 2003; 53: 141-69.
36. Holmberg L, Lindgren A, Norden T, et al. Age as a determinant of axillary node involvement in invasive breast cancer. Acta Oncol 1992; 31: 533-8.
37. McCarthy EP, Burns RB, Freund KM, et al. Mammography use, breast cancer stage at diagnosis, and survival among older women. J Am Geriatr Soc 2000; 48: 1226-33.
38. McPherson CP, Swenson KK, Lee MW. The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. J Am Geriatr Soc 2002; 50: 1061-8.
39. Rosenberg RD, Hunt WC, Williamson MR, et al. Effects of age, breast density, ethnicity, and estrogen replacement therapy on screening mammographic sensitivity and cancer stage at diagnosis: Review of 183,134 screening mammograms in Albuquerque, New Mexico. Radiology 1998; 209: 511-8.
40. Smith-Bindman R, Kerlikowske K, Gebretsadik T, et al. Is screening mammography effective in elderly women? Am J Med 2000; 108: 112-9.
41. Field LR, Wilson TE, Strawderman M, et al. Mammographic screening in women more than 64 years old: A comparison of 1- and 2-year intervals. Am J Roentgenol 1998; 170: 961-5.
42. Henschke CI, Mc Cauley DI, Yankelevitz DF, et al. Early lung cancer action project: Overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105.
43. Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. Lancet 2003; 362: 593-7.
44. Ford LG, Minasian LM, McCaskill-Stevens W, et al. Prevention and early detection clinical trials: Opportunities for primary care providers and their patients. CA. Cancer J Clin 2003; 53: 82-101.
45. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, and Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. N Engl J Med 2006; 355: 1763-71.
46. Powles TJ, Ashley S, Tidy A, et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 283-9.
47. Cuzick J, Forbes JF, Sestak I, et al. Long-term results of tamoxifen prophylaxis for breast cancer--96-month follow-up of the randomized IBIS-I trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 272-82.
48. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1652-61.
49. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Late results of the Italian randomized tamoxifen prevention trial among women with cancer. J Natl Cancer Inst 2007; 99: 80-5.
50. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. Lancet 2003; 361: 296-302.
51. Gail MH, Costantino JP, Bryant J, et al. Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1829-34.

52. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. JAMA 1999; 281: 2189-94.
53. Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treatd with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. Breast Cancer Res Treat 2001; 65: 125-32.
54. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. N Engl J Med 2006; 355: 125-30.
55. Vogel VG, Constantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs. raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. JAMA 2006; 295: 2727-41.
56. Dube C, Rostom A, Lewin G, et al. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2007; 146: 365-71.
57. Rostom A, Dube C, Lewin G, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: A systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2007; 146: 376-81.
58. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 1995; 333: 609-13.
59. Chan AT, Giovannucci EL, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. JAMA 2005; 294: 914-20.
60. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003; 349: 215-22.
61. Unger JM, Thompson IM Jr, Leblanc M, et al. Estimated impact of the Prostate Cancer Prevention Trial on population mortality. Cancer 2005; 103: 1375-83.
62. Grover S, Lowensteyn I, Hajek D, et al. Do the benefits of finasteride outweigh the risks in the prostate cancer prevention trial? J Urol 2006; 175: 934-41.
63. Thompson IM, Chi C, Ankerst DP, et al. Effect of finasteride on the sensitivity of PSA for detecting prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 1128-35.
64. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, et al. Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. Urology 2004; 64: 537-43.
65. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al. Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: Rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. J Urol 2004; 172: 1314-21.
66. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, et al. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 2018-24.
67. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, et al. Prediction of male cancer mortality by plasma levels of interacting vitamins: 17-year follow-up of the prospective Basel study. Int J Cancer 1996; 66: 145-53.
68. Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, et al. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1998; 7: 335-42.

0213-8573/07/21.5/216
REVISIONES EN CANCER
Copyright © 2007 ARAN EDICIONES, S. L.
REV. CANCER (Madrid)
Vol. 21. N.º 5, pp. 216-224, 2007

Cirugía oncológica en el paciente mayor

A. GÓMEZ PORTILLA

Servicio de Cirugía. Hospital San José. Vitoria

RESUMEN

La esperanza media de vida en España se ha más que duplicado a lo largo del siglo XX, llegando en la actualidad a 75 años en el varón y 83 años en la mujer. Las predicciones de la evolución y crecimiento poblacional a nivel mundial y nacional auguran un *shock* demográfico cuando en España el número de mayores de 65 años alcance el 33,5% de la población en el 2050.

Es conocido que el cáncer está intrínseca y directamente relacionado con la edad, siendo una patología de personas mayores, ya que al menos el 60% de ellos 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 para la mayoría de los pacientes. Globalmente el 60% se curan o cronifican. Esta mejora pronóstico tiene un precio tanto en las expectativas de tratamiento como de posterior seguimiento y mantenimiento de las secuelas que pueden 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 prevendrá de tratamientos apropiados en individuos ancianos con cáncer, especialmente aquellos en los que tengan una adecuada expectativa de vida y reserva funcional. Combatir esta discriminación sanitaria constituye una de las principales prioridades en la estrategia para el mantenimiento de la salud del anciano.

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 quirúrgicas aplicables en pacientes oncológicos ancianos en los cánceres más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: Cirugía. Cáncer. Anciano.

ABSTRACT

Life expectancy in Spain has more than duplicated during the last XX century, arriving currently to 75 years for men and 83 years for women. Prediction on the evolution of the national and global world population lets anticipate a demographic shock in Spain when individuals older than 65 years make up more than 33, 5% of the population in Spain by the year 2050.

It is known that cancer is directly related with age, and that it is a disease of the older people, as at least 60% of all cancers are diagnosed in patients older than 65 years. The old people group is the most important group of patients in oncologic practice today.

Diagnose of cancer is not associated with death in the majority of patients. 60% of cancers are globally cured or cronified. That advance in prognosis has a big price not only in the expectancy of treatment but also in the posterior follow up and post treatment adverse effects that can be generated.

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

Age will not prevent from adequate treatments in healthy elderly patients, especially those with a long life expectancy and functional reserve. Faiting against this sanitary discrimination is one of the main priorities in the strategy of improving health in the elderly.

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

KEY WORDS: *Surgery. Cancer. Elderly.*

ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Thomas Malthus en 1798, predijo que el crecimiento poblacional sería exponencial sólo limitado por el crecimiento lineal de los recursos, acontecimientos externos y el control de natalidad. Hasta el año 1800 la población mundial aumentó en sólo mil millones de habitantes (Fase transicional global), el incremento de la población hasta alcanzar los actuales 6.000 millones de habitantes se ha concentrado en doscientos años y de manera especial en los últimos 12 años.

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, lo que hace esperar que los mayores de 65 años pasarán de ser 580 millones en 1998 a 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 superior de los muy mayores (> 80 años).

El segmento poblacional de mayor crecimiento en EE.UU. es en pacientes mayores de 65 años (2). En 1980 25,5 millones de personas en EE.UU. eran mayores de 65 años. A final del 2020 esta cifra se habrá doblado hasta 52 millones de personas, o lo que será lo mismo el 17% de la población. Hoy 1 de cada 9 personas en EE.UU. es mayor de 65 años, pero en los próximos 50 años esta cifra se duplicará, y las proyecciones indican que en el 2030, 1 de cada 5 personas en EE.UU. será mayor de 65 años años (3).

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 (3).

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 coomorbilidad y a una mayor dependencia funcional que van aumentando progresivamente con la edad, pero sin embargo no es útil para el tratamiento del paciente individual, por cuanto las respuestas no pueden basarse en la edad cronológica puramente y simplemente.

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 (4-8)

Edad	*Expectativa*	*Vida activa*
	Vida total	*Libre de incapacidad*
65	17	15
75	11	7,5
85	7	3
95	3	1
100	2,5	0,9

El *shock* demográfico español se manifiesta en el número de mayores de 65 años que alcanzará el 33,5% de la población española en el 2050 frente al 16,9% actual (9).

La esperanza de vida en España se ha más que duplicado a lo largo del siglo XX, pasando de una expectativa de 35 años al nacer en 1900, a los 75 años en los varones y 83 en las mujeres en el año 2000 (10), y comprobando cómo estas cifras mejorarán en el futuro como se observa en la tabla II.

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 corresponde a la francesa Jeanne Calment, fallecida en 1997 a los 122,5 años de edad (11,12).

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

ASPECTOS GENERALES DEL CÁNCER EN EL ANCIANO

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER Y LA EDAD. ¿ES LA EDAD UN FACTOR DE RIESGO PARA EL CÁNCER Y SU TRATAMIENTO?

Es conocido que el cáncer está intrínsicamente y directamente relacionado con la edad, siendo una patología de personas mayores. Los ancianos están rápida-

TABLA II

EXPECTATIVA DE VIDA EN ESPAÑA (3)

Año nacimiento	*Esperanza de vida en años según sexo*		*Porcentaje > 65 años*		*Población según sexo > 85 años*	
	V	*M*	*V*	*M*	*V*	*M*
1900	33,8	35,7				
1990	73,4	80,4	9	9,2	2,45	2,47
2020	76	83,7	15,5	19,1	4,97	5,71

mente llegando a constituir el grupo más importante de la práctica oncológica médica. Su diagnóstico precoz y tratamiento constituye una necesidad acuciante para este grupo etario (13).

Epidemiológicamente la incidencia de la mayoría de los cánceres y la mortalidad por cáncer aumenta con la edad. Más del 60% de los cánceres y el 80% de las muertes por cáncer ocurren en el 12% de la población mayor de 65 años (14,15), y se estima que un 10-12% de la población mayor de 70 años tiene una historia previa de cáncer (16). El cáncer es la primera causa de muerte en mujeres de 40 a 79 años y en varones de 60 a 79 años (17,18). Mientras que el cáncer es la segunda causa de muerte en la población general por detrás de las enfermedades cardiacas, en la población mayor de 85 años constituye la primera causa de muerte tanto en hombres como en mujeres (18). 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).

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 (19). 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 (20). En una serie de autopsias de 350 pacientes mayores de 95 años y 99 pacientes mayores de 100 años, Stanta y cols. (21), 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, entendiendo por ello supervivencia a 5 años, desde alrededor del 84% en el cáncer de mama, al 58% en los cánceres colorrectales (22). 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 (cardiacas, 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 como tratar los pacientes con cáncer causándoles el menor daño posible, sino también como prevenir las secuelas a largo plazo (23). Los esfuerzos recientes se centran en reducir o prevenir la aparición de segundos cánceres por un lado y en las comorbilidades secundarias al tratamiento anticanceroso recibido (24,25).

Hewitt y cols. (26) 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 (27,28). 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, pudiendo retrasar la aparición de la fragilidad senil hasta en 7 años (29), 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 (30).

DIFERENCIAS DE COMPORTAMIENTO DE LOS CÁNCERES EN INDIVIDUOS JÓVENES O VIEJOS

Algunas neoplasias pueden comportarse de forma más agresiva o más indolentemente dependiendo de la edad del individuo (31,32).

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.

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 (33).

En un reciente estudio francés, la edad supuso un factor pronóstico negativo pero frecuentemente limitado al primer año tras el diagnóstico (22). La supervivencia global es generalmente menor en los pacientes, si bien se debe a la mayor probabilidad de morir por causas no relacionadas con el cáncer conforme aumenta su edad (19).

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

El hecho de que existan disparidad del tratamiento según la edad es incontrovertible (34), habiéndose cons-

tatado una mayor mortalidad en los pacientes tratados mayores de 65 años en todos los cánceres estudiados. 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 (35).

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 prevendrá de tratamientos apropiados en individuos ancianos con cáncer, especialmente aquellos en los que tengan una adecuada expectativa de vida y reserva funcional (33).

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. Es importante reconocer que la fragilidad no es sinónimo de edad y que la mayoría de los ancianos no son frágiles.

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 (36), 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 incluye: 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 domiciliaria completa de un cuidador especializado, o el ingreso de la persona en centros geriátricos (37).

Las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL), son actividades básicas que implican una total autonomía para poder realizarse, e incluye: uso de transporte, capacidad para toma de medicamentos, autosuficiencia 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 (38).

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 (39), o el Índice de Charlson (40). 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 anemia tiene traducción por niveles por debajo de 12 gm/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 funcional, que no son candidatos a ningún tipo de tratamiento con independencia de su edad cronológica. 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% (41).

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. 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.

Más recientemente una nueva escala de salud cardiovascular (42), permite identificar tres tipos clínicos de riesgo de pacientes: aquellos con ninguna limitación, los pacientes con prefragilidad que son aquellos que presentan 1 ó 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

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, el 65% son mayores de 65 años, y de ellos el 22% por cáncer de mama, el 17% por cáncer de próstata, el 11% por cáncer colorrectal y el 10% por cáncer ginecológico (24).

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 (43). 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.

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 (41,44).

Es aceptado ampliamente que el tratamiento del cáncer puede ser salvador de la vida en pacientes totalmente funcionales, sin embargo pude 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 (36). 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 (45), sin embargo los riesgos aumentan principalmente en cirugía urgente (29,46), lo que en parte traduce que los pacientes mayores se manifiestan menos clínicamente (47), 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 el principal arma de tratamiento de los cánceres sólidos (19).

Actualmente la cirugía por cáncer de mama no supone ningún riesgo aumentado en pacientes de edad (24), 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, 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 (48), ni siquiera en los grupos de edad de mayores de 90 años (49).

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 colo-rectal 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 un 90% de los pacientes capaces de completar el plan de tratamiento (50).

La aplicación de nuevas tecnologías con radioterapia de campos fraccionados, o la braquiterapia local parece aportar nuevas ventajas en le tratamiento de los ancianos con determinado tipo de cánceres (51).

QUIMIOTERAPIA

Los cambios fisiológicos que se producen en el organismo son particularmente relevantes en cuanto al tratamiento del cáncer. Pueden interferir en la farmacocinética de los agentes citostáticos de su tratamiento, y en la toxicidad de las drogas que se usa.

El cambio farmacocinético más trascendente es la reducción de la excreción renal de los citostáticos (52).

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

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

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 se acepta más generalizadamente un 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 (53), siempre que se tomen las precauciones de hacer una selección correcta y prevención de la complicaciones comunes del tratamiento (19).

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 (24).

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 diagnosticado en EE.UU. y 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 (34).

El cáncer de colon es el segundo tumor más frecuente en la tercera edad y causa 13.000 fallecimientos anuales en España.

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.

La supervivencia ha aumentado en los 35 años últimos pasando del 49% a los 5 años en 1970-73 hasta el 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 (54).

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 (33).

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 (55). 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 (56), 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 (57), 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 (58).

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. Afecta preferentemente a mujeres sanas, con las mejores densitometrías óseas, aquellas que se han beneficiado de un efecto estrogénico más prolongado (20).

En la actualidad el cáncer de mama presenta unos elevados índices de curación, entendiendo por ello supervivencia a 5 años, alrededor del 84% (22).

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 (59). El tratamiento de enfermedades premalignas a esta edad puede ser más riesgo que las ventajas. 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 (60).

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

CÁNCER GÁSTRICO

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 (61).

La supervivencia a los 5 años global fue del 22% en hombres y del 30% en mujeres en el estudio Francés (22). Sin embargo no se obtuvieron supervivientes a los 5 años en pacientes octogenarios tratados en la experiencia del grupo de Gupta y cols. (57), a pesar de conseguir una cirugía con resección completa en el 77% de los pacientes con una mortalidad operatoria de sólo el 3%.

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% (18).

La supervivencia a los 5 años global fue del 77% en el estudio Francés (22). De momento no hay acuerdo en cuál es la opción terapeútica más eficaz (cirugía, radioterapia, láser verde, hormonoterapia, e incluso castración).

CORRESPONDENCIA:
A. Gómez Portilla
C/ Landázuri, 1. 6 izqda.
01008 Vitoria
e-mail: agomezpor@teleline.es

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, Steer C, Budman D, Morrison VA, 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. De la Fuente Gutiérrez C. Fundamentos demográficos y biomédicos para una atención sanitaria específica al anciano. En: Bases de la atención sanitaria al anciano, Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ. Madrid: SEMEG; 2001.
4. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1269-76.
5. 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.
6. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study Lancet 1997; 349: 1436-42.
7. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-504.
8. Prado Esteban F, Peditier Torregrossa R. Promoción de la salud y medicina preventiva en el anciano. En: Bases de la atención sanitaria al anciano. Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ. Madrid: SEMEG; 2001.
9. Canales M. La mina de oro de la "edad dorada" española. El Mundo 24-6-07.
10. García Jordá E. Cancer and aging. Clin Transl Oncol 2006; 8: 547-9.
11. Allard M, Lébre V, Robine J, Coupland B Jr. Jeanne Calment: From Van Gogh's time to ours: 122 extraordinary years. New York: WH Freeman; 1998.
12. Robine JM, Allard M. The oldest human. Science 1998; 279: 1834-5.
13. Colorectal cancer screening: Clinical guidelines and rationale. AGA American Gastroenterological Association. Gastroenterol 1997; 113: 1423-4.
14. Arnoldi E, Dieli M, Mangia M, Minetti B, Labianca R. Comprehensive geriatric assessment in elderly cancer patients: An experience in an outpatient population. Tumori 2007; 93: 23-5.
15. Yancik R, Ries LA. Cancer in older persons: An international issue in an aging world. Seminars in Oncol 2004; 31: 128-36.
16. De Pinho RA. The age of cancer. Nature 2000; 408: 248-54.
17. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55: 10-30.
18. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57: 43-66.
19. Balducci L. Management of cancer in the elderly. Oncol 2006; 20 (2): 135-43.
20. Kerlikowske K, Salzmann P, Phillips KA, Cauley JA. Cummings SR. Continuing screening mammography in women aged 70 to 79 years: Impact on life expectancy and cost-effectiveness. JAMA 1999; 282: 2156-63.
21. Stanta G, Campagner L, Cavallieri F, Giarelli L. Cancer of the oldest old. What we have learned from autopsy studies. Clinics in Geriatric Medicine 1997: 13: 55-68.
22. Bossard N, Velten M, Remontet L, Belot A, Maarouf N, Bouvier AM, 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.
23. Perancho I. La oncología debate como atender a los grandes supervivientes. El Mundo. Salud. 23-6-07. Año XVI, nº 715. S 2.
24. Rao AV, Demark-Wahnefried W. The older cancer survivor. Critical Reviews in Oncology-Hematology 2006; 60: 131-43.
25. Cohen HJ. Keynote comment: Cancer survivorship and ageing-a double whammy. Lancet Oncol 2006; 7: 882-3.
26. 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.
27. 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.
28. Williams ME, Evans J. Caring for our future selves. Am J Med 2004; 117: 537-40.
29. Zenilman ME. Surgery in the geriatric patient. Aging, the hearth, emergencies, and us. Arch Surg 2007; 142: 109-10.
30. Demark-Wahnefried W, Aziz NM, Rowland JH, Pinto BM. Riding the crest of the teachable moment: Promoting long-term health after the diagnosis of cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 5814-30.
31. Holmes FF. Clinical course of cancer in the elderly. Cancer Control 1994; 1: 108-14.
32. Guadagnoli E, Weitberg A, Mor V, Silliman RA, Glicksman AS, Cummings FJ. The influence of patient age on the diagnosis and treatment of lung and colorectal cancer. Arch Intern Med 1990; 150: 1485-90.
33. Carrera I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. Cancer Treatment Reviews 2005; 31: 380-402.
34. Brawley OW, Jani AB, Berger MZ, Martin IK, Newman LA, Akers AY, et al. Disparities in cancer care. Curr Prob Cancer 2007; 31: 101-236.
35. Finlayson EVA, Goodney PP, Birkmeyer JD. Hospital volume and operative mortality in cancer surgery. A National study. Arch Surg 2003; 138: 721-5.
36. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. Crit Rev Oncol-Hematol 2000; 33: 143-8.
37. Ramos LR, Simoes EJ, Albert MS. Dependence in activities of daily living and cognitive impairment strongly predicted mortality in older urban residents in Brazil: A 2-year follow-up. J Am Ger Soc 2001; 49: 1168-75.
38. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Helmer C, Rouch I, Dartigues JF. Functional impairment in instrumental activities of daily living: An early clinical sign of dementia? J Am Ger Soc 1999; 47: 456-62.
39. Parmelee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP. Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. J Am Ger Soc 1995; 43: 130-7.
40. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994; 47: 1245-51.
41. 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.
42. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol Med Sci 2001; 56 A: M 146-56.
43. Bradley CJ, Given CW, Dahman B, Luo Z, Virnig BA. Diagnosis of advanced cancer among elderly Medicare and Medicaid patients. Medical Care 2007; 45: 410-9.
44. Fentiman IS. Are the elderly receiving appropriate treatment for cancer? Ann Oncol 1996; 7: 657-8.
45. Turrentine FE, Wang H, Simpson VB, Jones RS. Surgical risk factors, morbidity, and mortality in elderly patients. J Am Coll Surg 2006; 203: 865-77.
46. Ozturk E, Yilmazlar T. Factors affecting the mortality risk in elderly patients undergoing surgery. ANZ J Surg 2007; 77: 156-9.
47. Kemeny MM, Busch-Devereaux E, Merriam LT, O'Hea BJ. Cancer surgery in the elderly. Hematol Oncol Clin N Am 2000: 14: 169-92.
48. Fong Y, Blumgart LH, Fortner JG, Brennan MF. Pancreatic or liver resection for malignancy is safe and effective for the elderly. Ann Surg 1995; 222: 426-34.
49. 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.
50. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. Hematol Oncol Clin N Am 2000; 14: 131-67.
51. Wilder RB, Chou RH, Ryu JK, Stern RL, Wong MS, Ji M, et al. Potency preservation after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: Preliminary results. Am J Clin Oncol 2000; 23: 330-3.
52. Wildiers H, Highley MS, de Bruijn EA, van Oosterom AT. Pharmacology of anticancer drugs in the elderly population. Clin

Pharmacokinet 2003; 42: 1213-42.
53. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. Cancer Control 2007; 14: 7-12.
54. Kuramoto S, Oohara T. How do colorectal cancers develop? Cancer 1995; 75: 1534-8.
55. 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.
56. Scheidbach H, Schneider C, Hugel O, Yildirim C, Lippert H, Kockerling F. Laparoscopic surgery in the old patient: Do indications and outcomes differ? Langenbecks Arch Surg 2005; 390: 328-32.
57. Gupta R, Kawashima T, Ryu M, Okada T, Cho A, Takayama W. Role of curative resection in octogenarians with malignancy. Am J Surg 2004; 188: 282-7.
58. Álvarez-Pérez JA, Baldonedo-Cernuda RF, García-Bear I, Truan-Alonso N, Pire-Abaitua G, Álvarez-Martínez P. Factores de riesgo en pacientes mayores de 70 años con carcinoma colorrectal complicado. Cir Esp 2006; 79: 36-41.
59. 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.
60. Mitchell PA, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Cervical cancer in the elderly treated with radiation therapy. Gynecol Oncol 1998: 71: 291-8.
61. Morales-Conde S, Gómez JC, Cano A, Sánchez-Matamoros I, Valdes J, Díaz M, et al. Ventajas y peculiaridades del abordaje laparoscópico en el anciano. Cir Esp 2005; 78: 283-92.

0213-8573/07/21.5/225
REVISIONES EN CANCER
Copyright © 2007 ARAN EDICIONES, S. L.
REV. CANCER (Madrid)
Vol. 21. N.º 5, pp. 225-231, 2007

Radioterapia en el paciente anciano

M. DE LAS HERAS[1,2], S. CÓRDOBA[1], R. MORERA[2], J. A. CORONA[1], P. ALCÁNTARA[1], G. VÁZQUEZ[1]

[1]Hospital Universitario Clínico San Carlos. [2]Unidad de Tomoterapia. Clínica "La Milagrosa". Madrid

RESUMEN

En la actualidad el 60% de los pacientes con cáncer son diagnosticados en personas mayores de 65 años en los países desarrollados y el 69% de todas las muertes acontecen en estas edades.

A pesar de la gran cantidad de publicaciones respecto a la utilidad de la radioterapia en el paciente geriátrico, numerosos objetivos clínicos permanecen controvertidos tanto en lo que respecta a la radioterapia como a la combinación con otras terapias, y esto justifica realizar ensayos clínicos de investigación en la población anciana. Recomendaciones específicas para realizar el tratamiento óptimo de radioterapia en los pacientes ancianos son detalladas para algunos tipos de los tumores más frecuentes.

PALABRAS CLAVE: Pacientes ancianos con cáncer. Radioterapia. Técnicas conformacionales. Calidad de vida. Equipo interdisciplinario.

ABSTRACT

Currently in the developed countries, almost 60% of new cancers are diagnosed in people 65 years or older, and 69% of all cancer deaths occurn en that age group.

Despis an increasing amount of articles regarding about radiation therapy in elderly patients, a great number of issues remain controversial about radiotherapy or combined treatments, and this justify more prospective clinical research in the elderly population. Specific recommendiations for optimal radiotherapeutic management of elderly patients are made for some common cancers in elderly.

KEY WORDS: *Older patients with cancer. Radiotherapy. Conformational techniques. Quality of life. Interdisciplinary teams.*

INTRODUCCIÓN

La radioterapia (RT) desempaña un papel crucial en el tratamiento de los tumores malignos del paciente geriátrico dentro del marco de tratamiento interdisciplinario del cáncer, tanto cuando se utiliza como tratamiento radical como cuando se hace con intención paliativa. No se disponen de datos con nivel de evidencia suficiente para afirmar que la tolerancia de los tejidos sanos a las radiaciones ionizantes en las personas mayores de 70 años sea diferente a la acontecida en personas más jóvenes, aunque es verdad que la tolerancia a la radioterapia en este grupo de enfermos está modulada por las co-morbilidades que muchas veces portan estos pacientes (1). Las comorbilidades son factores predictivos independientes en la supervivencia de los pacientes neoplásicos.

Con la edad el cáncer aumenta en incidencia y mortalidad, y esta incidencia ajustada por la edad es 10 veces más alta entre los mayores frente a los menores de 65 años en los datos aportado por el registro americano SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de incidencia y mortalidad del 2003 (2.115,2/100.000 personas *vs*. 208,3/100.000) (2,3).

De todas formas existe una gran variabilidad entre las personas y grandes diferencias genéticas entre la población de la misma edad. La primera pregunta que debemos formularnos es: ¿cuándo debemos considerar a una persona anciana en la sociedad del siglo XXI? En la actualidad no podemos trazar una línea clara (*cut off*) sobre lo que consideramos personas "ancianas", porque aunque la edad y la funcionalidad orgánica dependen de factores individuales, es indudable que con la edad aparecen problemas y morbilidades antes no contemplados.

Tratamientos que han demostrado la máxima evidencia en ensayos clínicos aleatorizados su eficacia en personas adultas, no siempre son útiles en personas mayores. Un ejemplo típico es la mejoría de la supervivencia que la radioquimioterapia concomitante consigue en tumores no operables y avanzados de cabeza y cuello cuando se compara con radioterapia exclusiva. En el análisis por subgrupos de riesgo se demuestra que a partir de los 70 años esta ventaja terapeútica desaparece (Bourhis. ASCO 2005). No se puede afirmar que la razón de la desaparición del beneficio del tratamiento combinado se deba a una menor tolerancia en estas edades a la radioquimioterapia concurrente como consecuencia de la mayor toxicidad aguda, o se deba a ser diagnosticados estos pacientes en estadios más avanzados, o por una actitud más conservadora-paliativa de los propios médicos o simplemente porque la esperanza de vida en estas edades no permite que emerja el relativamente pequeño beneficio del tratamiento combinado.

De cualquier forma la edad no puede ser el criterio único para definir los tratamientos aplicados en los pacientes ancianos, y es esta una de las razones que obligan a realizar estudios clínicos en esta población para ver si los resultados son extrapolables de los datos adquiridos en el resto de la población adulta.

La radioterapia tiene su campo de actuación fundamental en la oncología y su objetivo principal es la administración de una dosis de radiación letal sobre la lesión tumoral, protegiendo al máximo posible los tejidos sanos circundantes en previsión de una menor toxicidad aguda y crónica (*The holy grial*).

En los últimos años ha habido un enorme progreso en la tecnología aplicada a la radioterapia. Los grandes avances en la informática permiten administrar tratamientos más exactos con una mejor distribución de la dosis en los tejidos. Estos adelantos se adaptan a los volúmenes más inhomogéneos de forma rápida y precisa (colimadores multiláminas y micromultiláminas), y permiten instaurar técnicas complejas, como son la radioterapia esterotáxica craneal y extracraneal. Sistemas de visión portal electrónica, para corregir mínimas desviaciones antes de efectuar el tratamiento y que a su vez permiten obtener imágenes de alta calidad en tiempo real para localizar el tumor y reposicionar automáticamente al paciente cada día, mediante un sofisticado sistema de desplazamientos integrado con la imagen. Se trata de la radioterapia guiada por imagen (IGRT). La modulación de intensidad de dosis (IMRT) mediante la utilización de incidencias de campos con intensidad de dosis no uniformes en el volumen tumoral, que permite una distribución de la dosis que se adapta de forma óptima al tumor. Esta técnica permite avanzar en la escalada de dosis, pero sobre todo reduce el grado de los efectos secundarios (4). Nuevas formas de administrar la radioterapia como son la tomoterapia, un sistema que integra la planificación del tratamiento, la verificación de la posición del paciente mediante la realización en el mismo equipo de un TAC y un acelerador lineal o aceleradores montados sobre brazos robóticos con todos los grados de libertad posibles para adaptarse a los tumores más inaccesibles en las circunstancias clínicas más desfavorables (*Cyberknife*), ya están disponibles en algunos centros. Numerosos centros en España ya disponen de estas sofisticadas herramientas para administrar una radioterapia segura y poco tóxica, pero estos recursos son limitados y no están todavía disponibles para toda la población.

Los avances en radioterapia van a conseguir minimizar las toxicidades agudas y tardías, disminuyendo la severidad del daño tisular en los tejidos sanos en la mayoría de las localizaciones más comunes como son: tumores de mama, tumores pélvicos, neoplasias de cabeza y cuello, pulmón, gastrointestinales, etc. De estos adelantos deberían beneficiarse toda la población, pero sobre todo los pacientes más frágiles como son: los niños y los ancianos.

Los efectos secundarios con la radioterapia moderna se han minimizado mucho, aunque las dermatitis, mucositis (5), diarrea, xerostomía, etc., seguirán apareciendo aunque serán más manejables. La vulnerabilidad de los pacientes mayores de 70 años a los tratamientos oncológicos se deben a las co-morbilidades asociadas, y las cardiopatías, alteraciones vasculares y cognoscitivas, diabetes, hipertensión y todo grado de insuficiencia orgánica hace que debamos ser más cuidadosos al aplicar los tratamientos y ejercer una vigilancia más estrecha.

La oncología geriátrica es un campo en expansión debido al aumento del número de neoplasias en estas edades, y del trabajo en equipo de oncólogos y geriatras ha nacido el llamado CGA (*comprehensive geriatric assessment*), un término que describe la evaluación clínica de cada paciente tomado de forma individual, tras valorar su estado funcional según sus comorbilidades médicas, polifarmacia, estado nutricional, psicológico, cognitivo y social (6).

La radioterapia en las personas ancianas tiene unas características específicas que le confiere patrones clínicos relevantes, como son:

1. Menor evidencia de pruebas existente en los tratamientos a aplicar. Los pacientes mayores de 65 años, aunque representan más del 60% de todos los tumores, hasta fechas recientes en la mayoría de ensayos clínicos la edad menor de 70 años era uno de los criterios de exclusión para entrar en estos estudios de investigación clínica (7,8).

2. La mentalidad y preferencias médicas es otro obstáculo a valorar. Numerosos especialistas se cuestionan en estos pacientes administrarles el mejor tratamiento por miedo a las toxicidades o a la peor tolerancia, privándoles en no pocas ocasiones de un tratamiento con intención curativa. Los tratamientos de radioterapia hipofraccionada es la tónica, y los pacientes que viven tiempo desarrollan secuelas en tejidos sanos y complicaciones.

3. Los centros de tratamiento (incluso los hospitales universitarios), discriminan a estos pacientes mayores, y utilizan los mejores medios en pacientes adultos, buscando para estos teóricas vías alternativas, como son no administrar radioterapia en tumores localizados de próstata, mama o pulmón.

4. El déficit de unidades de tratamiento es evidente todavía en muchos países desarrollados, por lo que al existir “lista de espera” y no administrarse la radiotera-

pia en el tiempo de mayor efectividad simplemente se obvia. En los casos más favorables se dan esquemas paliativos no convencionales. En España a pesar de los esfuerzos realizados por las administraciones públicas y privadas, existe un déficit real de unidades de tratamiento y de las técnicas más conformadas al exigir mayor tiempo de dedicación de recursos tanto materiales como humanos.

5. Los déficits socioeconómicos y psicológicos son sobreestimados en estos pacientes. Los viajes diarios a los centros para recibir la radioterapia es la excusa muchas veces para escamotear un tratamiento justificado (9).

En la actualidad gracias a la enorme expansión que está teniendo la geriatría oncológica, ya comienzan a instaurarse equipos especializados en estos pacientes frágiles (como funciona desde hace mucho tiempo con enorme éxito la oncología pediátrica), con la base conceptual de estar ante pacientes diferentes al resto de la población adulta. Realizar investigación y entrar pacientes en estudios clínicos es sólo cuestión de tiempo, al existir ya especialistas de oncología especializados en esta área.

Vamos a intentar realizar una visión rápida (debido al espacio disponible en esta monografía) de la radioterapia en diferentes localizaciones tumorales.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

En España, la tasa anual de tumores de cabeza y cuello (TCC) es de 25,7 casos por 100.000 habitantes/año. Los pacientes portadores de carcinomas de cabeza y cuello son portadores de importantes enfermedades colaterales como desnutrición, algias, infecciones, hiporexia etc, al ser muchos de ellos bebedores y fumadores tienen además importantes problemas de nutrición. Estos problemas mórbidos añadidos a la toxicidad que la radioterapia con intención radical (70-74 Gy) conlleva que muchos pacientes mayores de 70 años no toleren los protocolos de quimioirradiación simultánea, a pesar de llevar unos cuidados de soporte muy intensivos. El sub-análisis del meta-análisis de la radioquimioterapia (MACH-NC) (10) indican que la ganancia terapeútica de la concomitancia se pierde a partir de los 70 años, aunque no olvidemos que este es un dato parcial de un meta-análisis y no es un objetivo a investigar de un ensayo clínico (sería muy conveniente un ensayo de radioquimioterapia simultánea en población de mayor de 70 años).

Los grupos cooperativos internacionales han entrado pocos pacientes mayores de 70 años en ensayos clínicos por razones diferentes: poca información previa sobre la toxicidad en estos pacientes, protocolos en principio demasiado tóxicos, y mentalidad de las familias y de los propios médicos no apropiadas (11). De todas formas estas limitaciones mediadas por la edad de inclusión de pacientes está cambiando en los últimos años (12).

CÁNCER DE PULMÓN

El 50% del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado se diagnostica en personas mayores de 65 años y el papel de la radioterapia en el carcinoma de pulmón no microcítico es fundamental para la supervivencia. La media de edad en el diagnóstico es de 70 años (SEER), y estos pacientes son frecuentemente infratratados (13). Aunque varios ensayos clínicos han demostrado que la radioquimioterapia concurrente es más eficaz que la secuencial, es un tratamiento que no siempre se aplica en este colectivo de pacientes. La RTOG (14) en su estudio 94-10 evidencia que el tratamiento simultáneo es menos tolerable (esofagitis G3-4) en pacientes ancianos. El Grupo Japonés de Radioterapia (15) también pone en evidencia que apenas el 40% de los pacientes en estas edades reciben volúmenes de tratamiento apropiados según protocolos. Todo lo anterior obliga a tratamientos más paliativos, pero mayor investigación en este campo, podrá discernir qué pacientes van a tolerar el tratamiento radical y van a tener mayores posibilidades de sobrevida, además de evaluar tratamientos menos tóxicos (IMRT y fármacos menos tóxicos como la vinorelbina o los inhibidores de TK). Los cuidados continuos deben estar planificados en estos pacientes antes de comenzar los tratamientos.

En el carcinoma microcítico localizado ocurren hechos clínicos semejantes, y el estudio del Intergroup trial 0096 (16) muestra una ventaja en supervivencia de la radioterapia hiperfraccionada (b.i.d.) respecto a la convencional, en cambio muchos investigadores no les parece apropiado este esquema terapéutico en personas mayores. La irradiación profiláctica craneal (IPC) no siempre se emplea en personas mayores de 70 años. Todo esto obliga a poner en marcha estudios clínicos de investigación en estos pacientes para poder conocer cuál es el tratamiento más óptimo en esta población.

GLIOMA MALIGNO

El glioblastoma multiforme (GBL) es el más frecuente de los tumores del sistema nervioso central en los adultos, y ante el incremento de su incidencia en mayores de 65 años y el pobre pronóstico que de por sí tienen estas neoplasias, se ha realizado un ensayo clínico en que compara tras la cirugía recibir tratamiento convencional de 60 Gy en 30 fraccciones durante 6 semanas o un curso más corto (hipofraccionado) de 40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas. Se evaluó como primer "endpoint" supervivencia, pero también calidad de vida y requerimientos de terapia corticoidea. Los resultados en supervivencia son similares (5,1 meses *vs*. 5,6 meses y no diferencia en calidad de vida) (17). Este ensayo ha sido aplaudido desde diversas instituciones por intentar acercarse a la práctica clínica en personas mayores, aunque una revisión de muchas publicaciones del tratamiento aplicado con las nuevas técnicas conformacionales y nuevos regímenes de quimioterapia simultáneos a la radioterapia la tolerancia de estos pacientes a los tratamientos no difieren demasiado del resto de la población (18).

CARCINOMA DE RECTO

En el carcinoma de recto localmente avanzado (T3-4), el tratamiento más utilizado es la RT en su forma preoperatoria. En los países centroeuropeos y nórdicos y en los pacientes mayores de 70 años, muchas veces se utiliza el llamado esquema sueco o esquema corto de radioterapia (19). Este esquema consiste en pocos números de fracciones de radioterapia (5 x 5 Gy) antes de la cirugía y operar a la semana, sin quimioterapia simultánea. Es un esquema demostrado con evidencia científica del máximo nivel su utilidad, aunque se aparta de la práctica clínica diaria de EE.UU. y otros países europeos (España) en los que se utiliza el esquema más largo de 50,4 Gy a 1,8 Gy/s y con quimioterapia simultánea, tal vez porque consigue un mayor *downstaging* y conservar más esfínteres. En personas mayores de 75 años y con cardiopatías que impiden la administración de 5-FU o derivados, el esquema corto europeo es empleado al no necesitar quimioterapia y evitar días de tratamiento a los pacientes. Pero de todas formas la indicación de tratamiento con radiaciones ionizantes en los pacientes con más de 80 años con cáncer de recto es mínima. Bouvier y cols. (20) en un área geográfica francesa demuestran que del 50% de los pacientes que deberían recibir radioterapia de acuerdo a las indicaciones más evidentes, sólo el 17% la reciben. Es claro que la población mayor de 75 años tienen menor posibilidad de recibir tratamientos bien establecidos, a pesar que la radioterapia les podría preservar el esfínter y reducir el tumor.

CARCINOMA DE MAMA

En los EE.UU. el 40,6% de los carcinomas de mama ocurren en las mujeres mayores de 65 años y por encima de esa edad el 57% de las muertes (21). Parece también que la supervivencia en estas edades es algo menor que en las pacientes jóvenes. La radioterapia está siempre indicada en las pacientes que sufren una tumorectomía como parte del esquema de tratamiento conservador de la mama, así como tras mastectomía en pacientes con tumores mayores de 5 cm, en enfermas en que no se realiza vaciamiento axilar o en N2 o N3 tras vaciamiento (no olvidemos que en Europa las pacientes con 1-3 ganglios afectos tras mastectomía reciben radioterapia complementaria). También en tumores localmente avanzados o como tratamiento paliativo de algias óseas, compresiones de plexos o espinales, metástasis cerebrales, etc. A pesar de esta plétora de indicaciones sólo el 18% de las pacientes con cáncer de mama entre 75 a 84 años reciben RT y apenas se prescribe en el 8% en las mayores de 85 años, según datos de la reunión de cáncer de mama de San Antonio (TX, USA) (22). Estos datos muestran de forma alarmante la poca utilización de la radioterapia en estas pacientes, debido a posibles comorbilidades, complicaciones de la propia radioterapia (eritema de piel, ulceración, edema, esofagitis etc), o sobre todo a duración del tratamiento (5 a 7 semanas), los viajes diarios y la distancia existente entre los hogares a los departamentos de radioterapia. Causas socioeconómicas más que científicas que privan a muchas de estas mujeres de recibir el tratamiento más óptimo para su enfermedad. En muchos casos tras una tumorectomía no reciben radioterapia, con el riesgo de tener un 33% de los casos una recidiva local, que exigirá una mastectomía posterior y entonces una radioterapia radical, lo que va a emprobrecer la calidad de vida de estas pacientes y disminuir el porcentaje de control de la enfermedad.

Las cuestiones que muchas veces se han formulado en estas pacientes ancianas son:

¿Es la excisión del tumor y la BSGC o mastectomía sin radioterapia un tratamiento suficiente en este grupo de pacientes?

En ningún grupo de pacientes en las que está indicada la radioterapia, ya sea por conservación de la mama o tras mastectomía en pacientes de alto riesgo, se ha demostrado que puede no ser administrada. Tras tumorectomía sin RT el riesgo de recidiva local oscila entre 15-30%. Incluso en las pacientes de mejor pronóstico la RT es coste-efectiva. Los datos maduros del estudio conjunto de CALGB 9343, (ECOG y RTOG), realizado entre 1994-1999 con 636 pacientes incluidos y todas con estadio I sin factores de riesgo, se ha comparado tamoxifeno (TMX) exclusivo contra RT y TMX. Tras un seguimiento de 7,9 años la recidiva locoregional (RLR) es del 7% en el grupo del TMX *vs*. < 1% en el grupo del tratamiento combinado ($p < 0,001$). La recidiva local en valores absolutos en ambos grupos es aceptable aunque la RT disminuye la RLR por un factor de 7 cuando utilizamos valores relativos.

El estudio de la EORTC 22881 que valora la sobreimpresión en "lecho tumoral" demuestra con un seguimiento de 10 años que el *boost* permite una reducción de la RLR en cualquier segmento de edad. En valores absolutos la recidiva local es mayor en las menores de 40 años (23,9% con RT *vs*. 13,5% sin RT) que en mayores de 60 años, pero la disminución relativa del riesgo de RLR es el mismo (3,8% con RT *vs*. 7,3% sin RT) (23).

También tras la mastectomía en estas pacientes la RT puede ser imprescindible. Los datos del Medicare SEER determina que la RT tras mastectomía en pacientes de alto riesgo con más de 70 años (T3-4; N2/3) tiene un beneficio importante en la supervivencia (24).

¿Existen alternativas terapeúticas a la radioterapia convencional?

Los 15 minutos de tratamiento durante unas 5-6 semanas de duración de la RT convencional y los viajes diarios para recibir el tratamiento pueden ser una carga muy pesada en estas edades. Ante todo esto y para mantener la radioterapia en el tratamiento multidisciplinario de los tumores mamarios (en todos las revisiones sistemáticas se ha mostrado muy eficaz en el control local al disminuir el fracaso locorregional por un factor de 3), y no retrasarla demasiado por miedo a perder eficacia terapeútica (más allá de 8-10 meses se prolonga la quimioterapia actual), han obligado a buscar esquemas más sencillos que mantengan la misma eficacia. La investigación actual se desarrolla en:

—Radioterapia externa conformacional acelerada a toda la mama con mayores dosis día (hipofracccionada)

para así disminuir el tiempo total de tratamiento. La dosis total es de 42,5 Gy en 16 fracciones y se consiguen *resultados superponibles* en control local y supervivencia, acortando el tiempo total de tratamiento. Fraccionamientos de 2,50 Gy/día a 2,75 Gy/día x 5 días, no presentan mayor toxicidad cutánea o cardiaca tardía cuando se emplean técnicas modernas de inmovilización, con planificación y tratamientos adecuados.

El fraccionamiento acelerado *acorta* la duración del tratamiento, *mejora* la cooperación temporal entre radio y quimioterapia y *optimiza* los recursos de Oncología Radioterápica. Existen múltiples estudios aleatorizados cuyos resultados son superponibles a los tratamientos convencionales, siempre con un tiempo de al menos de 4 semanas de tratamiento.

—Radioterapia acelerada a una parte de la mama con IMRT. Tratamiento que consigue un mejor distribución de dosis con menor toxicidad. Aunque en un estudio aleatorizado sólo mejora las toxicidades leves G1 y G-2, acorta el tiempo total del tratamiento (25).

—Radioterapia parcial de la mama sin radioterapia externa (IORT). Se refiere a la aplicación de una dosis única de radiación durante la intervención quirúrgica, luego de remover el tumor primario. La potencial visualización directa mejora la habilidad de localizar con exactitud el lecho tumoral y la enfermedad subclínica. En la actualidad se encuentran aceleradores móviles que se adaptan a la sala de operaciones evitando cambios radicales en la modificación de la misma.

Estos tratamientos también pueden realizarse con técnica de balón (*mammosite*) que consiste en colocar en el lecho quirúrgico unas fuentes radiactivas en el manejo del cáncer de mama invasor en estadio temprano. Dentro de las ventajas de la IORT podemos mencionar la visualización adecuada de la cama operatoria y la protección de los tejidos circundantes.

Si con una única sesión de tratamiento se puede producir el mismo resultado de un tratamiento convencional de seis semanas de irradiación en la mama, se aumentaría la calidad de vida de los pacientes, disminuiría las listas de espera de radioterapia y eliminaría las dificultades de las pacientes que viven lejanas al centro de radioterapia. Resulta igual importe, el hecho, de que este tipo de tratamiento es lógicamente más rápido y simple que la radioterapia convencional que se utiliza en el manejo de las pacientes con cáncer de mama.

El Instituto Europeo de Oncología usando dosis completas de radioterapia intraoperatoria con electrones (ELIOT) pacientes con cáncer de mama ha completado un ensayo clínico aleatorizado fase III cuyos resultados pronto serán publicados. Los criterios de inclusión son tumores en estadio I y sin factores de riesgo. También el ensayo inglés con ortovoltaje y numerosos estudios en los EE.UU. con el mammosite nos dirán realmente la utilidad y eficacia de la irradiación parcial de la mama. En pacientes ancianas todavía no está demostrado que sea una alternativa al tratamiento convencional, aunque tal vez es el grupo que más puede obtener mayor beneficio.

La pregunta que continúa sin contestar es si realmente la totalidad de la mama necesita ser irradiada después de realizarse una cirugía conservadora, o si es suficiente irradiar el tejido circundante a la cama tumoral, considerando que el 85% de las recurrencias locales se desarrollan en el área cicatrizal, y sobre todo, ¿tiene la misma conducta en producir futuras recidivas locorregionales la mama de la mujer adulta que la de la mujer mayor de 70 años? Sin datos prospectivos y aleatorizados que analicen este supuesto, parece evidente que los estudios retrospectivos nos informan que el riesgo de fallo local es casi 1,7 mayor en la mujer menor de 50 años que en la mayor de 70 años, pero el riesgo relativo es el mismo como se ha demostrado en el estudio de la EORTC 22881, lo cual debería siempre comunicarse a la paciente, las ventajas y riesgos de un tratamiento menos intensivo o incluso retirar el tratamiento con RT.

La tolerancia de la radioterapia en las pacientes ancianas con las técnicas actuales apenas tiene efectos indeseables y en la mayoría de casos se acepta, pues el riesgo manejable y obtienen las mismas posibilidades de control de su enfermedad que las personas más jóvenes.

CÁNCER DE PRÓSTATA

En los EE.UU. se han diagnosticado en el año 2006, 234.460 pacientes con carcinoma de próstata con 27.400 muertes (lo que representa el 3% de las muertes que acontecen por el cáncer en el varón) (26). Estas cifras indican que la proporción de muertes debido al tumor de próstata es relativamente baja si la comparamos con enorme cantidad de cánceres que diagnosticados. Los programas de *screening* han aumentado estas cifras, gracias sobre todo a los tumores de bajo grado y buen pronóstico. La edad media del diagnóstico ha disminuido desde los 70 años antes de la instauración de los programas de cribaje con PSA hasta los 60 años en los países con programas de detección temprana mediante PSA instaurados a nivel nacional. Paradójicamente se diagnostica así muchos tumores que de otra forma no hubieran sido diagnosticados, ni tratados.

En el cáncer de próstata el tratamiento quirúrgico en mayores de 70 años disminuye si se compara con personas más jóvenes. Hombres menores de 60 años con carcinoma localizado tienen 25 veces más posibilidades de ser tratados con una prostatectomía radical que pacientes mayores de esa edad. La radioterapia aunque cada día se oferta más en los pacientes ancianos todavía existen un gran número de pacientes que son tratados sólo de forma paliativa. Los tratamientos activos representan una ganancia en salud importante respecto a la actitud pasiva en tumores localizados moderadamente o pobremente diferenciados, incluso en pacientes mayores de 80 años. Para pacientes con tumores de bajo grado (Gleason 2-4) y riesgo bajo, las ventajas potenciales de la supervivencia debida a los tratamientos con intención curativa es modesta y el riesgo de morir de enfermedades competitivas excede muchas veces el debido al propio tumor. En la actualidad, no disponemos de estudios aleatorizados/prospectivos sobre las ventajas e inconvenientes de cada tratamiento y actitud, y aunque parece

claro que no todos los pacientes necesitan tratamientos activos, que por otra parte no están exentos de efectos secundarios, no podemos asegurar a cada paciente tomado de forma individual asegurarle que no tengan un cáncer de próstata agresivo clínicamente, basados en datos clínicos y biológicos. Esto implica a veces administrar tratamiento a muchos pacientes para poder así asegurar el tratamiento en aquellos que lo necesitan (27). Con las técnicas de radioterapia actuales más conformadas y con menores toxicidades, y mientras no dispongamos en clínica de marcadores tumorales moleculares que nos permitan actuar sólo en los pacientes que necesitan un tratamiento activo, no podremos evitar tratar a la mayoría de los pacientes, aunque con el riesgo de sobretratar situaciones que sólo representan eventos histológicos incidentales y no una enfermedad real.

La edad no debe ser el la razón más importante para retirar la radioterapia en los pacientes ancianos, debido a que los tratamientos son cada día más conformados y menos tóxicos, y como consecuencia de los programas de *screenning* secundario con mamografía y PSA, hace que los tumores a tratar sean cada vez más pequeños lo que conllevan una menor toxicidad (28). Es importante la necesidad de unidades de oncología geriátrica en los hospitales, en los que cada paciente mayor de 70 años reciba un abordaje individual, de acuerdo con su esperanza de vida, comorbilidades, estado nutricional y actitud psico-emocional.

Los pacientes ancianos tienen unas características concretas, con un aumento de enfermedades asociadas, por lo que no siempre los datos obtenidos en estudios de adultos son apropiados para esta población. Esto obliga a diseñar ensayos clínicos en pacientes mayores de 70 años para administrar a esta población el tratamiento más correcto.

La organización de los cuidados clínicos de los pacientes ancianos debería seguir las normas dadas por los Programas de Oncología Geriátrica (POG):

1. Una valoración multidisciplinaria que considera la edad y su influencia en los tratamientos convencionales.
2. Realizar ensayos clínicos en pacientes ancianos.
3. Minimizar los efectos adversos de los tratamientos con más cuidados continuados y equipos más especializados (enfermeras y médicos a domicilio).
4. Permitir al paciente seguir viviendo en su área domiciliaria (hogar, residencia de ancianos, clínicas de cuidados mínimos, etc.).
5. Educar a los profesionales, al público, familias y medios de comunicación sobre el problema, las consecuencias de los tratamientos en estas edades y la necesidad de investigar para administrar los tratamientos mínimos eficaces.
6. En radioterapia, los pacientes ancianos pueden y deben beneficiarse de las nuevas tecnologías, y un oncólogo especialista en radioterapia debe formar parte de los equipos geriátricos interdisciplinarios.

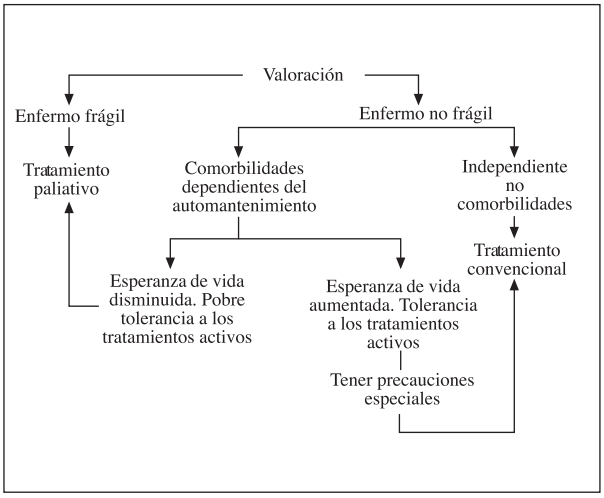


Fig. 1. Equipo Geriátrico Interdisciplinario. Oncólogos en sus diferentes especialidades. Médicos de familia, geriatras, enfermeras, psicólogos, etc.

7. La valoración del paciente anciano debe realizarse de forma individual (Fig. 1).

Numerosas publicaciones demuestran que la población anciana no recibe el tratamiento más adecuado (29). Revisiones sistemáticas y guías clínicas no han recomendado hasta ahora nada específico para este segmento de la población, ni siquiera recomienda tratamientos más individualizados. De todas formas comienzan ha aparecer guías clínicas que se ocupan de la población anciana (30).

Las explicaciones de las comorbilidades de estos pacientes ancianos, mayores efectos secundarios, lejanía de los tratamientos y viajes largos, etc., no justifican la prescripción de un infratratamiento y tal vez la negación de una posible curación. Los tratamientos deberán adaptarse a los pacientes de forma individual, desde la ética y la ciencia médica, para ofrecerle la mejor alternativa de curación. Los paciente ancianos deberían recibir el tratamiento más parecido a los más jóvenes hasta que esté científicamente probado que pueden tratarse de forma diferente (31).

CORRESPONDENCIA:
M. de las Heras
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: mherasonco@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Pignon T, Gregor A, Schaake Koning C, et al. Age has no impact on acute and late toxicity of curative thoracic radiotherapy. Radiother Oncol 1998; 46: 239-48.
2. Ries L, Kosary C, Hankey B, et al. SEER Cancer Statistics Reviews, 1973-1996. Bhetesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
3. Geenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer Statistics. CA Cancer J Clin 2000; 50: 7-33.
4. 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.
5. Chao KS, Deasy JO, Markman J, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: Initial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 49: 907-16.
6. 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.
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. Huang J, Zhou S, Groome P, et al. Factors affecting the use of palliative radiotherapy in Ontario. J Clin Oncol 2001; 19: 137-44.
10. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma. Three meta-analysis pf updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy on Head and Neck cancer. Lancet 2000; 355: 949-55.
11. Cornis RL, Miller JD, Aldige CR, et al. Public attitudes towards participation in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2003; 21: 830-8.
12. 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.
13. Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung cancer in the Elderly. J Clin Oncol 2007; 14: 1898-907.
14. Larger C, Hsu C, Curran WJ, et al. Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer benefit from combined modality therapy: Secundary analysis of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 94-10. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 299a (abst 1193).
15. 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.
16. Youen AR, Zou G, Turrisi AT, et al. Similar outcome of elderly patients in intergroup trial 0096. Cancer 2000; 89: 1953-60.
17. 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; 2: 1583-8.
18. Laigle-Donadey F, Delattre JY. Glioma in the elderly. Curr Opin Oncol 2006; 18: 644-7.
19. Sweden Rectal Cancer Trial. Improve survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. N Engl J Med 1997; 336: 980-7.
20. Bouvier AM, Launoy G, Lepage C, et al. Trends in the management and survival of digestive tract cancers among patients aged over 80 years. Aliment Pharmacol 2005; 22: 223-41.
21. 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.
22. 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 symposiun, December 14-17, 2006, San Antonio.
23. Bartelink H, Horiot JC, Poormans, 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.
24. Smith B, Haffy B, Hurria A, et al. Postmastectomy radiation and survival in older patients with breast cancer. J Clin Oncol 2006; 30: 4901-7.
25. Pignol, et al. Phase III randomized clinical trial compare IMRT vs conformal radiotherapy. Plenary Session I. ASTRO 48Th Annual Meeting Congress. November 5 -9, 2006, Philadelphia Convention Center, Philadelphia.
26. 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 análisis. J Clin Oncol 2005; 23: 441-7.
27. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Eng J Med 2005; 352: 1977-84.
28. Kearney N, Miller M. Elderly patients with cancer: An ethical dilemma. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 33: 149-54.
29. Cleeland CS. Undertreatment of cancer pain in elderly patients. JAMA 1998; 279: 1914-5.
30. National Comprehensive Cancer Network: Clinical Practice Guidelines in Oncology. Senior Adult Oncology V.l. 2005. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf
31. Horiot JC. Radiation Therapy and Geriatric Oncolgy Patient. J Clin Oncol 2007; 25: 1930-5.

0213-8573/07/21.5/232
REVISIONES EN CANCER
Copyright © 2007 ARAN EDICIONES, S. L.
REV. CANCER (Madrid)
Vol. 21. N.º 5, pp. 232-244, 2007

Manejo quimioterápico en el paciente geriátrico

M. LÓPEZ GÓMEZ, A. COLMENAREJO RUBIO[1]

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. [1]Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

RESUMEN

El cáncer en el anciano constituye un problema de creciente importancia en la población occidental debido al aumento de la esperanza de vida lo que conlleva un importante aumento de las personas ancianas. El presente trabajo repasará los mecanismos que se relacionan con la edad y el cáncer, los cambios en la biología tumoral secundarios a la edad, la tolerancia al tratamiento y la quimioterapia específica para los diferentes tumores.

En pacientes con esperanza de vida adecuada y una buena reserva funcional, sin otra comorbilidad asociada, el tratamiento debería ser el mismo que empleamos en población más joven, si bien debemos prestar especial atención al tratamiento de soporte para prevenir infecciones neutropénicas, anemia y mucositis. Los esquemas de tratamiento y la dosis de los fármacos no deberían modificarse considerando la edad como único factor.

PALABRAS CLAVE: Quimioterapia. Tratamiento de soporte. Edad avanzada. Cambios fisiológicos. Toxicidad.

ABSTRACT

Cancer in the older person is an increasingly common problem, due to the progressive prolongation of life expectancy of the Western population. In this article we review the mechanisms which associate aging and cancer, changes in cancer biology due to age, treatment tolerance in this population and chemotherapy treatment in older individuals for different tumours.

In patients with adequate life expectancy and functional reserve, with lack of co-morbidity, treatment should be the same used in younger population, though paying special attention at supportive treatment in order to avoid neutropaeic infection, anaemia and mucositis. Treatment schedules or chemotherapy doses should not be modified with age being the unique factor.

KEY WORDS: *Chemotherapy. Support treatment. Old age. Physiological changes. Toxicity.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer en el anciano es un problema creciente, especialmente en la población occidental, debido fundamentalmente al aumento de la esperanza de vida en estos países. Así, en los países desarrollados el 25% de la población supera los 75 años y, en España, en el año 2000 el 15% de los pacientes eran ancianos. Se ha calculado que en el año 2015 casi un cuarto de la población será mayor de 65 años (1). Existen dos factores fundamentales responsables de este envejecimiento: por un lado, el aumento de la esperanza de vida (las mujeres mayores de 70 años tienen una esperanza de vida de otros 15 años y los hombres mayores de 70 años de 10 años) y, por otra parte, la natalidad, que ha experimentado un franco descenso en todo el mundo (en España, es inferior a 1,5 hijos por mujer).

Asimismo, la incidencia de la mortalidad por cáncer aumenta con la edad. En Estados Unidos la probabilidad de que un hombre de entre 60 y 79 años desarrolle un cáncer es de 1:3 y para la mujer de 1:5; de manera que cerca del 80% de las muertes relacionadas con cáncer ocurren en el 12% de los individuos mayores de 65 años. Además, como la población anciana continúa aumentando, se espera que esta proporción continúe también aumentando.

Hay pues tres factores que influyen en esta fuerte asociación entre edad y cáncer: el aumento progresivo de esperanza de vida en el mundo (2) un mejor conocimiento del envejecimiento, lo que nos permite identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de las nuevas terapias (3) y, finalmente, el desarrollo de nuevas formas de prevención y tratamiento del cáncer que podrían usarse en este grupo poblacional.

De esta forma, hay cuatro cuestiones clínicas, en relación a cáncer y envejecimiento, que nos planteamos en este trabajo:

1. ¿Es la edad un factor de riesgo para el cáncer?
2. ¿Se comportan de manera diferente las células tumorales en individuos jóvenes y en ancianos?
3. ¿Quién es realmente una persona anciana?
4. ¿Cómo estudiar los riesgos y beneficios de la prevención y el tratamiento del cáncer en esta población?

BIOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

La edad está relacionada con un número de cambios moleculares, celulares y fisiológicos que pueden influir en la incidencia y en la biología del cáncer así como en la tolerancia al tratamiento del mismo.

CAMBIOS MOLECULARES DEL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento celular *in vitro* está asociado con cambios moleculares, algunos de los cuales pueden favorecer y otros disminuir la carcinogénesis. Las mutaciones puntuales y la hipermetilación del DNA (4) son frecuentes en las células envejecidas, así como los cambios moleculares de la carcinogénesis que conducen a la activación de oncogenes y a la supresión de antioncogenes. Por ello, las células viejas son más susceptibles a los efectos de los carcinógenos (5). Sin embargo, otros cambios se oponen a la carcinogénesis. Así, la disminución progresiva en el tamaño del telómero y de la actividad de la telomerasa y la activación del gen p14, que codifica un inhibidor de la ciclina dependiente de la kinasa 4, oponiéndose por lo tanto a la proliferación celular (6).

Los cambios moleculares de la edad también son la causa de la peor tolerancia a la quimioterapia de las personas ancianas: la disminución de la reparación del DNA puede estar relacionada con una peor recuperación de la toxicidad inducida por la quimioterapia (7), mientras que las anormalidades en la síntesis proteica pueden comprometer la capacidad para catabolizar y neutralizar los compuestos citotóxicos (8).

CAMBIOS CELULARES

En la vejez también se producen cambios celulares que pueden favorecer la carcinogénesis y el crecimiento tumoral (9,10). Al mismo tiempo que los fibroblastos pierden la capacidad de proliferación, comienzan a segregar un factor de crecimiento tumoral, la heregulina, y una serie de metaloproteasas, que pueden disolver el colágeno y favorecer tanto las invasiones neoplásicas de los tejidos vecinos como la afectación a distancia. Con el paso de los años, los fibroblastos ganan inmortalidad, es decir, incapacidad para realizar la apoptosis. Se cree que este es el mecanismo por el cual neoplasias de baja proliferación, como el linfoma folicular o la mielodisplasia, son más frecuentes en individuos ancianos (11).

CAMBIOS FISIOLÓGICOS

En la patogénesis del envejecimiento juega un papel fundamental el proceso de inflamación crónica. Uno de los principales marcadores de esta inflamación es la interleukina 6, la cual está elevada en la mayoría de los síndromes geriátricos (demencia, osteoporosis, anemia, etc…) (12). Niveles elevados de este factor predicen el riesgo de mortalidad y dependencia funcional; otras sustancias relacionadas con la inflamación son el dímero D, la proteína C reactiva y el Factor de Necrosis Tumoral.

Por otro lado, los cambios fisiológicos que se producen en casi todos los sistemas de las personas ancianas son de vital importancia a la hora de decidir un tratamiento (13). Pueden afectar a la tasa de crecimiento tumoral, la farmacocinética de los fármacos antineoplásicos y a la toxicidad farmacológica (Tabla I).

Los cambios hemopoyéticos y en la mucosa son particularmente relevantes, puesto que la mielotoxicidad y la mucositis son las complicaciones más frecuentes de la quimioterapia citotóxica. La hemopoyesis es un proceso por el cual una célula madre pluripotente se diferencia en los distintos elementos de las células sanguíneas de la sangre periférica. Esta hemopoyesis está modulada por un número importante de citoquinas como la eritropoyetina y los factores estimulantes de granulocitos o de granulocito-monocito (G-CSF y GM-CSF) y está garantizada por un estroma apropiado. La reserva hemopoyética de los ancianos puede verse comprometida en condiciones de estrés (como hemorragia, infección o quimioterapia citotóxica) o por otros mecanismos como una reducción progresiva de la concentración de la célula madre, la disminución de la respuesta de estas células a los factores de crecimiento, anormalidades del estroma…; se cree que el mecanismo más importante implicado es la inhibición de la proliferación celular y la diferenciación de estas células secundaria a citoquinas inflamatorias, como la IL6 o el TNF (14,15).

Por otro lado, las células epiteliales de la mucosa intestinal de los ancianos son más susceptibles a la quimioterapia citotóxica. Algunos estudios han demostrado que se produce un incremento de la proliferación de células de las criptas intestinales que las hace más friables y una disminución en la concentración de las células madre mucosas, lo que supone un retraso en la reparación de los daños de la mucosa (16).

TABLA I

EJEMPLOS DE CAMBIOS FISIOLÓGICOS IMPORTANTES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Absorción	Disminución debida a: Reducción del vaciamiento gástrico y de secreciones Reducción de la superficie de absorción Reducción de circulación esplénica	Reducción de la absorción de vitaminas, proteínas y fármacos
Función hepática	Reducción de masa hepática Reducción de circulación esplénica Reducción de la absorción de nutrientes y fármacos Reducción de la actividad de las reacciones dependientes del citocromo p450	Reducción de la síntesis de proteínas Reducción de la activación y desactivación de fármacos y carcinógenos
Función renal	Reducción de la tasa de filtración glomerular Reducción de la función tubular	Reducción de la eliminación de fármacos y de sus metabolitos activos y/o tóxicos
Función cardiovascular	Reducción del número de sarcómeros Aumento del colágeno y de la rigidez miocárdica	Aumento de la prevalencia de disfunción diastólica Aumento del riesgo de cardiotoxicidad relacionada con quimioterapia
Función nerviosa	Disminución del número de neuronas del sistema nervioso central Disminución del número de ramificaciones neuronales periféricas	Aumento del riesgo de enfermedades degenerativas del SNC Aumento del riesgo de neurtoxicidad central y periférica relacionada con quimioterapia
Hematopoyesis	¿Disminución del número de stem cells pluripotentes hematopoiéticas? ¿Reducción de la producción de los factores de crecimiento hematopoyético? Aumento de la incidencia de circulación de citoquinas inhibitorias	Aumento de la susceptibilidad a estrés hematopoyético, incluyendo la quimioterapia citotóxica Aumento de la susceptibilidad a bacterias gram negativas e infecciones por estafilococos
Sistema inmune	Reducción de la actividad de la inmunidad mediada por células Aumento de la concentración en la circulación de citoquinas inhibitorias	Aumento de la susceptibilidad a infecciones por organismos intracelulares y algunos tipos de cáncer
Mucosas	Aumento de la proliferación de células de superficie ¿Reducción de la concentración de las *stem cells* de las mucosas?	Aumento de la susceptibilidad a mucositis

QUIMIOTERAPIA CITOTÓXICA

La edad está relacionada con cambios farmacológicos, incluidos farmacocinéticos, farmacodinámicos y con un incremento de la vulnerabilidad de los tejidos normales.

DISTRIBUCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Los cambios en la composición corporal también pueden afectar la farmacocinética de los medicamentos antineoplásicos en las personas mayores. El contenido graso se dobla del 15 al 30% del peso corporal y el agua intracelular disminuye del 42 al 33%, lo que origina un aumento del volumen de distribución de los fármacos liposolubles y una reducción del volumen de los fármacos hidrosolubles.

En segundo lugar, los cambios relacionados con las proteínas plasmáticas también pueden afectar la distribución de los fármacos. La concentración de la albúmina se reduce hasta en el 15-20% en las personas de edad avanzada. Para los medicamentos antineoplásicos con elevada unión a proteínas, como el etopósido y los taxanos, estos cambios pueden incrementar la concentración de la fracción libres del fármaco en plasma, lo que origina un mayor volumen de distribución. El empleo de otros fármacos concomitantes que desplazan estos agentes de su unión a proteínas, puede incrementar, asimismo, el volumen de distribución (17).

TOXICIDAD RENAL

Muchos fármacos antineoplásicos y sus metabolitos se eliminan del organismo a través de los riñones. Existe una reducción global en la función renal de aproximadamente el 10% por década después de la edad de 25-30 años en la mayoría de los pacientes. No obstante, sólo en un 30% de las personas se observa únicamente un pequeño deterioro en la función renal con la edad (18,19). Simultáneamente, con la edad se produce una disminución progresiva en la tasa de filtración glomerular; este descenso sostenido en el aclaramiento de la creatinina puede no verse reflejado en los niveles de creatinina sérica debido al descenso concomitante de la masa muscular, lo que provoca una reducción en la producción de creatinina. Todo esto origina el incremento de la semivida y del AUC de los fármacos excretados por el riñón (carboplatino, bleomicina, metotrexato, capecitabina, fludarabina) y de los metabolitos citotóxicos responsables de la actividad y toxicidad del fármaco (idarrubicinol, daunorrubicinol, ara-uridine, un nuevo metabolito neurotóxico de la citarabina a dosis altas). Por ejemplo, el ajuste de las dosis de metotrexate al GFR de las mujeres mayores de 65 años tratadas con

ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) provoca menor toxicidad y sin perder eficacia. Debe realizarse un ajuste de las drogas a la función renal en individuos mayores de 65 años siempre y cuando la dosis se vaya escalando en siguientes ciclos si no se observa toxicidad, para no correr el riesgo de infratratar al paciente (20).

Los cambios farmacocinéticas más importantes son los que afectan a la reducción en la excreción renal de los fármacos y la disminución en el volumen de distribución de los agentes hidrosolubles (20). También influyen la reducción en la absorción de la medicación oral y la del metabolismo hepático de los fármacos (21).

SISTEMA GASTROINTESTINAL

Las toxicidades gastrointestinales relacionadas con la quimioterapia incluyen las náuseas y los vómitos (anticipatorios, agudos y retardados), la mucositis y la diarrea. Mientras que los pacientes jóvenes experimentan más náuseas y vómitos anticipatorios, los vómitos retardados son más frecuentes en pacientes mayores y suelen responder peor al tratamiento. Las pautas para prevenir las náuseas o vómitos agudos producidos por regímenes de quimioterapia altamente emetógenos incluyen un antagonista 5 HT3 y un esteroide, como la dexametasona o la metilprednisolona. Las dosis varían en función del régimen de quimioterapia utilizado; generalmente una dosis única suele proporcionar la misma eficacia que múltiples dosis y la administración oral es equivalente a la intravenosa. Los antagonistas de la dopamina, como la metoclopramida, tienen un papel limitado en los vómitos agudos. En la emesis retardada, por el contrario, los corticoides deben emplearse con los antagonistas de la dopamina o con los antagonistas de los receptores 5-HT3 (22). Por otro lado, la absorción de los nutrientes se reduce progresivamente con la edad (21), aunque no está claro si la biodisponibilidad de los fármacos orales también se reduce. En el momento actual esto supone una importancia crucial, puesto que actualmente existen varios fármacos con presentación oral. En el futuro, estudios fase II de estos nuevos agentes deberían incluir pacientes de 70 años, o mayores, para establecer la efectividad, toxicidad y biodisponibilidad.

Los ancianos son mucho más susceptibles a la mucositis, especialmente tras el tratamiento con las fluopirimidinas (23). El incremento de la proliferación de las células criptales y una reducción en la concentración de las células madre mucosas incrementan la vulnerabilidad de estos enfermos. En el momento actual todavía no hay antídotos para la mucositis pero se están realizando ensayos clínicos con un factor de crecimiento de los keratinocitos (Palifermín®) que han resultado prometedores en pacientes que reciben altas dosis de quimioterapia (24). Otras alternativas podrían incluir la sustitución de los fármacos intravenosos con capecitabina (25) y el uso de una preparación de lenta liberación de glutamina (AES-12) (26).

En general, los pacientes ancianos que experimentan disfagia para líquidos o diarrea severa necesitan fluidoterapia agresiva puesto que la reserva líquida disminuye con la edad, aumentando el riesgo de deshidratación.

METABOLISMO HEPÁTICO

El flujo hepático se reduce de un 0,3 a un 1,5% cada año a partir de los 25 años. Como consecuencia, los fármacos con una elevada extracción que dependen del flujo que llega al hígado para su eliminación pueden tener una vida media de eliminación más larga en las personas mayores. El tamaño del hígado también se reduce entre el 18 y el 44% entre los 20 y los 80 años debido a una disminución en el número de los hepatocitos.

El metabolismo hepático incluye dos pasos: las reacciones de fase I, que se dan sobre todo en el sistema microsomal del citocromo p450, y las reacciones de fase II, o reacciones de conjugación, que originan sustancias hidrosolubles que serán excretadas en la bilis o en la orina. Se han observado cambios en los microsomas relacionados con la edad aunque no se ha determinado la posible relevancia clínica de este dato. Existe, además, el problema de que las pruebas realizadas para medir la función hepática en la clínica no evalúan la capacidad hepática de metabolizar los fármacos, la influencia de las variables genéticas y ambientales sobre este metabolismo hepático o el empleo de medicación concomitante que pueda afectar el metabolismo. Las reacciones de fase II, en cambio, no parecen verse afectadas por el envejecimiento.

Por todo ello, el empleo de medicación concomitante que afecta el sistema microsomal p450 es probablemente más importante que los cambios fisiológicos que se dan en la función hepática de las personas mayores. Los esteroides sexuales y el fenobarbital inducen ciertas oxidasas que metabolizan fármacos citostáticos (oxazofosforinas, nitrosureas, dacarbazina y altretamina), mientras que el zumo de pomelo y la cimetidina pueden inhibirlas (27).

SISTEMA NERVIOSO

La neuropatía periférica es una complicación bastante frecuente de los alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, cisplatino, oxaliplatino y los taxanos. En los ancianos, en los cuales los movimientos finos están alterados, esta neuropatía puede incluso llegar a ser paralizante e invalidante. Actualmente carecemos de fármacos que puedan evitarlo, por lo que la mejor fórmula es la prevención; esto incluye, por un lado, la reducción de dosis, e incluso la discontinuación del tratamiento cuando la neuropatía sea rápidamente progresiva, y, por otro, evitar combinaciones que incluyan fármacos neurotóxicos como el cisplatino y el paclitaxel (28).

El riesgo de toxicidad cerebelar con dosis altas de citarabina se incrementa con la edad, probablemente debido a la disminución en la excreción de su metabolito el ara-uridina. Se recomienda evitar este tratamiento en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min. Del mismo modo, durante el tratamiento los pacientes deberían monitorizarse periódicamente para descartar afectación cerebelosa y parar el tratamiento con los primeros signos de ataxia.

La quimioterapia puede originar deterioro cognitivo, aunque en el momento actual se desconoce si esto

empeora con la edad. Se han comunicado algunos estudios de mujeres peri-menopáusicas que estaban recibiendo quimioterapia para el cáncer de mama que presentan un discreto deterioro (29). Se ha hipotetizado que la quimioterapia induce una bajada brusca de los estrógenos lo que puede precipitar una menopausia y cambios cognitivos, aunque de momento está bajo investigación.

TOXICIDAD CARDIACA

Las antraciclinas (por ej. la doxorrubinina) y las antracenedionas (por ej. el mitoxantrone) pueden causar daño miocárdico y disfunción cardiaca (30). El trastuzumab causa una cardiotoxicidad similar a las antraciclinas, y la edad parece ser el factor predictor más importante para esta toxicidad, aunque generalmente este efecto secundario suele ser reversible manejándolo con tratamiento médico (31).

El riesgo de la toxicidad de las antraciclinas también se incrementa con la edad. A pesar de que un fracaso cardiaco congestivo sólo se ve en un 1-2% de los pacientes tratados con dosis de doxorrubicina inferiores a 300 mg/m^2, aproximadamente el 30% de estos pacientes experimentan anormalidades a largo plazo de su función ventricular (32). No obstante, la doxorrubicina administrada a dosis mayores de 500 mg /m^2 se asoció con una probabilidad de producir ICC del 8,9% en pacientes mayores de 60 años, mientras que la probabilidad fue del 5,8% para los comprendidos entre 40 y 59 años. Los regímenes semanales y la infusión continua son menos tóxicos. Esto es de especial relevancia en individuos que reciben quimioterapia paliativa en los cuales la expectativa de vida es suficientemente elevada para el desarrollo en el futuro de un fracaso congestivo. Los esquemas alternativos como la infusión continua o la administración semanal pueden ser útiles en pacientes mayores. Se está investigando también la administración de doxorrubicina concomitantemente con un cardioprotector, el dexrazoxane, un agente quelante que impide la formación de radicales libres en los sarcómeros miocárdicos, o mediante la sustitución de la adriamicina por adriamicina liposomal pegilada (33). El problema de la infusión continua de la antraciclina es que puede aumentar el riesgo de mucositis; por otro lado, se han alzado algunas voces contrarias al dexrazoxazone puesto que algunos creen que puede proteger también al tumor además de proteger al corazón y que también puede originar mucositis y mielotoxicidad importantes, por lo que la opción más aceptada ha sido el uso de la antraciclina liposomal (34).

Otros fármacos cardiotóxicos son el 5 fluorouracilo, que se asocia con isquemia miocárdica a través de la contracción de la musculatura lisa de los vasos mediado por la proteincinasa C (35), y los taxanos como el paclitaxel y el docetaxel que pueden causar trastornos del ritmo cardiaco, aunque la seguridad de los taxanos en pacientes con problemas cardiacos preexistentes no está bien establecida.

TOXICIDAD HEMATOLÓGICA. MIELOSUPRESIÓN

Los principales factores por los cuales las personas mayores presentan mayor riesgo para el desarrollo de toxicidades hematológicas secundarias a los fármacos antineoplásicos incluyen una capacidad de reserva hematopoyética disminuida, una reducción de la secreción de factores de crecimiento o un descenso de la respuesta poliferativa hacia estos factores de crecimiento. Lipschithz (36) estudió las masas celulares mieloides y eritroides en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón localizado, demostrando que los pacientes mayores de 60 años tenían una masa celular eritroide y mieloide disminuida con respecto a los pacientes menores de 60 años. El *Nebraska Lymphoma Study Group* documentó que el empleo de citoquinas era mayor en pacientes mayores que recibían un tratamiento consistente en ciclofosfamida, mitroxantrone, vincristina y prednisona para el tratamiento del linfoma. Los pacientes mayores requirieron más soporte con factores de crecimiento hematológicos durante los últimos ciclos de tratamiento; esto puede deberse bien a una reserva de médula ósea con menores células progenitoras bien a una respuesta debilitada a los factores de crecimiento endógenos frente a la citopenia (37).

A pesar de las diferencias relacionadas con la edad en la reserva de la médula ósea, esta no parece asociarse con una mielotoxicidad más grave tras la administración de regímenes moderadamente tóxicos. El estudio 8541 del *Cancer and Leucemia Group B* (CALGB 8541) evaluó tres niveles de dosis de cicloforamida, doxorrubicina y 5 fluorouracilo (CAF) como tratamiento adyuvante para el cáncer de mama. Cuando se comparó la mielotoxicidad entre los grupos de edad, hubo mayor toxicidad con el nivel de dosis más elevado, pero no hubo diferencias de toxicidad entre los grupos de edad (38).

Los ajustes de dosis para prevenir el deterioro de la función renal pueden prevenir la toxicidad hematológica. German y Taylor ajustaron las dosis de ciclofosfamida y metotrexate en mujeres con cáncer de mama según su función renal. En mujeres tratadas con este régimen modificado no hubo aumento en la toxicidad y la tasa de respuesta terapéutica fue similar a la observada en mujeres jóvenes (39).

La solución actual a esta toxicidad hematológica es el empleo de los factores de crecimiento hematopoyéticos disponibles, como el factor estimulante de colonias de graulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y de macrófagos (GM-CSF). Shank y Balducci compararon las respuestas de estos factores en individuos mayores de 65 años y en jóvenes. Tres cuartas partes de los pacientes respondieron a estos factores, con independencia de la edad (40). En un estudio de Chatta y cols., que compararon voluntarios sanos jóvenes con mayores, las respuestas de los neutrófilos a G-CSF fueron equivalentes (41), aunque la movilización fue inferior en personas mayores. Por ello, en situaciones donde sea necesario el mantenimiento de la intensidad de dosis, deben emplearse factores de crecimiento hematopoyéticos.

Del mismo modo es de vital importancia la corrección de la anemia puesto que esta incrementa el riesgo de mielodepresión inducida por la quimioterapia (42).

Los antibióticos profilácticos pueden ser efectivos en algunos casos, aunque su uso estandarizado no ha sido estudiado en las personas mayores. En un estudio reciente randomizado se comparaban pacientes tratados con filgastrim profiláctico frente a filgastrim y antibióticos. La adición del filgastrim confería una mayor protección frente a infecciones neutropénicas.

Una técnica que no puede ser recomendada incluye la reducción de dosis de la quimioterapia. En varios estudios prospectivos en pacientes con linfoma (43,44) o con cáncer de mama recibiendo tratamiento adyuvante (45,46) la reducción de dosis se relacionaba con mayor recurrencia y peor supervivencia. La reducción de dosis puede ser una opción en el caso de quimioterapia paliativa pero no es aconsejable cuando la quimioterapia puede ser curativa.

PATOLOGÍA TUMORAL ESPECÍFICA

Existen pocos estudios acerca del diferente comportamiento de las neoplasias en individuos ancianos, aunque se cree que no se diferencia mucho del de las personas más jóvenes (Tabla II).

CÁNCER DE MAMA

En el año 2001 hubo cerca de 800.000 nuevos casos de cáncer de mama en todo el mundo, que produjeron 314.000 muertes. En el momento actual es la causa número uno de cáncer en mujeres y representa el 30% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer en las mujeres estadounidenses. Es la segunda causa de muerte por cáncer en las mujeres, después del cáncer de pulmón (47). La mitad de los casos diagnosticados y casi la mitad de las muertes se producen en pacientes mayores de 65 años. La razón de esto es que pese a que estas pacientes tienen una biología tumoral más favorable, suelen someterse con menor frecuencia a un screening tumoral y además reciben menos tratamiento (48).

La quimioterapia adyuvante se relaciona con una reducción tanto del riesgo de recidiva como de la mortalidad del cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas, independientemente de la edad. Sin embargo, faltan datos para las mujeres mayores de 70 años. No se sabe por qué las reducciones de riego para la quimioterapia son inferiores en las mujeres posmenopáusicas respecto a las premenopáusicas, requiriéndose mayor número de estudios (49). En la reunión de consenso de la Conferencia de Sant Gallen de 1998 se presentaron una serie de recomendaciones acerca del empleo de la quimioterapia adyuvante en mujeres de 70 años o mayores. Se consideraba que la quimioterapia adyuvante sólo debería considerarse en mujeres de alto riesgo que presentan receptores estrogénicos o de progesterona negativos. Las mujeres de alto riesgo (ganglios positivos) con receptores hormonales positivos el beneficio de la quimioterapia sobre la hormonoterapia es pequeño (50).

Actualmente se están estudiando fármacos como la capecitabina en la adyuvancia del cáncer de mama de personas mayores, debido a su administración oral y a su menor potencial tóxico objetivados en estudios fase II previos (51,52). Un estudio reciente del CALGB –49907– se está llevando a cabo en mujeres de 65 años o mayores, con estadios T1-3N1M0 o T2N0 mayor o igual a 3 cm a los cuales se les ha randomizado a recibir 6 ciclos de capecitabina frente a una quimioterapia estándar (AC x 4 o CMF x6), con la hipótesis de que la capecitabina, mejor tolerada, puede ser una alternativa terapéutica para este tipo de pacientes.

En cuanto a las pacientes con cáncer de mama metastático, hay varios análisis retrospectivos que nos muestran que el uso de la quimioterapia estándar en las mujeres mayores generalmente es bien tolerada en las que presentan un buen *performance status* y una correcta función orgánica (53). La mielosupresión suele ser más fre-

TABLA II

NEOPLASIAS CUYO COMPORTAMIENTO PUEDE CAMBIAR CON LA EDAD DEL PACIENTE

Cáncer	*Dirección del cambio en el comportamiento*	*Mecanismo involucrado*
Leucemia aguda mieloblastica	Menos respuesta a quimioterapia citotóxica	Aumento de la prevalencia del gen MDR-1 y de la implicación de la leucemia hacia las *stem cell* pluripotenciales
Linfoma no-Hodgkin	Disminución de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad	Aumento de la concentración de IL-6
Cáncer de mama	Más indolente	– Mayor prevalencia de casos con RE +, de tumores bien diferenciados y de tumores de crecimiento lento – Senescencia endocrina
Cáncer de ovario	Respuesta reducida a quimioterapia y reducción de la supervivencia	Desconocido
Cáncer de pulmón	Mayor probabilidad de presentación en estadios iniciales	Desconocido

cuente en pacientes que presentan una reserva medular escasa, pero la frecuencia de sepsis, muerte por neutropenia y fiebre no suele ser mayor que entre mujeres jóvenes. Las náuseas y los vómitos suelen ser menos graves en las mujeres mayores, a diferencia de la mucositis (55).

En relación a los fármacos estándar del cáncer de mama en mujeres jóvenes (antraciclinas y taxanos), parece que su administración semanal es igual de efectiva y con mejor perfil de toxicidad en mujeres mayores. Actualmente hay nuevos fármacos que presentan perfiles de toxicidad más favorables y tasas de respuestas elevadas, como los preparados de doxorrubicina liposomal. Otros fármacos activos como agentes únicos son el 5-FU, especialmente su administración continua, la vinorelbina, la capecitabina, la gemcitabina o el anticuerpo monoclonal trastuzumab. Estudios recientes han demostrado que el empleo de fármacos en monoterapia de forma secuencial ofrece resultados similares de supervivencia frente a su administración en combinación, por lo que el uso secuencial puede ser una mejor estrategia, administrándolos a dosis adecuadas y siguiendo los esquemas mejor tolerados (generalmente los semanales). Por el contrario, en el tratamiento de la enfermedad visceral progresiva sí está recomendada la asociación de combinaciones más activas como las antraciclinas y taxanos para obtener una mejor respuesta en un menor intervalo de tiempo (54).

CÁNCER GASTROINTESTINAL

Entre los tumores gastrointestinales es el cáncer colorrectal el que supone la tercera causa de muerte por cáncer tanto, en hombres como en mujeres, siendo las tasas de supervivencia directamente proporcionales al estadio en el momento del diagnóstico. Actualmente disponemos de varios esquemas de tratamiento para el tratamiento del cáncer colorrectal; entre ellos el 5-FU y leucovorín, los inhibidores de la topoisomerasa, como el irinotecán, los precursores del 5-FU, como el UFT y la capecitabina y, desde los últimos cinco años, los análogos del platino, como el oxaliplatino.

El principal problema al que nos enfrentamos en el tratamiento de estos tumores en pacientes ancianos es el de la toxicidad de las drogas. En la literatura hay estudios que demuestran que la toxicidad del 5 fluorouracilo se incrementa con la edad (55) en otro estudio sobre pacientes que recibieron un bolo de 5-FU, con o sin leucovorín, se documentó un incremento significativo de la incidencia de diarrea grado 3, estomatitis y problemas infecciosos en los pacientes mayores de 66 años. Por el contrario, en este mismo grupo de pacientes, la incidencia de leucopenia, o náuseas y vómitos, no fue significativamente mayor. No obstante, en ningún caso se vieron alteradas las tasas de respuesta al tratamiento por la edad del paciente (56).

Después de los trabajos de Saltz y cols. (57) quedó demostrado que la adición del irinotecán al régimen de la Clínica Mayo, de bolo de 5-FU más leucovorín, incrementaba la supervivencia libre de progresión (siete meses frente a 4,3 meses, p = 0,004) y la supervivencia media. En relación con la toxicidad, se producía un aumento de la diarrea grado 3 ó 4, la cual fue discretamente mayor en los pacientes que recibieron la triple terapia, 23 frente al 13% de los pacientes que recibieron sólo el esquema de la Clínica Mayo. No obstante, la neutropenia grado 3 ó 4 no se vio significativamente aumentada. Otro estudio aleatorizado fase III demostró que no había diferencias estadísticamente significativas de toxicidad entre los pacientes mayores y menores de 65 años. No obstante, sí se constató que la incidencia de diarrea era mayor en los pacientes que recibían irinotecán y que la incidencia de diarrea era mayor en los pacientes que presentaban una bilirrubina por encima de los niveles normales (58), lo cual puede deberse a que tanto la bilirrubina como el irinotecán comparten la misma vía de glucuronidación. En otro análisis, multivariante, se ha constatado que hay varios factores que contribuyen a aumentar la toxicidad por irinotecán: la neutropenia es más frecuente en pacientes con un nivel de hemoglobina inferior a 12 g/dl, la afectación de tres o más órganos o un nivel de bilirrubina superior al 68%. La diarrea grado 3 ó 4 fue más frecuente en pacientes con PS de 1 ó 2, con un nivel basal de creatinina superior al 71% del límite normal o un recuento leucocitario superior a 9,7/mm^3. Por el contrario, la edad no representa un factor de riesgo asociado en los pacientes que reciben este fármaco (59).

En el momento actual se han desarrollado varias fluoropirimidinas orales que inhiben la actividad de la dihidropirimidin deshidrogenasa (DpD), aumentando de esta forma la biodisponibilidad sistémica del 5-FU y evitando así la administración parenteral del fármaco. Entre ellas la que ha adquirido una mayor relevancia clínica ha sido el UFT (uracilo más tegafur).

En relación con el UFT, el efecto adverso más importante es la diarrea, si bien esta es similar en pacientes mayores de 65 años que en otros subgrupos de individuos (60).

La capecitabina es una prodroga oral que una vez absorbida en el tracto digestivo se convierte en 5-FU. Presenta una tasa de diarrea similar que el 5-FU y LV, aunque se asocia a un mayor número de eritrodisestesia palmoplantar y afectación hepática (61).

En la actualidad, parece que el fármaco básico para el tratamiento del cáncer de colon, por su efecto tanto en situación adyuvante como metastásica, es el oxaliplatino. De Gramont y cols. (62) demostraron que la combinación de 5-FU, leucovorin y oxaliplatino presentaba una tasa de respuestas más elevada y una mayor supervivencia libre de progresión. Analizando por separado los dos grupos de edad, las tasas de supervivencia fueron similares en los dos grupos, independientemente de la edad.

Adyuvancia

El mayor estudio que se ha realizado para evaluar el valor de los diferentes regímenes de quimioterapia adyuvante entre diferentes tipos de pacientes con cáncer colorrectal ha sido el estudio QUASAR (63). Tras la

resección del cáncer colorrectal todos los pacientes recibieron 5-FU 370 mg/m^2 i.v. con ácido folínico 175 mg o 25 mg i.v. Los pacientes recibían también levamisol 50 mg tres veces al día durante tres días de forma repetida cada dos semanas o bien placebo. Este estudio concluyó que el incremento de edad no se asociaba a un incremento estadísticamente significativo de la tasa de recurrencia ni tampoco a una reducción estadísticamente significativa de la supervivencia a los tres años.

Sargent y cols. realizaron un meta-análisis de siete ensayos clínicos aleatorizados de fase III para determinar el impacto de la edad sobre la toxicidad de la quimioterapia adyuvante. Se documentó una reducción de la eficacia en pacientes mayores de 70 años, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (64).

En conclusión, no podemos considerar la edad como parámetro individual de mal pronóstico, aunque los ensayos con 5-FU en pacientes mayores de 75 años sí demuestran una toxicidad aumentada de dicho fármaco, especialmente en pacientes con mal *performance status* o situación de deshidratación. Los nuevos fármacos, fundamentalmente el irinotecán y el oxaliplatino, son bien tolerados en pacientes ancianos, aunque los datos actuales son todavía muy escasos (65).

CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO

El cáncer de pulmón es un problema importante entre la población anciana puesto que más de dos tercios de los casos de cáncer de pulmón se producen en pacientes mayores de 65 años. Además, se espera un incremento del cáncer de pulmón en mujeres de edad avanzada puesto que el porcentaje de mujeres fumadoras ha aumentado durante las últimas décadas.

El empleo de la quimioterapia en cáncer de pulmón no microcítico, especialmente en estadios IV, se ha visto limitado en décadas anteriores debido a la toxicidad de los citostáticos empleados. No obstante, en la actualidad, y gracias a la llegada de nuevos fármacos (gemcitabina, vinorelbina, paclitaxel y docetaxel) más activos y con un mejor perfil tóxico, se ha logrado una mejoría de la supervivencia, del control de los síntomas y, por ende, de la calidad de vida de los pacientes (66).

Actualmente no cabe duda de que el empleo de la quimioterapia en personas mayores es superior a la administración de tratamiento de soporte. En general los pacientes de edad avanzada con un buen estado general son buenos candidatos para una terapia basada en carboplatino y junto con uno de los nuevos agentes. La monoterapia sólo debería considerarse en pacientes mayores de 70 años o en aquellos que presentan una o más comorbilidades o deterioro importante del estado general.

En este contexto el *South West Oncology Group* (SWOG) realizó un análisis retrospectivo de dos grandes estudios aleatorizados en los cuales los pacientes, con un 19% mayores de 70 años, recibían cisplatino y vinorelbina o carboplatino y paclitaxel. Este grupo se comparó con otro similar de pacientes más jóvenes, presentando los primeros un incremento de toxicidad y reducción de la supervivencia media si bien esta no fue estadísticamente significativa. Este aumento de toxicidad se producía especialmente en el grupo del cisplatino, lo que sugiere que en pacientes en edad avanzada y con buen *performance status* sería preferible la utilización de tratamientos basados en carboplatino (67).

En un análisis de los ensayos del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), donde el 17% de los pacientes eran mayores de 70 años, se demostró que el uso de los platinos era seguro en la población anciana, observándose también que la administración del carboplatino era más adecuada que el cisplatino (68).

Otro estudio (69) analizó los resultados por edades del carboplatino y paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico. Todos los pacientes recibieron cuatro ciclos de carboplatino más paclitaxel, realizándose posteriormente a continuar el mismo tratamiento hasta la progresión o bien observación. La toxicidad y los beneficios clínicos fue similar en los dos grupos de tratamiento, no habiendo tampoco diferencias en relación con la edad de los pacientes.

En relación con los fármacos utilizados en monoterapia, se han realizado bastantes estudios prospectivos obteniendo resultados favorables a la quimioterapia. Uno de ellos, el *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study* (ELVIS), demostró que la terapia única con vinorelbina estaba asociada, no sólo a una mejoría de la sintomatología sino, también, en la supervivencia, comparada con terapia sintomática, constituyendo este fármaco una opción válida para los pacientes en edad avanzada (70).

Se han obtenido datos similares con la administración de gemcitabina en monoterapia. Shepherd y cols. diseñaron un análisis retrospectivo de un ensayo fase II que analizaba el efecto de administrar 800-1.250 mg/m^2 de gemcitabina. Se demostró un aumento de la supervivencia media y de la tasa de supervivencia al año en los pacientes mayores de 65 años (71).

A la vista de estos resultados, se decidió realizar un estudio que aleatorizaba a los pacientes mayores de 70 años a recibir 30 mg/m^2 de vinorelbina, 1.200 mg/m^2 de gemcitabina o bien 1.000 mg/m^2 de gemcitabina con 25 mg/m^2 de vinorelbina, el ensayo MILES (72). En este caso, los resultados preliminares mostraban que no existe una clara ventaja en la combinación de ambas drogas y que es preferible su utilización en monoterapia de forma secuencial.

Por otro lado, los resultados con los taxanos usados en monoterapia han sido muy alentadores, especialmente con el paclitaxel. En un ensayo clínico fase II, 35 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, y mayores de 70 años, recibieron paclitaxel a dosis de 90 mg/m^2/semana. Se consiguió una respuesta parcial del 23% y la tasa de supervivencia al año fue del 45%, con una supervivencia media de 10,3 meses (73).

En otro ensayo fase II realizado con docetaxel, se aleatorizaron 39 pacientes con CPNM que tenían al menos 65 años, o que sufrían alguna comorbilidad, para recibir docetaxel 36 mg/m^2 semanalmente durante 6 semanas cada dos meses. La tasa de supervivencia al año fue del 27%, con una supervivencia media de cinco meses. Ningún paciente presentó toxicidad hematológica grado 4 (74).

CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

En numerosos estudios retrospectivos la edad ha sido considerada como una variable importante de la evolución clínica. Los pacientes mayores presentan una peor supervivencia respecto a los más jóvenes, quizás por la mayor dificultad para administrar en estos pacientes pautas de poliquimioterapia, siendo en este tumor la monoterapia menos efectiva que en el caso del no microcítico (75).

En relación con la quimioterapia empleada parece que los regímenes que se basan en etopósido son mejores que los antiguos regímenes basados en doxorrubicina más vincristina (CAV). El carboplatino parece presentar un mejor índice terapéutico que el cisplatino, con menos efectos secundarios. Puede establecerse que la mejor combinación para pacientes de edad avanzada es la asociación de carboplatino y el etopósido (76). No obstante, este tratamiento debería completarse con un buen tratamiento de soporte, con la administración de eritropoyetina para corregir la anemia y factores estimulantes para contrarrestar el riesgo de neutropenia.

Se puede concluir que la quimioterapia puede mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con cáncer de pulmón estadio III/IV, independientemente de su edad. No obstante, se requieren nuevos estudios prospectivos en pacientes mayores de 70 años para mejorar el manejo clínico de estos pacientes.

CÁNCER GINECOLÓGICO

En el momento actual el 90% de los tumores ginecológicos está constituido por el carcinoma endometrial, el carcinoma de cérvix y el carcinoma de ovario. El carcinoma cervical es la causa más frecuente de cáncer ginecológico, aunque la causa más frecuente de muerte por cáncer ginecológico es el cáncer de ovario, debido a que su diagnóstico se produce en estadios avanzados (77).

El cáncer de ovario es una neoplasia cuyo pico de incidencia se sitúa entre la séptima y la octava décadas de la vida. El tratamiento de elección es la aplicación de cirugía citorreductora máxima seguida de tratamiento poliquimioterápico. En la década de los noventa la quimioterapia de elección para el carcinoma de ovario consistía en la administración de ciclofosfamida y cisplatino o carboplatino (78). No obstante, con los resultados de algunos estudios fase III (GOG 111 y OV-10), la ciclofosfamida fue sustituida por el paclitaxel. En el estudio GOG 111 se aleatorizó a las pacientes a recibir seis ciclos de cisplatino 75 mg/m^2 y ciclofosfamida 750 mg/m^2 o paclitaxel 135 mg/m^2 en infusión de 24 horas y cisplatino a la misma y administrados ambos en intervalos de tres semanas. El ensayo de la EORTC-NCIC OV-10 aleatorizó a las pacientes a recibir hasta nueve ciclos de cisplatino 75 mg/m^2 más ciclofosfamida 750 mg/m^2 o paclitaxel 175 mg/m^2 administrados cada tres semanas (79).

Posteriormente, numerosos oncólogos comenzaron a sustituir el cisplatino por el carboplatino. La combinación del carboplatino y el paclitaxel se asociaba con una menor mielodepresión, tanto neutropenia como trombocitopenia. Por ello se llevaron a cabo dos estudios que demostraron que ambos esquemas de tratamiento eran similares: el ensayo AGO seleccionó pacientes en estadio IIB-IV para recibir seis ciclos de paclitaxel 175 mg/m^2 durante tres horas más cisplatino 75 mg/m^2 o bien carboplatino AUC 6 cada 3 semanas. No hubo diferencias significativas en cuanto a tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión o supervivencia global (80). El protocolo GOG seleccionó pacientes en estadio III para recibir seis ciclos de paclitaxel 135 mg/m^2 durante 24 horas más cisplatino 75 mg/m^2 o paclitaxel 175 mg/m^2 durante tres horas más carboplatino AUC 7,5, cada tres semanas. De nuevo no se documentaron diferencias significativas en la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global. Además, en el brazo del cisplatino, se documentaron más casos de neuro y nefrotoxicidad (81). Es por ello que estos dos ensayos confirmaron que el régimen de elección es la combinación del carboplatino y el paclitaxel; la dosis del carboplatino todavía no está bien definida, aunque se recomienda comenzar con dosis altas y luego ir disminuyendo estas dosis en caso de toxicidad grave.

En relación con la edad, esta enfermedad suele ser más agresiva en pacientes mayores, por lo que no tiene ningún sentido utilizar pautas de quimioterapia menos agresivas en las pacientes mayores, a menos que existan comorbilidades que contraindiquen el empleo de tratamientos agresivos (82).

LINFOMAS

La incidencia de los linfomas (LNH) y, en general, de los síndromes linfoproliferativos (leucemia linfática crónica, mieloma múltiple, etc.) aumenta progresivamente con la edad, rondando la edad media los 65 años; además más del 25% de los pacientes tienen edades superiores a los 70 años (83,84), a excepción de los LNH de alta agresividad (linfoblástico y Burkitt) y la enfermedad de Hodgkin, que son más prevalentes entre los adolescentes y adultos jóvenes. No obstante, la mayoría de los estudios sobre los LNH se han realizado en pacientes de edad media inferior a los 60 años, por lo que los resultados no siempre pueden extrapolarizarse a la población anciana. En esta población los linfomas tienen una supervivencia más corta que los enfermos más jóvenes, por lo que la edad constituye un factor pronóstico importante (85-87), aunque esta diferencia es mucho menos evidente cuando la edad se estudia conjuntamente con otros factores pronósticos Las causas de esta peor supervivencia parecen estar relacionadas con el mayor número de efectos adversos graves relacionados con la QT en el grupo de enfermos mayores y con la mayor incidencia de comorbilidad en esta población (88,89) y no tanto con las características intrínsecas del tumor (90). En el caso de los linfomas de bajo grado de malignidad no existen recomendaciones específicas para la población anciana ya que se trata de enfermedades que inciden preferentemente en este grupo de edad. Las pautas terapéuticas estándar

son aplicables a los ancianos, si bien en el caso de linfomas de curso muy indolente se puede contemplar la abstención terapéutica (91).

En el caso de los LNH agresivos localizados y sin factores pronósticos adversos, el tratamiento quimioterápico con CHOP de corta duración es una opción que suele conseguir buenos resultados (92).

En el pasado existieron dos tendencias o posturas en el tratamiento de los linfomas agresivos del anciano en estadios avanzados o con factores pronósticos adversos. Por una parte quienes defendían el uso de los esquemas estándares tipo CHOP y por otra quienes diseñaron esquemas específicos para estos pacientes.

La QT con CHOP consigue unos resultados similares a los alcanzados en pacientes jóvenes, pero tiene una toxicidad mucho mayor que en estos, con un 10-30% de muertes tóxicas, aunque en pacientes con buen estado general y sin enfermedades concurrentes, las muertes relacionadas con el tratamiento son similares a las que se producen en pacientes jóvenes (93). Además, no se recomienda la reducción de dosis del tratamiento puesto que se asocia con una disminución del porcentaje de RC y de la supervivencia (94).

Algunos grupos de trabajo han intentado desarrollar esquemas de QT específicamente diseñados para la población de edad avanzada, generalmente usando dosis reducidas, con el objeto de disminuir la toxicidad. Regímenes como VMP52; MVP53; ACOP-B a bajas dosis (95). Todos ellos se caracterizan por una baja toxicidad, con muy pocas muertes tóxicas, pero las RC son menores que con CHOP y la SLR a los 2 años no suele superar el 33%. Numerosos estudios han comparado el estándar CHOP con estos otros esquemas diseñados específicamente para pacientes ancianos y en todos los casos se comprueba que en los casos sin comorbilidad asociada, el tratamiento con un esquema tipo CHOP ofrece los mejores resultados.

La introducción de los anticuerpos monoclonales (rituximab) ha supuesto un avance importante y ha marcado un nuevo estándar de tratamiento, al haberse demostrado, en un estudio llevado a cabo, precisamente, en población de más de 60 años, una clara superioridad, tanto en respuestas como en supervivencia, de la combinación CHOP-rituximab frente al CHOP (96,97).

Como conclusión se podría apuntar que, ante un anciano con linfoma agresivo que presente buen estado general y sin comorbilidades importantes, debe administrarse un tratamiento con intención curativa con el esquema CHOP-Rituximab. Para enfermos mayores y debilitados ("anciano frágil"), se podría considerar esquemas de menor toxicidad como el VMP o MVP (98).

En el caso de la enfermedad de Hodgkin, nos enfrentamos con un problema similar: muchos pacientes son inadecuadamente tratados, a pesar de que el empleo en esta población de los mismos esquemas de tratamiento que en las personas jóvenes conseguiría resultados muy similares (99).

Por ello, podemos concluir que en los pacientes ancianos con síndromes linfoproliferativos nunca se debe considerar la edad cronológica como factor decisivo a la hora de decidir el tipo de terapia aplicada, sino que esta debe estar guiada por el estado general y funcional del paciente y la presencia de comorbilidad asociada (100).

CONCLUSIONES

Los escasos ensayos clínicos realizados en personas mayores suponen una limitación importante a la hora de decidir el tratamiento en esta población. No obstante, con los datos actuales, parte de ellos aquí reseñados, parece confirmarse que la mayoría de los tumores no presentan un patrón de comportamiento muy diferente en individuos mayores y que la actitud terapéutica no debería diferir mucho de la adoptada en individuos más jóvenes. Es necesario, sin embargo, prestar especial atención a las medidas de soporte y a la presencia de comorbilidades, mucho más frecuentes en esta población, para intentar disminuir la toxicidad de los fármacos e incrementar la adhesión al tratamiento y, como consecuencia, mejorar la eficacia del mismo. En las guías de la NCCN (Tabla III) se pueden encontrar recomendaciones básicas, aunque como en otros terrenos de la oncología, se debería considerar cada paciente de una forma individualizada y el tratamiento realizarse de modo multidisciplinar.

TABLA III

GUÍAS NCCN PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN EL ANCIANO

- Se debería realizar algún tipo de valoración geriátrica en todos los enfermos con cáncer mayores de 70 años y en los que está prevista la utilización de quimioterapia
- Se debería ajustar la dosis de quimioterapia al aclaramiento de creatinina en todos los pacientes mayores de 65 años; las dosis siguientes deberían incrementarse si no se observa toxicidad después de la primera dosis
- La utilización de G-CSF profiláctico está indicada en pacientes mayores de 65 años cuando se utilizan esquemas quimioterápicos moderadamente tóxicos (CHOP, AC, etc.)
- Se deberían mantener los niveles de Hb. Por encima de 12 g/dl
- Cuando sea posible, se debería considerar la sustitución de fluoropirimidinas por capecitabina y de la doxorrubicina por doxorrubicina liposomal pegilada

CORRESPONDENCIA:
Antonio Colmenarejo Rubio
Servicio de Oncología Médica
Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla
Glorieta del Ejército, s/n
28047 Madrid
e-mail: asnas@mundivia.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Quinn MJ, et al. Annals of Oncology 2003; 14: 1148-52.
2. Yancik RM, Ries LA. Cancer in the older person: Magnitude of the problem and efforts to advance the aging cancer research interface. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB Extermann M. editors. Comprehensive Geriatric Oncology, London and New York: Taylor and Francis; 2004. p. 38-46.
3. LaVecchia C, Lucchini F, Negri E, et al. Cancer mortality in the elderly. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M, editors. Comprehensive Geriatric Oncology, London and New York: Taylor and Francis; 2004. p. 29-38.
4. Anisimov A. Aging as a risk factor in multistate carcinongenesis. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extreman M, editors. Comprehensive geriatric oncology. London and New Cork: Taylor and Francis; 2004; p. 75-101.
5. Fernández Pol A. Growth factors, oncogenes and aging. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extreman M, editors. Comprehensive geriatric oncology. London and New Cork: Taylor and Francis; 2004; p. 102-26.
6. Collins K. Mammalian telomerase. Crr Opinión Cell Biol 200; 12: 378-83.
7. Rudd GN, Hartley GA, Souhani RL. Persistente of cispatin induced interstrand crosslinking in peripheral blood mononuclear cells from elderly and younger individuals. Cancer Chemother Pharmacol 1995; 35: 323-6.
8. Grune T, Jung T, Merker K, et al. Decreased proteolysis caused by protein aggregates, inclusión bodies plaques, lipofuscin, ceroid and aggrsomes during oxidative stress, aging and disease. Int J Biochem Cell Biol 2004; 36: 2519-30.
9. Hornsby P. Proliferative senescence and age. In: BAlducci L, Extermann M, editors. Biologic basis of geriatric oncology, New York Springer, in press. p. 53-73.
10. Campisi J. Proliferative senescence and cancer. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M, editors. Comprehensive geriatric oncology: London and New York: Taylor and Francis; 2004. p. 127-37.
11. Iqbal J, Sanger W, Horman DE, et al. Bcl 2 translocation defines a unique tumour subset within the Germinal Center B-cell like diffuse large B-cell lymphoma. Am J Pathol 2004; 165; 159-66.
12. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. Am J Med 2003; 114; 180-7.
13. Duthie E. Physiology of aging relevance to symptom perception and treatment tolerance. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M, editors. Comprehensive geriatric oncology. London and New York: Taylor and Francis; 2004. p. 207-22.
14. Rothstein G. Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. J Am Ger Soc 2003; 52 (3 Supl. 2): 22-6.
15. Ferrario E, Ferrari L, Bidoli P, et al. Treatment of cancer related anaemia with epoietin. A review. Cancer treatment Rev 2004; 30: 563-75.
16. Atillasoy E, Holt PR. Gastrointestinal proliferation and aging. J Gerontol 1993; 48: B43-9.
17. Wallace S, Whiting B. Factor affecting drug binding in plasma of elderly patients. BR J Clin Pharmacol 1976; 3: 327-30.
18. Danziger RS, Tobin JD, Becker LC, et al. Teh age associated decline in glomerular filtration in healthy normotensive volunteers: lack of relationship to cardiovascular performance. J Am Geratr Soc 1990; 38 1: 127-1. 132
19. DeSanto NG, Anastasio P, Copoola S, et al. Age related changes in renal reserve and renal tubular function in healthy humans. Child Nephrol Urol 1991; 11: 33-40.
20. Yancik RM, Ries LA. Cancer in older persons: An international Golberger AL. Amaral LA, Hausdorff JM, et al. Fractal dynamics in physiology alterations with disease and aging. Pro Natl Acad Sci USA 2002; 99 (Supl. 1): 2466-74.
21. Duthie E. Physiology of aging: Relevance to symptom perception and treatment tolerance. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WB, Extermann M, editors. Comprehensive Geriatric Oncology. London and New York. Taylor and Francis; 2004. p. 207-22.
22. Gralla RAJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999; 17: 2971-94.
23. Jacobson SD, Cha S, Sargent DJ, et al. Tolerabiliy dose intensity and benefit of 5FU based chemotherapy for advanced colorectal cancer (CRC) in the elderly. A North Central Cancer Treatment Group Study. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 384a abstr 1534.
24. Spielberger RT, Stiff P, Emmanouilides C, et al. Efficacy of Recombinant Human Keratinocyte Growth Factor (rHuKGF)in reducing Mucositis in patients with hematologic malignancies undergoing autologous peripheral blood progenitor cell transplantation after radiation based condiotioning. Results of a phase 2 trial. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20; 7a abstr.
25. Balducci L, Carreca L. Oral chemotherapy of cancer in the elderly. Am J Cancer 2002; 1; 101-8.
26. Savarese DM, Savy G, Vahdat L, et al. Prevention of chemotherapy and radiation toxicity with Glutamine. Cancer Treatment Reviews 2003; 29: 501-13.
27. Popper H. Aging and the liver. Prog Liver Dis 1986; 8: 659-683/ Woodhouse KW, Wynne HA. Age related changes in liver sie hand hepatic blood flor: the influence on drug metabolism in the elderly. Clin Pharmacokinet 1998; 15: 287-94.
28. Cova D, Balducci L. In: Balducci L, Lyman GH, Ershler WH, Extreman M, editors. Cancer chemotherapy in the older patient. Lonon and New York: Taylor and Francis; 2004. p. 463-88.
29. Mc Pherson CP, Swenson KK, Lee MW. The effects of mammographic detection and comorbidity on the survival of older women with breast cancer. JAm Ger Soci 2002; 50: 1061-8.
30. Olison RD, Mushlin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: Analysis of prevailing hypotheses. FASEB J 1990; 4: 3076-86.
31. Hudis C, Seidman A, Paton V, et al. Characterization of cardiac dysfunction observed in the Herceptint (trastuzumab) clinical trial. [abstract]. Breast cancer research treatment 1998; 50: 232 abstract 24.
32. Hequet O, Le QH, Moullet I, et al. Sub clinincal late cardiomyopathy after doxorubicin therapy for lymphoma in adults. J Clin Oncol 2004; 22: 1864-71.
33. Hussein M. Pegylated liposomal doxorubicin, vincristine and reduced dose dexamethasone as treatment for multiple myeloma Clin Lymphoma 2003; 4 (1S): 22-8.
34. Cova D, Balducci L. In: Balducci L, Lyman GH Ershler WH, Extermann M, editors. Cancer chemotherapy in the older patient. London and New York: Taylor and Francis; 2004. p. 463-88.
35. Mosseri M, Fingert HJ, Varticowski L, et al. In vitro evidence that mycardial ischemia resulting form 5-fluorouracil chemogherapy is due to portein kinase. C mediated vasoconstriction of vascular smoothe muscle. Cancer Res 1993; 53: 3028-33.
36. Lipschitz DA. Age related declines in hematopoietic reserve capaciy. Semin Oncol 1995; 22 (Supl. 1) 3: 5.
37. Vose JM. Cytokine use in the older patient. Semi Oncol 1995; 22 (Supl. 1): 6-8.
38. Word WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adyuvante chemotherapy for stage II node positive breast carcinoma. N Eng J Med 1994; 330: 1253-9.
39. Gelman RS, Taylor SG N. Cyclophosphamide, methotrexate an 5 fluorouracil chemotherapy in women more than 65 years old with adevanced breast cancer: The elimination of age trenes in toxicity by using doses based on creatininte clearance. J Clin Oncol 1984; 2: 1404-13.
40. Shank WA JR, Balducci L. Recombinant hemopoietic growth factors: comparative hemopoietic respondse in younger and older subjects. J Am Geriatr Soc 1992; 40: 151-4.
41. Chatta GS, Price TH, Alen RC, et al. Effects of in vivo reombiant methionyl human grnaulociyte colony stimulating faco on the neutrophil response and peripheral blood colony forming cells in ghealyt young and elderly adult volunteers. Blood 1994; 84: 2923-9.

42. Ratain MJ, Schilsky RL, Choi KE, et al. Adaptive control of etoposide administratin: Impact of interpatient pharmacodynamic variability. Clin Pharmacol Ther 1989; 45: 226-33.
43. Dixon DO, Neilan B, Jones SE, et al. Effecto of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histiocytic lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. Clin Oncol 1986; 4; 295-305.
44. Meyer RM, Browman GP, Sarnosh ML, et al. Randomized phase II comparison of standard CHOP with weekly CHOP in elderly patients with Non Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 1995; 13: 2386-93.
45. Valagussa P, Bonadonna G. Breast cancer. Cancer Chemother Biol Resp Modif 2002; 20: 493-517.
46. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for Stage II positive breast carcinoma. N Engl J Med 1994; 330 (18): 1253-9.
47. Jernal A, Thomas A, Taylor M, Thun M. Cancer statistics 2001. Ca Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
48. Yancik R. Cancer burden in the aged: An epidemiologic and demographic overview. Cancer 1997; 80: 1273-83.
49. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of therandomised trials. Lancet 1998; 352: 930-42.
50. Goldhirsch A, Clic JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. J Natl Cancer Ins 1998; 90: 1601-8.
51. O'Reilly SM, Moiseyenko, Talbot DC, et al. A randomized phase II study of Xeloda® (capecitabine) vs. paclitaxel in breast cancer patients mailing previous anthracycline therapy. Prc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 163a (Abstract 627).
52. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moyseyenko V, et al. Randomized, open- label, phase II trial of oral capecitabine (Xeloda) vs. a reference arm of intravenous CMF (cyclophosphamide, methoterxate and 5 fluororuacil) as first line therapy for advanced/metastatic breast cancer. Ann Oncol 2001; 12: 1247-54.
53. Olin JJ, Muss HB. New strategies for managing metastatic breast cancer. Oncology (Huntingt) 2000; 14: 629-41.
54. Balducci L, Corcovan MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patint. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 193: 212.
55. Stein B, Petrelli NJ, Douglass HO, et al. Age and sex are independent predictors of 5 fluorouracil toxicity: Analysis of a large scale phase III trial. Cancer 1995; 65: 11-7.
56. Jacobson S, Cha S, Sargent D, et al. Tolerability, dose intensity and benefits of 5 FU based chemotherapy for advanced colorectal cancer (CRC) in the elderly: A north Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 201; 20: 384a (Abstract 1534).
57. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2000; 343: 905-14.
58. Knight RD, Millar L, Elfring G, Pirotta N, Locker P, Saltz L. Evaluation of age, gender, performance status (PS) and organ dysfunction as predictors of toxicity with first line irinotecan, Fluorouracil, leucovorin therapy of metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Cain Oncol 2001; 20; 134a (Abstract 534).
59. Freyer G, Rougier P, Bugat A, et al. Prognostic factors for tumour response, progresión free survival and toxicity in metastatic colorectal cancer patients given irinotecan (CPT-11) as second- line chemotherapy after 5 FU failure. Br J Cancer 2000; 83: 431-7.
60. Feliu J, Barón MG, Espinosa E, et al. Urac and tegafur modulated with leucovorin: An effective regimen with low toxicity for the treatment of colorectal carcinoma in the elderly. Cancer 1997; 79: 1884-9.
61. Twelves C. Capecitabine as first line treatment n colorectal cancer; pooled data from two large, phase III trials. Eur J Cancer 2002; 38 (Supl. 2): 15-20.
62. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 2938-47.
63. Kerr DJ, Gray R, Mc Conkey C, et al. Adyuvant chemotherapy with 5-fluorouracil, L-folinic acid and levamisole for patients with colorectal cancer: Non randomised comparison of weekly versus tour weekly schedules-less pain, some gain. Ann Oncol 2000; 11: 947-55.
64. Sargent D, Goldberg R, Jacobson D, et al. A pooled analysis of adyuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001; 345: 1091-7.
65. Knight RD, Millar L, Elfring G, Pirotta N, Locker P, Saltz L. Evaluation of age, gender, performance status (PS) and organ dysfunction as predictors of toxicity with first line irinotecan, fluorouracil, leucovorin therapy of metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 134a.
66. Blackwell S, Crawford J. Palliation and special consideraciones: Treatment of non-small cell luna cancer in the elderly patient. In: Pass H, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi A, Minna JD, editors. Lung Cancer; Principles and Practice, 2ª ed. Nueva York, NY; Lippincott, Williams and Wilkins; 2000. p. 1071-80.
67. Kelly K, Giarritta S, Hayes S, et al. For the Southwest Oncology Group. Should older patients receive combination chemotherapy for advanced stage non-small cel luna cancer? An analysis of Southwest Oncology Trials 9509 and 9308 (Abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 329a (Abstract 1313).
68. Langer C, Manola J, Bernardo P, Bonomi P, Kugler A, Jognson D. Advanced age alone does not comrpomise outcome in fit non small cell lung cancer patients receiving platinum based therapy implications of EOG5592. Proc Am Soc Clin Oncol 2000; 19: 489a (Abstract 1912).
69. Hensing TA, Socinsky MA, Schell MJ, Lee J. Age dos not alter toxicity or survival for patients with stage IIIB/IV non small cell luna cancer treated with carboplatin and paclitaxel. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 346a (Abstract 1382).
70. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Ins 1999; 91: 66-72.
71. Shepherd FA, Abratt, RP, Anderson H, Gatzemeir U, Anglin G, Iglesias J. Gemcitabine in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Semin Oncol 1997; 24 (2 Supl. 7): S7-S55.
72. Gridelli C, Perrone F, Cigolari S, et al. For the Miles Investigators. The MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) phase 3 trial: Gemcitabine plus vinorelbine vs. vinorelbine and vs. gemcitabine in elderly advanced NSCLC patients (abstract). Proc Am Aoc Clin Oncol 2001; 20: 308a (Abstract 1230).
73. Fidias P, Supko J, Martns R, et al. A phase II clinical and pharmacokinectic study of weekly paclitaxel in elderly patients with non small cell luna cancer. Lung Cancer 2000; 29: 57.
74. Hainsworth JD, Burris HA.
75. Sheperd F, Bezjak A. Treatment of small cell luna cancer in the elderly patient. En: Pass H, Mitchell JB, Johnson DH, Turissi A, Minna JD. Lung Cancer: Principles and Practice, 2º ed. Nueva York, NY; Lippincott Williams and Wilkins; 2000. p. 1081-91.
76. Johnson BE, Argiris A, Downey RJ, et al. Small cell luna cancer: Practice guidelines in oncology. V: 1. 2002.
77. Jernal A, Thomas A, Murria T, Thun M. Cancer statistics, 2002, Ca Cancer J Clin 2002; 52: 23-47.
78. Mc Guire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334; 1-6.
79. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Is cisplatin-paclitaxel the Standard in first linetreatment of advanced ovarian cancer? The EORTC GCCG, NOCOVA, NCI-C and Scottish intergroup experience. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16: 352a (Abstract 1258).
80. du Bois A, Richter B, Warm M, et al. Cisplatin/paclitaxel vs. carboplatin/pacliaxel as 1st line treatment in ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 361a (Abstract 1395).
81. Ozols RF, Bundy BN, Fowler J, et al. Randomized phase III study of cisplatin- paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group trial (GOG 158). Proc Am Soc Clin Oncol 1999; 18: 356a (Abstract 1373).

82. Mirhashemi R, Nieves Neira W, Averette H. Gynecologic malignancies in older women. Oncology (Huntingt) 2001; 15: 580-98.
83. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, Parodi S, Capocaccia R, Martínez García. Relative survival in elderly cancer patients in Europe. Eur J Cancer 1998; 34: 2264-70.
84. Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Gatta G, Micheli A, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. Eur J Cancer 2001; 37: 1659-67.
85. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94.
86. Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B. Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. Cancer Res 1986; 46: 5372-9.
87. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Manning JT, McLaughlin P, Fuller LM. Stage IV diffuse large-cell lymphoma: A long-term analysis. J Clin Oncol 1985; 3: 39-47.
88. Armitage JO, Potter JF. Aggresive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: Increased complications with advancing age. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 269-73.
89. Hoerni B, Sotto JJ, Eghbali H, Sotto MF, Hoerni-Simon G, Pegourie B. Non-Hodgkin's malignant lymphomas in patients older than 80. 70 cases. Cancer 1988; 61: 2057-9.
90. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, Colomer R, Pen DLK, Otero J, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a multivariate analysis. J Clin Oncol 1998; 16: 2065-9.
91. Armitage JO, Mauch PM, Harris NL, Bierman P. Non-Hodgkin's Lymphomas. En: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer. Principles and Practice of Oncology. 6ª Edición. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
92. Oguchi M, Izuno I, Takei K, Shikama N, Sasaki S, Gomi K, et al. Treatment for non-Hodgkin's lymphoma (stage I, II) of the elderly: Usefulness of local and regional irradiation and reduced dose chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 87-92.
93. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, Oken MM, Grogan TM, Mice EM, 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.
94. Dixon DO, Neilan B, Jones SE, Lipschitz AD, Miller PT, Grozea NP, et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffusse histiocytic lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 1986; 4: 295-305.
95. O'Reilly SE, Klimo P, Connors JM. Low-dose ACOP-B and VAPE. Weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol 1991; 9: 741-7.
96. Kouroukis CT, Browman GP, Esmail R, Meyer RM. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non Hodgkin lymphoma: A systematic review. Ann Intern Med 2002; 136: 136-43.
97. Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235-42.
98. Flores E, Afonso R. Linfomas de células grandes. En: Pérez Manga G, editores. Oncología Geriátrica. Madrid: Nova Sidonia Oncol 2001: 254-64.
99. Alfonso R, Flores E. Linfomas de Hodgkin en el anciano. En: Pérez-Manga G, editor. Oncología Geriátrica. Madrid: Nova Sidonia Oncología; 2001. p. 229-40.
100. Muss HB. Older age-not a barrier to cancer treatment. N Engl J Med 2001; 345: 1127-8.

0213-8573/07/21.5/245
REVISIONES EN CANCER
Copyright © 2007 ARAN EDICIONES, S. L.
REV. CANCER (Madrid)
Vol. 21. N.º 5, pp. 245-249, 2007

Manejo del linfoma agresivo del paciente anciano

J. GÓMEZ CODINA, I. JARQUE RAMOS

Servicio de Oncología Médica. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Fe. Valencia

RESUMEN

La incidencia de linfomas agresivos aumenta progresivamente con la edad. Al igual que en los jóvenes, se trata de enfermedades potencialmente curables, pero para lograr unas tasas de supervivencia adecuadas, los pacientes ancianos deben ser tratados con un régimen óptimo de quimioterapia debido a que la reducción de la intensidad de dosis se asocia a peores resultados en respuesta y supervivencia. Debe prestarse una especial atención a la comorbilidad que presentan los pacientes y a su mayor riesgo de toxicidad, debida a las frecuentes alteraciones en la absorción, biodistribución, activación, metabolismo y aclaramiento de las drogas. Los esquemas de quimioterapia CHOP o CHOP-*like* logran resultados similares a los obtenidos en los pacientes más jóvenes, pero a costa de una mayor toxicidad. El tratamiento de soporte con factores estimulantes de colonias es especialmente necesario para disminuir el riesgo de sepsis neutropénica en esta población. La adición de rituximab a la QT convencional ha demostrado una clara ventaja en términos de respuestas y supervivencia, por lo que la combinación rituximab-CHOP se considera en la actualidad como el tratamiento estándar de los linfomas agresivos de células B del anciano. Por lo tanto, el enfoque terapéutico en pacientes de edad avanzada debe considerar en primer lugar el estado funcional y la comorbilidad. Aquellos pacientes mayores con buen estado funcional y sin comorbilidad importante deben ser tratados con intención curativa con QT R-CHOP; en tanto que en los pacientes ancianos frágiles la intención será paliativa buscando esquemas adaptados de baja toxicidad.

PALABRAS CLAVE: Linfomas no Hodgkin. Ancianos. Tratamiento.

ABSTRACT

Incidence of aggressive lymphomas increases progressively with age. To improve survival rates, elderly patients should be treated with an optimal chemotherapy regimen because reduced intensity regimens are associated with poorer response and survival rates. Especial attention should be paid to the comorbidities and the high risk of toxicity due to the frequent disturbances in absorption, distribution, activation, metabolism and clearance of drugs. CHOP or CHOP-like chemotherapy can achieve similar results to those obtained in younger patients but at the cost of increased toxicity. Supportive therapy with granulocyte colony stimulating factors is especially relevant to reduce the risk of neutropenic sepsis in this population. The addition of Rituximab to conventional chemotherapy has a clear advantage in terms of response and survival, so the combination Rituximab-CHOP is currently considered the gold standard in the treatment of aggressive B-cell lymphomas of the elderly. Therefore the therapeutic approach in elderly patients should consider first the performance status and comorbid conditions. Elderly patients with good performance status and without important comorbidity should receive treatment with curative intent with R-CHOP chemotherapy, while in frail elderly patients a palliative intent will be more realistic looking for tailored combinations with low toxicity.

KEY WORDS: *Non-Hodgkin's lymphomas. Elderly patients. Treatment.*

INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES

La incidencia de linfomas agresivos, particularmente la del linfoma difuso de células grandes B (LDCGB) aumenta progresivamente con la edad. Se estima que la mitad de los casos de linfoma se dan en pacientes de más de 65 años y más del 25% tienen más de 70 años (1,2). En los últimos años se está prestando mayor aten-

ción a los pacientes ancianos con cáncer en general y con linfomas agresivos en particular (3-13). Se conoce bien que la supervivencia de los pacientes ancianos con linfoma es más corta que la de los enfermos más jóvenes, lo que hace de la edad uno de los factores pronóstico más importantes (14-23). Sin embargo, cuando se consideran otros factores pronóstico (estado general, carga tumoral, LDH…), esta diferencia no es tan evidente (24-29) al no existir diferencias apreciables entre las características clínicas o biológicas de los linfomas en jóvenes y ancianos, salvo por el incremento de enfermedades concomitantes con la edad (30-32). A pesar de ello, todos los autores consideran la edad un factor de especial relevancia pronóstica, ya que la supervivencia es menor, incluso eliminando las causas de muerte no relacionadas con el linfoma (33-37).

Las causas de esta peor supervivencia parecen estar relacionadas con el mayor número de efectos adversos graves relacionados con la quimioterapia en el grupo de enfermos mayores y con la mayor incidencia de comorbilidad en esta población (38-42). Así pues, la capacidad predictiva de la edad cronológica y la tolerancia al tratamiento se relacionan con el estado general, las enfermedades asociadas, la reserva fisiológica del enfermo y la intensidad de la dosis de la QT y no con las características intrínsecas del tumor (43,44).

Con esta perspectiva, el tratamiento de los pacientes mayores con linfoma agresivo reviste una especial complejidad, ya que la mayoría de ellos suelen tener una o más enfermedades ya diagnosticadas, con disfunción de órganos y alteración del metabolismo de los fármacos usados en el tratamiento del linfoma (45-49). De hecho, en la mayoría de estudios realizados antes del año 2000, los pacientes ancianos se consideraron sistemáticamente demasiado frágiles para recibir tratamiento estándar y se trataron con regímenes de quimioterapia en dosis reducidas (50,51). Sin embargo, los estudios recientes han concluido que para mejorar la supervivencia de los pacientes ancianos con linfoma es necesario tratarlos con un régimen óptimo de quimioterapia (52,53). Como se ha comentado, debe prestarse especial atención a la coexistencia de otras enfermedades y al efecto sobre la función de órganos vitales. Los pacientes ancianos tienen frecuentemente alteraciones en la absorción, distribución, activación, metabolismo y eliminación de fármacos. La reserva hematopoyética disminuida puede traducirse en mayor mielotoxicidad con dosis estándares, por lo que el tratamiento de soporte es especialmente relevante. En este sentido, diversas organizaciones europeas y americanas [*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)] han desarrollado directrices para el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (54-57).

LIMFOMAS AGRESIVOS LOCALIZADOS

En el caso de los linfomas agresivos localizados y sin factores pronósticos adversos, el tratamiento con QT tipo CHOP de corta duración y radioterapia sobre el campo afecto, como en los pacientes más jóvenes, parece una opción razonable y que consigue buenos resultados (58). Del mismo modo, la quimioterapia exclusiva puede ser suficiente y evita la toxicidad tardía secundaria a la irradiación (59).

No existen estudios específicos realizados en población anciana y linfomas agresivos localizados acerca del papel de la inmunoterapia con anticuerpos monoclonales, aunque los resultados del estudio MInT, comunicado recientemente, demuestran que la asociación de QT más rituximab es netamente superior a la QT aislada en pacientes jóvenes con linfomas agresivos de buen pronóstico (60).

LINFOMAS AGRESIVOS EN ESTADIOS AVANZADOS O DE ALTO RIESGO

En los linfomas agresivos en estadios avanzados o con factores pronóstico adversos, la quimioterapia tipo CHOP consigue unos resultados similares a los alcanzados en pacientes jóvenes, pero tiene una toxicidad mucho mayor que en estos, con un 10-30% de muertes tóxicas. Sin embargo, en pacientes con buen estado general y sin enfermedades concurrentes, las muertes relacionadas con el tratamiento son similares a las que se producen en pacientes jóvenes (34,39,61,62). Por contra, cuando se reducen las dosis del CHOP, las tasas de respuesta completa y de supervivencia disminuyen notablemente (63). Similares conclusiones se obtienen al emplear combinaciones similares a CHOP, como CNOP (con mitoxantrona en lugar de adriamicina) (64,65) CAP/BOP (ciclofosfamida, adriamicina, procarbazina, bleomicina, vincristina y prednisona) (25), m-BACOD, VNCOP-B (VP16, mitoxantrona, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) (66-68) y P-VEBEC (epirrubicina, ciclofosfamida, etopósido, vinblastina, bleomicina y prednisona) (69).

Asimismo, se han diseñado esquemas de quimioterapia específicos para la población de edad avanzada, generalmente usando dosis reducidas, con el objeto de disminuir la toxicidad. Regímenes como VMP (etopósido, mitoxantrona, prednimustina) (70); MVP (mitoxantrona, etopósido, prednisona) (71); ACOP-B a bajas dosis (adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) (72); VNCOP-B (etopósido, mitoxantrone, ciclofosfamida, vincristina, prednisona y bleomicina) (68), P/DOCE (epirrubicina, vincristina, ciclofosfamida, etopósido, prednisona) (73), MCOP (CNOP a dosis bajas) (74) y VMP/CNOP (75).

Todos ellos se caracterizan por una baja toxicidad, con muy pocas muertes tóxicas, pero las tasas de remisión completa son menores que con CHOP y la supervivencia a los 2 años no suele superar el 33%. Este enfoque se ha abandonado, ya que la superioridad del esquema tipo CHOP se ha comprobado en diversos estudios comparativos (76-78).

Una estrategia empleada para intentar mejorar los resultados del tratamiento convencional ha sido el incremento de la dosis administrada mediante la disminución

TABLA I

REVISIÓN DE ESTUDIOS MÁS RELEVANTES SOBRE USO DE QUIMIOTERAPIA ESTÁNDAR EN PACIENTES MAYORES

Referencia	*Pacientes*	*Edad*	*Tratamiento*	*Respuesta completa (%)*	*Supervivencia (%)*	*Conclusiones*
Pfreundschuh, et al. 2004	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	53,3 (a los 5 años)	
			CHOEP-14	71,6		
Feugier, et al. 2005	399	60-80	CHOP-21 R-CHOP-21			R-CHOP-21 como nuevo estándar
Habermann, et al. 2006	632	≥ 60	R-CHOP (n = 318)) CHOP (n = 314		53 (a los 3 años) 46 (a los 3 años)	Beneficio del uso de rituximab
Zaja, et al. 2006	30	60-75 (mediana 69)	R-CHOP-21 (con doxorrubicina liposómica pegilada)	59	68,5 (a los 2 años)	Disminución de toxicidad extrahematológica
Rigacci, et al. 2006	26	> 60	R-CHOP-14	77	79% (a los 2 años)	Beneficio de rituximab + mayor densidad de dosis

del intervalo interciclos; esto es, la administración de CHOP cada 14 días. El grupo alemán ha publicado recientemente los interesantes resultados de un gran estudio aleatorizado, con más de 600 pacientes, en el que se demuestra que CHOP-14 es superior a CHOP-21 en respuestas y supervivencia y, además, es menos tóxico que el esquema convencional en la población anciana (79,80). Con ello, el *German Lymphoma Study Group* mostró que pueden mejorarse los resultados terapéuticos incrementando la intensidad de dosis del régimen CHOP administrándolo cada 2 semanas (CHOP-14) en lugar del régimen clásico de 3 semanas (CHOP-21) en pacientes de más de 60 años.

Por último, la introducción en el tratamiento de los linfomas B de los anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab) ha supuesto un avance importante y ha marcado un nuevo estándar terapéutico, al haberse demostrado una clara superioridad, tanto en respuestas como en supervivencia, de la combinación R-CHOP frente a CHOP aislado en un estudio del grupo francés GELA llevado a cabo, precisamente, en la población de más de 60 años (81,82). Los resultados del estudio ECOG-Intergroup-4494 confirman, en una población similar, la ventaja del tratamiento combinado con rituximab (83). Por lo tanto, el esquema R-CHOP se ha convertido en el estándar para pacientes con linfomas agresivos de fenotipo B.

En este momento, la combinación de rituximab con el esquema CHOP-14 parece una derivación lógica para el tratamiento de los linfomas agresivos (84) (Tabla I).

CONCLUSIONES

En síntesis, la aproximación terapéutica en los pacientes ancianos con linfomas agresivos debe considerar en primer lugar el estado general y funcional del paciente y la coexistencia o no de enfermedades debilitantes. Ante un anciano con buen estado general y sin comorbilidad importante, debe administrarse un tratamiento con intención curativa como R-CHOP. Incluso en pacientes de más de 80 años un R-CHOP con dosis reducidas puede prolongar la supervivencia (85). Para enfermos muy ancianos y debilitados ("anciano frágil"), probablemente sea más realista una actitud paliativa, con esquemas adaptados de baja toxicidad.

En cualquier caso, siempre debe tenerse en cuenta es que *la edad no puede convertirse en un factor de riesgo para recibir un tratamiento inadecuado* (86,87).

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, Parodi S, Capocaccia R, Martínez García. Relative survival in elderly cancer patients in Europe. Eur J Cancer 1998; 34: 2264-70.
2. Sant M, Capocaccia R, Coleman MP, et al. Cancer survival increases in Europe, but international differences remain wide. Eur J Cancer 2001; 37: 1659-67.
3. Fiorentino MV. Lymphomas in the elderly. Leukemia 1991; 5: 79-85.

4. O'Reilly SE, Connors JM, Macpherson N, Klasa R, Hoskins P. Malignant lymphomas in the elderly. Clin Geriatr Med 1997; 13: 251-63.
5. Connors JM, O'Reilly SE. Treatment considerations in the elderly patient with lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am 1997; 11: 949-61.
6. Gómez H, Colomer R. Tratamiento del linfoma en el anciano. Med Clin 1998; 110: 574-5.
7. Tirelli U, Zagonel V, Errante D, Fratino L, Monfardini S. Treatment of non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: An update. Hematol Oncol 1998; 16: 1-13.
8. Coiffier B. Non-Hodgkin's Lymphoma in elderly patients. En: Canellos P, Lister TA, Sklar JL, editors. The Lymphomas. Filadelfia: WB Saunders; 1998. p. 543-56.
9. Greil R. Prognosis and management strategies of lymphatic neoplasias in the elderly. I. Aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Oncology 1998; 55: 189-217.
10. Niitsu N. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: A guide to drug treatment. Drug Aging 1999; 14: 447-57.
11. Peters FP, Ten Haaft MA, Shouten HC. Intermediate and high grade non Hodgkin's lymphoma in the elderly. Leuk Lymphoma 1999; 33: 243-52.
12. Lichtman SM. Aggressive lymphoma in the elderly. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 33: 119-28.
13. Flores E, Afonso R. Linfoma difuso de células grandes. En: Pérez Manga G, editores. Oncología Geriátrica; 2ª Edición. Madrid : Nova Sidonia Oncología; 2002. p. 241-53.
14. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med 1993; 329: 987-94.
15. Danieu L, Wong G, Koziner B, Clarkson B. Predictive model for prognosis in advanced diffuse histiocytic lymphoma. Cancer Res 1986; 46: 5372-9.
16. Jagannath S, Velasquez WS, Tucker SL, Manning JT, McLaughlin P, Fuller LM. Stage IV diffuse large-cell lymphoma: A long-term analysis. J Clin Oncol 1985; 3: 39-47.
17. Dixon DO, Neilan B, Jones SE, et al. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffusse histiocytic lymphoma: The Southwest Oncology Group experience. J Clin Oncol 1986; 4: 295-305.
18. Solal-Celigny Ph, Chastang C, Herrera A, et al. Age as the main prognostic factor in adult aggresive non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 1987; 83: 1075-9.
19. Tirelli U. Management of malignant lymphoma in the elderly. An EORTC retrospective evaluation. Acta Oncol 1989; 28: 199-201.
20. Simon R, Durrleman S, Hoppe RT, et al. Prognostic factors for patients with diffuse large cell or immunoblastic Non-Hodgkin's Lymphomas: Experience of the Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Med Pediatr Oncol 1990; 18: 89-96.
21. Coiffier B, Gisselbrecht C, Vose JM, et al. Prognostic factors in agresive lymphomas: Description and validation of a prognostic index that could identify patients requiring a more intensive therapy. J Clin Oncol 1991; 9: 211-9.
22. Hoskins PJ, Ng V, Spinelli JJ, Klimo P, Connors JM. Prognostic variables in patients with diffuse large-cell lymphoma treated with MACOP-B. J Clin Oncol 1991; 9: 220-6.
23. Ansell SM, Falkson G, van der Merwe R, Uys A. Chronological age is a multifactorial prognostic variable in patients with Non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1992; 3: 45-50.
24. Cabanillas F, Burke JS, Smith TL, Moon TE, Butler JJ, Rodriguez V. Factors predicting for response and survival in adults with advanced non-Hodgkin's lymphoma. Arch Intern Med 1978; 138: 413-8.
25. Fisher RI, Hubbard SM, DeVita VT Jr, et al. Factors predicting long term survival in diffuse mixed, histiocytic, or undifferentiated lymphoma. Blood 1981; 58: 45-51.
26. Koziner B, Little C, Passe S, et al. Treatment of advanced diffuse histiocytic lymphoma: An analisis of prognostic variables. Cancer 1982; 49: 1571-9.
27. Armitage JO, Dick FR, Corder MP, Garneau SC, Platz CE, Slymen DJ. Predicting therapeutic outcome in patients with diffuse histiocytic lymphoma treated with cyclophosphamide, adriamycin, vincristine and prednisone (CHOP). Cancer 1982; 50: 1695-702.
28. Shipp MA, Harrington DP, Klatt MM, et al. Identification of major prognostic subgroups of patients with large-cell lymphoma treated with m-BACOD or M-BACOD. Ann Intern Med 1986, 104: 757-65.
29. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive Non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1988; 6: 1838-44.
30. Chan WC, Armitage JO, Gascoyne R, et al. Effect of age on the characteristics and clinical behavior of non-Hodgkin's lymphoma patients. The non-Hodgkin's lymphoma classification project. Ann Oncol 1997; 8: 973-8.
31. Bastion Y, Blay JY, Divine M, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Disease presentation, response to treatment, and survival—A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. J Clin Oncol 1997; 15: 2945-53.
32. Maartense E, Hermans J, Kluin-Nelemans JC, et al. Elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma: Population-based results in the Netherlands. Ann Oncol 1998; 9: 1219-27.
33. Pereira A, Montserrat E. Linfomas no hodgkinianos: Interés de los factores pronósticos en las decisiones terapéuticas. Med Clin (Barc.) 1988; 91: 172-4.
34. Coiffier B, Shipp MA, Cabanillas F, Crowther D, Armitage JO, Canellos GP. Report of the first workshop on prognostic factors in large-cell lymphomas. Ann Oncol 1991; 2: 213-7.
35. Child JA. Prognostic factors in the non-Hodgkin's lymphomas. A time for consensus? Br J Cancer 1991; 63: 837-40.
36. Shipp M. Prognostic factors in non-Hodgkin's lymphoma. Curr Opin Oncol 1992; 4: 856-62.
37. Shipp MA. Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: who has "high risk" disease? Blood 1994; 83: 1165-73.
38. Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lymphoma in the elderly: Increased complications with advancing age. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 269-73.
39. Hoerni B, Sotto JJ, Eghbali H, Sotto MF, Hoerni Simon G, Pegourie B. Non-Hodgkin's malignant lymphomas in patients older than 80. 70 cases. Cancer 1988; 61: 2057-9.
40. Carbone A, Volpe R, Gloghini A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. I. Pathologic features at presentation. Cancer 1990; 66: 1991-4.
41. Coiffier B. What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? Ann Oncol 1994; 5: 873-5.
42. Obrist R. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients: Where to go from here? Eur J Cancer 1994; 30A: 1213-4.
43. Gómez H, Hidalgo M, Casanova L, et al. Risk factors for treatment-related death in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Results of a multivariate analysis. J Clin Oncol 1998; 16: 2065-9.
44. Gómez H, Mas L, Casanova L, et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. J Clin Oncol 1998; 16: 2352-8.
45. Armitage JO, Potter JF. Aggressive chemotherapy for diffuse histiocytic lympoma in the elderly: Increased complications with advancing age. J Am Geriatr Soc 1984; 32: 269-73.
46. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. Crit Rev Oncol Hematol 2000; 33: 143-8.
47. Balducci L, Extermann M. Cancer and aging: An evolving panorama. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 1-16.
48. d'Amore F, Brincker H, Christensen BE, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: A study of 602 patients aged 70 or older from a Danish population-based registry—The Danish LYEO Study Group. Ann Oncol 1992; 3: 379-86.
49. Vose JM, Armitage JO, Weisenburger DD, et al. The importance of age in survival of patients treated with chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1988; 6: 1838-44.
50. Coiffier B. What treatment for elderly patients with aggressive lymphoma? Ann Oncol 1994; 5: 873-5.
51. Thieblemont C, Grossoeuvre A, Houot R, et al. Lymphoma in very elderly patients more than 80 years old: A retrospective analysis. Ann Oncol 2005; 16 (Supl. 5): 102.

52. Kouroukis C, Browman G, Esmail R, et al. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review. Ann Intern Med 2002; 136: 144-52.
53. Peters FPJ, Lalisang RI, Fickers MMF, et al. Treatment of elderly patients with intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: A retrospective population-based study. Ann Hematol 2001; 80: 155-9.
54. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines: American Society of Clinical Oncology Growth Factors Expert Panel. J Clin Oncol 2000; 18: 3558-85.
55. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 42: 2433-53.
56. National Comprehensive Cancer Network: Myeloid growth factors. Avalible at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloid_growth.pdf.
57. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993; 328: 1002-6.
58. Oguchi M, Izuno I, Takei K, et al. Treatment for non-Hodgkin's lymphoma (stage I, II) of the elderly: Usefulness of local and regional irradiation and reduced dose chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 87-92.
59. 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: 787-92.
60. Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg 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: 379-791.
61. 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.
62. O'Connell MJ, Earle JD, Harrington DP, Johnson GJ, Glick JH. Initial chemotherapy doses for elderly patients with malignant lymphoma. J Clin Oncol 1986; 4: 1418.
63. 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.
64. Sonneveld P, Michiels JJ. Full-dose chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. A feasibility study using mitoxantrone-containing regimen. Br J Cancer 1990; 62: 105-8.
65. Sonneveld P, Hop W, Mulder AH, et al. Full-dose chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. Semin Hematol 1994; 31: s9-s12.
66. Grogan L, Corbally N, Dervan PA, Byrne A, Carney DN. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Bertini M, Freilone R, Vitolo U, et al. The treatment of elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphomas: Feasibility and efficacy of an intensive multidrug regimen. Leuk Lymphoma 1996; 22: 483-93.
70. Tirelli U, Zagonel V, Errante D. A prospective study of a new combination chemotherapy regimen in patients older than 70 years with unfavorable non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1992; 10: 228-36.
71. Salvagno L, Contu A, Bianco A. A combination of mitoxantrone, etoposide and prednisone in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. Ann Oncol 1992; 3: 833-7.
72. O'Reilly SE, Klimo P, Connors JM. Low-dose ACOP-B and VAPE. Weekly chemotherapy for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol 1991; 9: 741-7.
73. O'Reilly SE, Connors JM, Howdle S, et al. In search of an optimal regimen for elderly patients with advanced-stage diffuse large-cell lymphoma: Results of a phase II study of P/DOCE chemotherapy. J Clin Oncol 1993; 11: 2250-7.
74. Bessel EM, Coutts A, Fletcher J, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in elderly patients: A phase II study of MCOP chemotherapy in patients aged 70 years of over with intermediate or high-grade histology. Eur J Cancer 1994; 30A: 1337-41.
75. Young WA, Greco FA, Greer JP, Hainsworth JD. Aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the elderly: An effective, well tolerated treatment regimen containing extended-schedule etoposide. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 1356-47.
76. Sonneveld P, De Ridder M, Van der Lelie H, et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. J Clin Oncol 1995; 13: 2530-9.
77. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients ≥ 70 years of age with intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma: Results of a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer lymphoma cooperative study group. J Clin Oncol 1998; 16: 27-34.
78. Kouroukis CT, Browman GP, Esmail R, Meyer RM. Chemotherapy for older patients with newly diagnosed, advanced-stage, aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: A systematic review. Ann Intern Med 2002; 136: 136-43.
79. Pfreundschuh M, Trumper L, Kloess M, et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: Results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. Blood 2004; 104: 634-41.
80. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 2002; 346: 235-42.
81. Coiffier B. Immunochemotherapy: The new standard in aggressive non Hodgkin's lymphoma in the elderly. Semin Oncol 2003; 30 (Supl. 2): 21-7.
82. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, et al. Long term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: A study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol 2005; 23: 4117-26.
83. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA, et al. Rituximab-CHOP versus CHOP alone or with maintenance rituximab in older patients with diffuse large B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2006; 24: 3121-7.
84. Rigacci L, Nassi L, Alterini R, et al. Dose-dense CHOP plus rituximab (R-CHOP14) for the treatment of elderly patients with high-risk diffuse large B cell lymphoma: A pilot study. Acta Haematol 2006; 115: 22-7.
85. Italiano A, Jardin F, Peyrade F, et al. Adapted CHOP plus rituximab in non-Hodgkin's lymphoma in patients over 80 years old. Haematologica 2005; 90: 1281-3.
86. Wetle T. Age as risk factor for inadequate treatment. JAMA 1987; 258: 516-7.
87. Muss HB. Older age--not a barrier to cancer treatment. N Engl J Med 2001; 345: 1127-8.

0213-8573/07/21.5/250
REVISIONES EN CANCER
Copyright © 2007 ARAN EDICIONES, S. L.
REV. CANCER (Madrid)
Vol. 21. N.º 5, pp. 250-255, 2007

Opciones terapéuticas en gliomas de alto grado del anciano

P. PÉREZ SEGURA

Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El tratamiento de los gliomas malignos está, en estos momentos, sufriendo una serie de cambios muy positivos para los pacientes. Los avances en el conocimiento de la enfermedad desde el punto de vista molecular nos permite mejorar las opciones terapéuticas para los enfermos.

Alrededor de un 10% de los pacientes afectos de glioblastoma multiforme tienen más de 70 años al diagnóstico, lo que implica un número importante de casos al año; sin embargo, el desarrollo de la investigación en los ancianos está por detrás de lo que ocurre en otros grupos de edad.

En esta revisión intentaremos recoger el conocimiento actual sobre el tratamiento de los tumores cerebrales en ancianos, así como las líneas de trabajo que se están desarrollando.

PALABRAS CLAVE: Gliomas. Ancianos. Cirugía. Radioterapia. Quimioterapia.

ABSTRACT

The treatment of high grade gliomas is, in these moments, suffering very positive changes to the patients. The advances in the knowledgement of this disease in relation with molecular ways are permit us to offer better options to them.

Nearly 10% of the patients affected of glioblastoma multiforme have more than 70 years old at diagnosis, and this involved an important number of cases annually; but, in other sense, the development of the investigation in the elderly is far from other groups of age.

In this review we will try to analize the knowledge about the treatment of high grade gliomas in the elderly, also the projects that are now in developing.

KEY WORDS: Gliomas. Elderly. Surgery. Radiotherapy. Chemotherapy.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de gliomas malignos se ha incrementado en las últimas décadas (1); la explicación a este dato podría venir de una mejor tasa de diagnósticos radiológicos (CT, RNM) así como un mejor estado general de la población en las edades tardías. Algunos estudios demuestran que alrededor del 9% de todos los glioblastomas multiformes (GBM) se diagnostican en pacientes por encima de los 70 años (2).

En cuanto a mortalidad anual por cáncer cerebral en pacientes ancianos se ha duplicado en los últimos años de 15,7/100.000 en la década de los 80 hasta los 28,4/100.000 en la década de los 90, dato que refleja la importancia creciente de esta patología en este grupo poblacional (3).

Uno de los aspectos más problemáticos a la hora de interpretar los datos de los estudios en ancianos con gliomas es que, simplemente, o no existen o son de escasa utilidad; además, nos encontramos con que la edad en la que marcamos el límite para hablar de ancianos no es el mismo según el investigador al que hagamos referencia; hay autores que marcan este límite en los 65 años y otros en los que esta cifra se nos va hasta los 75.

A pesar de que la investigación en gliomas, tanto clínica como básica, ha experimentado un avance importante en los últimos años esta afectación en ancianos no se ha visto beneficiada de dicha mejoría; en la mayoría de los ensayos se les excluye a la hora de participar y son pocos los estudios diseñados para esta población específica.

FACTORES PRONÓSTICOS

La mayoría de los estudios que analizan factores pronósticos en los pacientes con GBM demuestran que la edad avanzada es el factor más relevante (4,5). Si analizamos los factores clínicos podemos observar que es muy importante valorar tanto el *performance status* y la situación neurológica de los ancianos con gliomas.

Dentro de los factores pronósticos moleculares, cada vez de más importancia en los tumores cerebrales primarios, no está claro si en el grupo de ancianos tienen un valor específico; conocemos que los cambios que se producen en los gliomas de ancianos respecto a los de los jóvenes tienen un valor intrínseco en su comportamiento. Analizaremos el conocimiento que tenemos en la actualidad de algunos de ellos (Tabla I).

—La pérdida del cromosoma 10 y la ganancia en 7p reflejan una peor supervivencia en pacientes ancianos con GBM (6,7).

—Hay trabajos que demuestran sobreexpresión de EGFR en un 25% de pacientes ancianos con GBM y que esto se asocia con un mejor pronóstico (8). En otro estudio con pacientes más ancianos (por encima de 75) estos datos impactan claramente en supervivencia (10,5 frente 2 meses) (9).

—Otros factores como MIB-1 no han conseguido ubicarse como marcador pronóstico de supervivencia en ancianos a pesar de que este índice esté aumentado (10).

TABLA I

FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES

Factores	*Pronóstico*
Pérdida cromosoma 10	Peor supervivencia
Ganancia cromosoma 7	Peor supervivencia
Sobreexpresión EGFR	Mejor supervivencia
Incremento MIB-1	¿?

TRATAMIENTO

La evolución del tratamiento de los gliomas de alto grado en pacientes ancianos ha ido en similar evolución al de pacientes más jóvenes pero con una menor y más lenta incorporación de los avances producidos en este campo. Algunas de las razones para ello son la falta de ensayos específicos para este grupo etario, la idea proteccionista de algunos médicos y familiares hacia estos pacientes, o la idea de tratamientos oncológicos como símiles de tratamientos agresivos.

En la actualidad nadie parece tener dudas de que en los gliomas, al igual que en el resto de los tumores, los pacientes ancianos deben tener las mismas oportunidades terapéuticas que aquellos más jóvenes, valorando cuidadosamente otros aspectos que les rodean (comorbilidades, cambios fisiológicos, situación sociofamiliar, etc).

Analizaremos, de manera individualizada, las distintas áreas terapéuticas aplicadas en este tipo de pacientes.

—*Cirugía:* de entrada, la edad no debe ser un factor negativo a la hora de planificar el tratamiento quirúrgico de estos pacientes. Los avances en diagnóstico radiológico están permitiendo delimitar mejor la afectación cerebral de los gliomas, lo que conlleva una menor morbilidad y una mejor planificación de la cirugía que se ofrece a estos pacientes. Además, la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas menos agresivas está permitiendo rescatar pacientes para este tipo de terapia que hace unos años eran desdeñados.

A la hora de analizar los estudios publicados que analizan el papel de la cirugía en los pacientes ancianos con gliomas, volvemos a chocar con el mismo problema de siempre: la gran escasez de estudios de los que poder sacar conclusiones útiles; intentaremos resumir aquellos de los cuales se pueden sacar conclusiones prácticas (Tabla II).

TABLA II

ESTUDIOS SOBRE CIRUGÍA EN GLIOMAS EN ANCIANOS

Estudios (referencia bibliográfica)	*Comentario*
Ref. 11	Papel útil de la cirugía
	Importancia del deterioro vascular preQ
Ref. 12	Mortalidad similar entre biopsia y Q
Ref. 13	Mejor pronóstico para Q que para biopsia
Ref. 14-15	Mejor Q que tratamiento paliativo
Ref. 18	Mejor RT + Q que RT + biopsia

El primer estudio es la serie alemana (11) en la cual se analizan 44 pacientes con tumores cerebrales iguales o mayores de 80 años; de ellos el 43% mejoraron tras la cirugía, 34% no mejoraron y el 23% empeoraron, con una mortalidad perioperatoria del 11%. De este mismo estudio se extrajeron otras conclusiones importantes como son la importancia del deterioro vascular cerebral previo de estos pacientes como factor pronóstico.

Otro estudio de interés es el de Nelly y cols. (12) en el cual se analiza el pronóstico quirúrgico de pacientes mayores aunque no tanto (mayores o iguales a 65 años), observando que la mortalidad operatoria era sólo un poco mayor que la que se producía tras realizar una biopsia (2,5 *vs*. 2,2%).

En un estudio retrospectivo (13) en este grupo de pacientes se demostró que la supervivencia era mayor cuanto mayor era la cantidad de tejido resecado (cirugía completa 17,3 meses *vs*. cirugía subtotal 7,2 meses *vs*. biopsia 3,4 meses). En esta misma línea, otros 2 grupos (14,15) demostraron que la supervivencia era mejor si se operaba a los pacientes que si no se les hacía nada (incremento de 5-6 meses de supervivencia).

En sentido contrario hay que decir que otros estudios no han encontrado diferencias en supervivencia respecto al hecho de tratar quirúrgicamente a estos pacientes (16,17); esto podría explicarse por un sesgo en la inclusión de pacientes en estos estudios.

Por último, me gustaría hacer reseña de un estudio randomizado finlandés (18), en el cual se incluyeron pacientes mayores de 65 años con gliomas de alto grado, mayoritariamente GBM, en el cual eran randomizados a recibir cirugía frente sólo biopsia seguido de radioterapia. Los resultados de este trabajo demostraron que la mediana de supervivencia era significativamente mayor para los que recibían cirugía (5,6 *vs*. 2,8 meses) así como una mejor calidad de vida.

Con esta información disponible, probablemente la mejor actitud para pacientes ancianos con gliomas de alto grado de reciente diagnóstico, es intentar la mayor cirugía posible considerando, por supuesto, todos los aspectos comentados anteriormente que son inherentes a esta población, la operabilidad del tumor así como las posibles complicaciones postoperatorias.

—*Radioterapia:* varios trabajos han demostrado que la radioterapia (RT) supone un avance en supervivencia y en mejoría y control de síntomas respecto a los mejores cuidados paliativos exclusivamente (Tabla III) (17,19-21). Estas mejorías se reflejan en porcentajes que oscilan entre el 18 y el 38%; de igual manera existe estabilización por encima del 75% con un mínimo porcentaje de pacientes que presentan empeoramiento debido a la terapia ionizante.

TABLA III

ESTUDIOS SOBRE RT EN ANCIANOS

Estudios (referencia bibliográfica)	*Comentario*
Ref. 21	RT mejor que tratamiento paliativo
Ref. 22	RT mejor que tratamiento paliativo
	Factor pronóstico independiente
Ref. 23	RT produce mayor deterioro cognitivo que en jóvenes
Ref. 25	Relación entre RT y atrofia cerebral
Ref. 27	Mejor RT estándar que ciclos más cortos
Ref. 31	Resultados similares entre esquemas estándar e hipofraccionamientos

De los estudios más recientes podemos remarcar los siguientes:

—El trabajo de Marijnen y cols. (22) con más de 200 pacientes mayores de 70 años afectos de GBM en los cuales el tratamiento RT producía un impacto en supervivencia significativo respecto a aquellos que no lo recibían (10,6 *vs*. 1,9 meses). En este trabajo también se demostró que la RT era el único factor pronóstico para supervivencia en este grupo de enfermos; es por ello que, en estos momentos, la RT se considera el tratamiento estándar en pacientes ancianos con GBM y, por supuesto, debe plantearse como la rama control en cualquier estudio de investigación que se quiera plantear en esta área.

—Oro trabajo de interés es el publicado por el grupo francés (21); se trata de un estudio randomizado en el que se compara RT a dosis y fraccionamientos estándar frente los mejores cuidados paliativos. Ochenta y cuatro pacientes mayores de 70 años fueron incluidos en el mismo con unos resultados que demostraron una mayor supervivencia libre de progresión en el grupo de RT (14 frente 7 semanas) así como de supervivencia global (6,5 *vs*. 4 meses); estas diferencias fueron estadísticamente significativas. En este trabajo no se objetivó exclusivamente una mejora en las cifras de supervivencia sino que la calidad de vida fue mejor en el grupo de RT y la toxicidad no presentó efectos secundarios graves en dicho grupo.

Un aspecto que es de sumo interés en el manejo terapéutico de este tipo de pacientes es la posibilidad de que se produzcan daños neurológicos asociados a las terapias utilizadas, en este caso, la RT. Algunos trabajos han explorado este aspecto; el estudio de Stylopoulos y cols. (23) demostró que los pacientes tratados con RT de gliomas y que tenían más de 40 años de edad presentaban un deterioro neurológico mayor y más rápido que aquellos más jóvenes. En esta misma línea, Maire y cols. (24) demostraron una clara correlación entre juventud y mantenimiento de las funciones cognitivas. Posteriormente, Asai y cols. (25) realizaron un trabajo con la intención de analizar más profundamente este aspecto relacionado con la RT de pacientes con GBM; demostró que más de la mitad de ellos (56%) presentan atrofia cerebral en algún grado de significación y que esta afección está claramente relacionada con la edad: los pacientes mayores de 50 años presentaban una incidencia del 72,9% mientras que en los más jóvenes se reducía al 39,2% ($p = 0{,}005$). Otro factor importante en el desarrollo de este problema es el volumen cerebral irradiado: cuando se realiza una irradiación holocraneal la frecuencia de esta afectación es del 73,3% mientras que en la irradiaciones parciales se reduce a un 47,5% ($p = 0{,}025$).

Un aspecto que siempre sobrevuela en estos pacientes a la hora de decidir si se van a beneficiar o no de un tratamiento RT es su situación general *(performance status)*. Al igual que en el resto de patologías oncológicas, es este un dato clave a la hora de determinar el pronóstico de un paciente y de las opciones terapéuticas que le podemos ofrecer con ciertas garantías de seguridad. Si a estos aspectos le unimos la edad así como las pocas expectativas que los tratamientos oncológicos les ofrecen a largo plazo, no es necesario incidir en la importancia de una correcta evaluación del *performance status* antes de tomar una decisión. De igual manera, es necesario tener en cuenta que muchos de estos estudios están realizados antes de la llegada de las nuevas técnicas de irradiación, las cuales están permitiendo más eficacia en el control de la enfermedad y los síntomas y menor toxicidad.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, algunos trabajos han evaluado el impacto de la RT tras distintos tipos de cirugías (biopsia, cirugía mínima o cirugía de máximo esfuerzo). Un estudio randomizado de Walker y cols. (26) demuestra que la RT añade 6 meses a la supervivencia mediana de pacientes con gliomas de alto grado comparado sólo con la cirugía. Por otro lado, también hay trabajos que nos hablan sobre el impacto de los distintos fraccionamientos y dosis recibidos por los pacientes; es el caso del trabajo de Bleehen y cols.

(27) donde se objetiva que el beneficio de administrar dosis completas a estos pacientes mejora en cerca de 2 meses la supervivencia de los mismos respecto a esquemas más cortos de tratamiento (60 Gys en 30 fracciones *vs*. 45 Gys en 20 fracciones).

Otros trabajos que analizan el impacto de distintas formas de administrar la RT se resumen en las siguientes líneas:

—Ensayo randomizado de Roa y cols. (28) en pacientes de alrededor de 60 años con GBM a los cuales se randomizaba a recibir tratamiento RT estándar frente esquemas más cortos; 95 pacientes fueron evaluables y se demostró que la mediana de supervivencia (5,1 *vs*. 5,6 meses) y la tasa de supervivientes a 1 año (9 *vs*. 15%) era similar entre ambas ramas. Este trabajo fue muy criticado debido al PS de todos sus pacientes (especialmente malo) aunque sirvió para plantear la alternativa de esquemas cortos con eficacia similar a esquemas estándar en pacientes ancianos y también para analizar la importancia que tiene en cuanto a pronóstico, el hecho de realizar sólo biopsia frente cirugías más amplias.

—Otro trabajo de interés fue el realizado por el *Glioma Outcomes Project* (29); en este caso se trata del análisis de una base de datos con más de 560 pacientes con gliomas malignos (y de predominio GBM) en el que se analizaba las diferencias entre la realización sólo de biopsia frente cirugía reglada concuerdan con los de otros estudios (30) en el cual el impacto de la supervivencia es dependiente del grado de reacción independientemente del tipo de RT que se aplique. En este trabajo las diferencias de supervivencia estaban entre la 45,3 semanas (cirugía amplia) *vs*. 21 semanas (biopsia), con unas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0{,}0001$).

— Lutterbach y cols. (31) analizan de nuevo el impacto en cuanto a supervivencia en 96 pacientes con GBM mayores de 60 años en función de que se apliquen esquemas estándar de RT frente administraciones más cortas. En este trabajo el PS de los pacientes era relativamente bueno y la mediana de edad de 67 años; de igual manera cerca del 60% habían recibido una cirugía total o subtotal. La mediana de supervivencia global fue de 7,3 meses en el grupo de hipofraccionamiento frente 5,6 meses en aquellos que recibieron un fraccionamiento estándar, aunque no se demostraron diferencias significativas. En cuanto a la supervivencia a 6 meses, las diferencias entre ambos grupos fue del 60 *vs*. 49% a favor del hipofraccionamiento y algo similar en la analizada a los 12 meses (26 *vs*. 18%).

—*Quimioterapia:* si poco había en la literatura publicado sobre los aspectos concretos de la RT en los gliomas de alto grado en ancianos, menos vamos a poder analizar en el campo de la quimioterapia (QT). A los aspectos ya comentados sobre la falta de estudios específicos y otros aspectos relacionados con la investigación en este subgrupo de población, en el caso de la QT, además, vamos a tener que añadir otros aspectos relacionados, fundamentalmente, con la farmacocinética de los mismos en los ancianos. De todos es conocido que determinados cambos fisiológicos en la ancianidad contribuyen a un metabolismo y eliminación distinta de los citostáticos en comparación con los datos de población más joven; aspectos de sumo interés a la hora de administrar drogas por vía oral (aspecto muy importante en el caso de los gliomas de alto grado) son el descenso en la motilidad gastrointestinal, en el flujo vascular esplácnico, en la secreción de enzimas digestivas o la presencia de atrofia en la mucosa intestinal van a contribuir en una menor absorción de los fármacos administrados por vía enteral (32).

Por otro lado, en cuanto a aspectos puramente de metabolización, conocemos que en ancianos aparentemente sanos se produce una disminución del aclaración de la citocromo P450 de cerca del 25%; a nivel renal, el propio envejecimiento reduce su funcionamiento (33).

Otros aspectos a tener en cuenta en los ancianos antes de administrar cualquier tratamiento QT, independientemente de la vía por la que se administra, es la reducción de la reserva medular lo que puede implicar un tiempo de pancitopenia mayor y, por ende, una mayor probabilidad de sufrir infecciones y que estas no se solucionen adecuadamente (34).

A estas cuestiones relacionadas casi exclusivamente con la QT, no debemos olvidar que los déficits a nivel cardiopulmonar van a limitar los recursos quirúrgicos que podamos ofertar a esta población y ya hemos comprobado el impacto en supervivencia que puede tener el realizar un tipo u otro de cirugía.

Tras analizar algunas de las razones para manejar con exquisito cuidado los antineoplásicos en estos pacientes, ¿qué es lo que realmente sabemos sobre el papel terapéutico de la quimioterapia en estos enfermos? Lo mejor es empezar con el famoso meta-análisis que demostró la utilidad de la quimioterapia adyuvante en pacientes con gliomas de alto grado; dentro de este trabajo, el 28% de los pacientes eran mayores de 60 años y en ellos el impacto en cuanto a supervivencia producido por la QT adyuvante era similar al de poblaciones más jóvenes.

El plantel de estudios publicados en población anciana como terapia adyuvante presentan un "pequeño pero" al no ser randomizados pero, aún así, demuestran cierto impacto positivo en supervivencia. Algunos trabajos realizados en esta línea, como el de Pierga y cols. (14), demuestran que, incluso con dosis más bajas de BCNU o PCV tras RT, la supervivencia se duplica en relación con aquellos que sólo recibieron RT (13,5 *vs*. 6,3 meses). De este trabajo también se extrae que esquemas como PCV deben ser evitados en población anciana dada su toxicidad y la posibilidad de disponer de otros fármacos menos tóxicos, como temozolomida, de la cual hablaremos con más profundidad posteriormente.

Otro trabajo que evalúa el papel de la adyuvancia QT en estos pacientes viene de la mano de Gilbert y cols. (35) en el cual se usaba la combinación de cisplatino (40 mg/m^2/día por 3 días) y BCNU (40 mg/m^2/día por 3 días) asociado a cirugía y RT (60,2 Gys), objetivando una supervivencia mediana de 51 semanas en 17 pacientes y con una media de edad de 71 años; sin embargo, en el análisis de toxicidad, en 40 de los 47 casos se demostró niveles 3-4 de distintos efectos secundarios.

El hecho de que la toxicidad sea importante en este grupo de pacientes ha hecho que se investigue el papel

de otras moléculas más novedosas y menos tóxicas; este es el caso de temozolomida (TMZ), un agente alquilante de eficacia demostrada en el tratamiento de gliomas y con un perfil tóxico adecuado (36,37). Brandes y cols. publicaron los resultados de un estudio prospectivo no randomizado (38) donde se trató a 79 pacientes mayores de 65 años y afectos de GBM; todos los pacientes se habían sometido a una cirugía amplia y su PS postoperatorio era mayor de 60. A los primeros 24 pacientes se les trató con RT a dosis plenas, otros 32 recibieron la misma RT más PCV adyuvante y los restantes 22 recibieron RT más TMZ (en esta rama se inició el tratamiento QT 4 semanas después de finalizar la RT). Los 3 grupos estaban bien balanceados. Los resultados de este trabajo presentaban una supervivencia significativamente incrementada en la rama con TMZ (14,9 meses) en comparación con la rama de RT sola (11,2 meses) pero no así con la rama de PCV (12,7 meses, sin diferencias estadísticamente significativas, pero con una tendencia hacia la misma). En este trabajo, en el análisis multivariable, sólo el PS tuvo significación, pero el hecho de que los pacientes recibieran tratamiento con TMZ casi la alcanzó (p = 0,058).

En la actualidad, el tratamiento estándar para pacientes menores de 70 años afectos de GBM tras cirugía es la combinación de RT y TMZ (39); sin embargo, existen muchas dudas sobre la posibilidad de administrar este mismo esquema en pacientes de mayor edad. En la actualidad se están desarrollando algunos ensayos evaluando la realidad de esta administración.

Otros investigadores han explorado la administración del esquema de enfermedad avanzada de TMZ (150-200 mg/m^2/día por 5 días cada 28 días) en pacientes ancianos tras cirugía o biopsia; es el caso de Chinot y cols. (40), en el cual obtienen respuesta en el 31% de los mismos y con una supervivencia global de 6,5 meses, a pesar de ser pacientes de mal pronóstico (dos de cada 3 sólo habían recibido biopsia). Glantz y cols. (41) publicaron los datos de 32 pacientes a los que, en vez de administrar RT, les administraron sólo TMZ, demostrando una mediana de supervivencia de 6 meses pero sin diferencias significativas respecto a pacientes previos tratados sólo con RT. En este estudio sólo el 15,6% de los pacientes requirieron retraso en el siguiente ciclo por mielosupresión. Los resultados de este ensayo abrieron las expectativas de poder ofrecer tratamiento con TMZ a aquellos pacientes que no fuesen buenos candidatos a RT (a este respecto hay ensayos abiertos en la actualidad que intentan responder a esta cuestión: por un lado el estudio nórdico en el que se compara RT estándar *vs*. RT de ciclo corto *vs*. TMZ sola; por otro lado, el estudio alemán con el esquema de TMZ conocido como "*week on, week off*" *vs*. RT estándar en pacientes mayores de 65 años afectos de gliomas de alto grado).

Por último, no existen datos de peso sobre el papel de la QT de rescate en pacientes ancianos con GBM pero sí que se está investigando en esta línea.

CORRESPONDENCIA:
Pedro Pérez Segura
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: perezsegura@yahoo.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Greig NH, Ries LG, Yancik R, et al. Increasing annual incidence of primary malignant brain tumors in the elderley. J Natl cancer Inst 1990; 82: 1621-4.
2. Kleihues P, Webster K. World Health Organization (WHO) pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon, France: IARC Press; 2000.
3. Fleury A, Menegoz F, Grosclaude P, et al. Descriptive epidemiology of cerebral gliomas in France. Cancer 1997; 79: 1195-202.
4. Curran Jr WJ, Scott CB, Horton J, et al. Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. J Natl cancer Inst 1993; 85: 704-10.
5. Scott CB, Scarantino C, Urtasun R, et al. Validation and predictive power of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) recursive partitioning analysis classes for malignant glioma patients: a report using RTOG 90-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 51-5.
6. Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. Cancer 2005; 104: 825-32.
7. Kunwar S, Mophatra G, Bollen A, et al. Genetic subgroups of anaplastyc astrocytomas correlate with patient age and survival. Cancer Res 2001; 61: 7683-8.
8. Simmons ML, Lamborn KR, Takahashi M, et al. Analysis of complex relationships between age, p53, epidermal growth factor receptor, and survival in glioblastoma patients. Cancer Res 2001; 61: 1122-8.
9. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO, Varella-García M. Glioblastomas in the older. Arch Pathol Lab Med 2005; 129: 624-31.
10. McKeever PE, Junck L, Strawderman MS, et al. Proliferation index is related to patient age in glioblastoma. Neurol 2001; 56: 1216-8.
11. Pietila TA, Stendel R, Hassler WE, et al. Brain tumor surgery in geriatric patients: A critical analysis in 44 patients over 80 years. Surg Neurol 1999; 52: 259-63.
12. Kelly PJ, Hunt C. The limited value of cytoreductive surgery in elderly patients with malignant gliomas. Neurosurg 1994; 34: 62-6.
13. Whittle IR, Basu N, Grant R, et al. Management of patients aged > 60 years with malignant glioma: good clinical status and radiotherapy determine outcome. Br J Neurosurg 2002; 16: 343-7.
14. Pierga JY, Hoang-Xuan K, Feuvret L, et al. Treatment of malignant gliomas in the elderly. J Neurooncol 1999; 43: 187-93.
15. Chang EL, Yi W, Allen PK, et al. Hypofractionated radiotherapy for elderly or younger low-performance status glioblastoma patients: Outcome and prognostic factors. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 519-28.
16. Hoegler DB, Davey P. A retrospective study of short course radiotherapy in elderly patients with malignant glioma. J Neurooncol 1997; 33: 201-4.
17. Meckling S, Dold O, Forsyth PA, et al. Malignant supratentorial glioma in the elderly: Is radiotherapy useful? Neurol 1996; 47: 901-5.

18. Vuorinen V, Hinkka S, Farkkila M, et al. Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study. Acta Neurochir (Wien) 2003; 145: 5-10.
19. Bauman GS, Gaspar LE, Fisher BJ, et al. A prospective study of short-course radiotherapy in poor prognosis glioblastoma multiforme. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994; 29: 835-9.
20. Thomas R, James N, Guerrero D, et al. Hypofractionated radiotherapy as palliative treatment in poor prognosis patients with high grade glioma. Radiother Oncol 1994; 33: 113-6.
21. Keime-Guilbert F, Chinot OL, Taillander L, et al. Phase III study comparing radiotherapy with supportive care in older patients with newly diagnosed anaplastic astrocytomas (AA) or glioblastoma multiforme (GBM): An ANOCEF group trial. Neurooncology 2005; 75: 210-6.
22. Marijnen CA, van den Berg SM, van Duinen SG, et al. Radiotherapy is effective in patients with glioblastoma multiforme with a limited prognosis and in patients above 70 years of age: A retrospective single institution analysis. Radiother Oncol 2005; 75: 210-6.
23. Stylopoulos LA, George AE, de Leon MJ, et al. Longitudinal CT study of parenchymal brain changes in glioma survivors. AJNR Am J Neuroradiol 1988; 9: 517-22.
24. Maire JP, Coudin B, Guerin J, et al. Neuropsychologic impairment in adults with brain tumours. Am J Clin Oncol 1987; 10: 156-62.
25. Asai A, Matsutani M, Kohno T, et al. Subacute brain atrophy after radiation therapy for malignant brain tumor. Cancer 1989; 63: 1962-74.
26. Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastyc gliomas. A cooperative clinical trial. J Neurosurg 1978; 49: 333-43.
27. Bleehen NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Br J Cancer 1991; 64: 769-74.
28. 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.
29. Laws ER, Parney IF, Huang W, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: Data from the Glioma Outcomes Project. J Neurosurg 2003; 99: 467-73.
30. 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.
31. Lutterbach J, Ostertag C. What is the appropriate radiotherapy protocol for older patients with newly diagnosed glioblastoma? J Clin Oncol 2005; 23: 2869-70.
32. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older persona. Clin Geriatr Med 1997; 13: 169-83.
33. Vestal RE. Aging and chemotherapy. Cancer 1997; 80: 1302-10.
34. Baraldi-Junkins CA, Beck AC, Rothstein G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. Hematol Oncol Clin North Am 2000; 14: 45-61 [VIII].
35. Gilbert MR, Bozik M, Armstrong TS, et al. Aggressive chemotherapy treatment of brain tumours in the elderly: Results from a phase II study. Proc Am Soc Clin Oncol 1996.
36. Brandes AA, Monfardini S. The treatment of elderly patients with high-grade gliomas. Semin Oncol 2003; 30: 58-62.
37. Brandes AA, Pasetto LM, Vastola F, et al. Temozolomide in patients with high grade gliomas. Oncology 2000; 59: 181-6.
38. Brandes AA, Vastola F, Basso U, et al. A prospective study on glioblastoma in the elderly. Cancer 2003; 97: 657-62.
39. Stupp R, Mason WP, van de Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005; 352: 987-96.
40. Chinot OL, Barrie M, Frauger E, et al. Phase II study of temozolomide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in an elderly populations. Cancer 2004; 100: 2208-14.
41. 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.

PRÓXIMO NÚMERO

ONCOLOGÍA GERIÁTRICA II

VOL. 21, NÚM. 6, 2007

Cáncer de mama en la mujer anciana
A. Lluch

Cáncer ginecológico en la anciana
J. A. Arranz Arija

Cáncer de pulmón en el paciente geriátrico
E. Felip Font

Cáncer de próstata en el anciano
J. Cassinello Espinosa

Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano
J. Sastre

Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente geriátrico
P. García Alfonso

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Nexavar 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato). Excipientes: Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con la cruz de Bayer en una cara y "200" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Nexavar está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con inter férón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con Nexavar debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias anticáncer. La dosis recomendada de Nexavar en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar sorafenib sin comida o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. *Ajustes de la posología:* El seguimiento de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Nexavar. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día (ver sección 4.4). *Pacientes pediátricos:* No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Nexavar en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.3†). *Pacientes ancianos:* No es necesario efectuar un ajuste de dosis en personas de edad avanzada (pacientes mayores de 65 años de edad). *Alteraciones renales:* No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una alteración renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con una alteración renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) o en pacientes que requieran diálisis (ver sección 5.2†). *Alteraciones hepáticas:* No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh A y B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con una alteración hepática Child Pugh C (grave) (ver sección 4.4 y 5.2†). **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Toxicidades dermatológicas:* Las reacciones farmacológicas adversas más comunes de Nexavar son la reacción cutánea mano-pie (eritrodisestesia palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (*Common Toxicity Criteria* – Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Nexavar. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Nexavar o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). *Hipertensión:* En los pacientes tratados con Nexavar, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. La presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). *Hemorragia:* Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Nexavar. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). *Isquemia cardiaca y/o infarto:* En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardiaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Nexavar (2,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de este estudio. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Nexavar en pacientes que desarrollan isquemia cardiaca y/o infarto (ver sección 4.8). *Alteraciones hepáticas:* No se dispone de datos de pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh C (grave). Como sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementar en pacientes con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.2 y 5.2†). *Coadministración de warfarina:* En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Nexavar, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Indice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos clínicos (ver secciones 4.5 y 4.8). *Complicaciones de la cicatrización de heridas:* No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Nexavar. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con Nexavar después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida. *Ancianos:* La experiencia con el uso de Nexavar en pacientes ancianos es limitada. Han sido reportados casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal. *Pacientes de alto riesgo*, según el grupo de pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), no fueron incluidos en el estudio clínico fase III y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado. *Interacciones fármaco-fármaco:* Se recomienda precaución al administrar Nexavar conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecan) o UGT1A9 (ver sección 4.5). No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos (ver sección 4.5). Las sustancias inductoras de la actividad enzimatica serán administradas concomitantemente con sorafenib solamente tras una evaluación minuciosa del beneficio-riesgo, ya que las concentraciones plasmáticas de sorafenib pueden disminuir (ver sección 4.5). Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** *Fármacos antiácidos:* La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib. *Inductores de enzimas metabólicos:* La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, Hipericum perforatum también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de sorafenib. *Inhibidores de CYP3A4:* Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 50mg de sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4. *Sustratos de CYP2C9:* Sorafenib inhibió CYP2C9 *in vitro*. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El tratamiento concomitante de Nexavar y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona (ver sección 4.4). *Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8:* Sorafenib inhibió CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*, pero no se ha evaluado la relevancia clínica de esta inhibición. No puede descartarse que sorafenib incremente las concentraciones de sustratos de CYP2B6 (p.ej., bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona) y CYP2C8 (p.ej., paclitaxel, amodiaquina, repaglinida) administrados de forma concomitante. *Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:* In vitro, sorafenib inhibió la glucuronización via UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido (ver abajo y sección 4.4). *Sustratos de isoformas selectivas CYP:* La administración concomitante de sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estos isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estos enzimas. *Estudios in vitro de la inducción del enzima CYP:* Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4. *Sustratos P-gp:* In vitro, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteina (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los substratos P-gp como la digoxina no puede descartarse en un tratamiento concomitante con sorafenib. *Combinación con otros agentes antineoplásicos:* En estudios clínicos, se ha administrado Nexavar conjuntamente con una serie de agentes antineoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, oxaliplatino, doxorubicina e irinotecan. Sorafenib careció de efectos en la farmacocinética de gemcitabina u oxaliplatino. El tratamiento concomitante con Nexavar dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecan, cuyo metabolito activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26-42% del AUC de irinotecan. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.4). Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m^2 administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día ó 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36-80% del AUC de docetaxel y un aumento del 16-32% del C_{max} de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4.). **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones (ver sección 5.3†). En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos nocivos en el feto. Nexavar no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3†). No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos nocivos en el crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3†), las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con sorafenib. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria. No hay indicios de que Nexavar tenga influencia en la capacidad de conducir o manipular maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** La evaluación de seguridad de Nexavar se basa en 1286 pacientes con cáncer que recibieron Nexavar en estudios clínicos en monoterapia. Las reacciones adversas más habituales fueron diarreas, exantema, alopecia y reacción cutánea mano-pie.

Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en al menos el 5% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento – estudio 11213 (ver estudio 1 en sección 5.1).

		Nexavar N=451			Placebo N=451		
Clasificación de órganos del sistema	**Término preferido**	**Todos los grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**	**Todos los grados %**	**Grado 3 %**	**Grado 4 %**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Trastornos vasculares	hipertensión rubor	12% 6%	2% 0%	<1% 0%	1% 2%	<1% 0%	0% 0%
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos estreñimiento	38% 16% 10% 6%	2% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%	9% 12% 6% 3%	<1% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema alopecia Síndrome mano-pie prurito eritema piel seca exfoliación cutánea	28% 25% 19% 17% 15% 11% 7%	<1% <1% 4% <1% 0% 0% <1%	0% 0% 0% 0% 0% 0% 0%	9% 3% 3% 4% 4% 2% 2%	<1% 0% 0% 0% 0% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0% 0%
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y del hueso	artralgia dolor en extremidades	6% 6%	<1% <1%	0% 0%	3% 2%	0% 0%	0% 0%
Trastornos generales y en el lugar de la administración	fatiga astenia	15% 9%	2% <1%	0% 0%	11% 4%	<1% <1%	0% 0%

En la tabla 2, se enumeran las reacciones adversas referidas en múltiples ensayos clínicos y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, < 1/10), poco frecuente (> 1/1.000, < 1/100). En cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de la gravedad.

Tabla 2: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos

Clasificación de órganos del sistema	**Muy frecuentes > 1/10**	**Frecuentes >1/100, < 1/10**	**Poco frecuentes > 1/1.000, <1/100**
Infecciones e infestaciones			foliculitis, infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia, neutropenia anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria)
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipofosfatemia	anorexia	hiponatremia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos		depresión	
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial, periférica	Leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos de oído y del laberinto		acúfenos	
Trastornos cardíacos			isquemia e infarto de miocardio*, insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión		crisis hipertensivas*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		ronquera	rinorrea
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos	estreñimiento, estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia	enfermedad de reflujo, gastroesofágico, pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, alopecia, síndrome palmo-plantar*, eritema, prurito	piel seca, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel	eccema, eritema multiforme menor
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia, mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		disfunción eréctil	ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea)	astenia, fiebre, enfermedad tipo gripe	
Exploraciones complementarias	Aumento amilasa, aumento lipasa	Pérdida de peso, aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en INR, anomalías en el nivel de protrombina

*Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. **síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar en MedDRA.

Alteraciones en las pruebas de laboratorio: Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el estudio 1, se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en el 11% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 7% de los pacientes del grupo placebo. Se refirieron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Nexavar, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), así como en 1 de los 451 pacientes (CTCAE de grado 2) en el grupo placebo del estudio 1. La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45% de los pacientes tratados con Nexavar, en comparación con el 12% de los pacientes con placebo. En el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 3% de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2mg/dl). No se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con Nexavar ni con placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al Nexavar. Se refirieron los siguientes hallazgos con CTCAE de grado 3 ó 4: a) linfopenia en el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 7% de los pacientes con placebo, b) neutropenia en el 5% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 2% de los pacientes con placebo, c) anemia en el 2% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 4% de los pacientes con placebo, d) trombocitopenia en el 1% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 0% de los pacientes con placebo. **4.9 Sobredosis:** No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Nexavar. La dosis máxima de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y acontecimientos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Nexavar e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes**. *Núcleo del comprimido:* croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. *Recubrimiento:* hipromelosa, Macrogol (3350), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172). **5.2 Incompatibilidades:** No procede. **5.3 Periodo de validez:** 30 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar por encima de 25° C. **5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna precaución especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bayer HealthCare AG. D-51368 Leverkusen. Alemania. **7. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Envase con 112 comprimidos de 200 mg de sorafenib tosilato por comprimido (EU/1/06/342/001). PVP: 3.594,90 €; PVP IVA: 3.738,70 €. Para mayor información de prescripción, consulte la Ficha Técnica completa. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Con visado de inspección. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2007. †Apartado que figura en la Ficha Técnica completa.

Bayer HealthCare

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. SUTENT 12,5; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib, respectivamente. Excipiente(s): 80,0 mg; 39,663 mg ó 79,326 mg de manitol, respectivamente. Para la lista completa de excipientes, ver epígrafe *Lista de Excipientes*. **FORMA FARMACEUTICA.** Cápsulas duras. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumor del estroma gastrointestinal (GIST):** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a la resistencia o intolerancia. **Carcinoma de células renales metastásico (CCRM):** SUTENT está indicado para el tratamiento del cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CCRM). **Posología y forma de administración.** El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer de células renales o de GIST. La dosis recomendada de SUTENT es una dosis de 50 mg por vía oral, una vez al día durante un periodo de 4 semanas consecutivas, seguido por un periodo de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para cumplimentar un ciclo completo de 6 semanas. Se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 87,5 mg ni estar por debajo de 37,5 mg. La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, deben evitarse (ver epígrafes *Advertencias y precauciones especiales de empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver epígrafes *Advertencias y precauciones especiales de empleo* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o que tenga un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. Uso pediátrico: No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes pediátricos. No debe administrarse SUTENT en población pediátrica hasta que no haya más datos disponibles. Uso en pacientes ancianos: Aproximadamente un 34% de los sujetos en los estudios clínicos con SUTENT tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. Insuficiencia hepática: No es necesario realizar ajuste de dosis cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). SUTENT no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática Child-Pugh Clase C. Insuficiencia renal: No se han realizado estudios clínicos en pacientes con deterioro de la función renal. SUTENT puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al malato de sunitinib o a alguno de los excipientes. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, puede **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Por tanto, debe evitarse la combinación con inductores. Si esto no es posible, puede que tenga que aumentarse la dosis de SUTENT (ver epígrafes *Posología y forma de administración* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol puede **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib. Se recomienda la elección de medicación concomitante alternativa con potencial de inhibición enzimática nulo o mínimo. Si esto no es posible, puede que sea necesario una reducción de la dosis de SUTENT (ver epígrafes *Posología y forma de administración* e *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Piel y tejidos. La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es un acontecimiento adverso frecuente relacionado con el tratamiento que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con SUTENT. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Se notificó disgeusia (alteración del sentido del gusto) en aproximadamente el 28% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Acontecimientos gastrointestinales. Los acontecimientos gastrointestinales relacionados con el tratamiento que se describieron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos. El tratamiento de soporte de los acontecimientos adversos gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con antieméticos o antidiarreicos. Hemorragia. La hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En dos pacientes que recibían SUTENT en un ensayo clínico en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 28% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 7% de los pacientes que recibieron interferon alfa. En un ensayo no controlado, el 26% de los pacientes en tratamiento con SUTENT para el CCRM resistente a citoquinas presentaron acontecimientos hemorrágicos. La epistaxis fue el acontecimiento adverso hemorrágico más frecuente relacionado con el tratamiento, habiendo sido notificado en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Ninguno de estos acontecimientos fue grave. Tracto gastrointestinal. Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en pacientes con tumores intra-abdominales tratados con SUTENT. Hipertensión. Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de SUTENT fue reducida o retrasada temporalmente en aproximadamente el 2,7% de esta población de pacientes. No se interrumpió el tratamiento con SUTENT en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de esta población de pacientes se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes que recibieron SUTENT y el 4% de los pacientes que recibieron IFNα experimentaron hipertensión. Esta fue grave en el 5% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes con IFNα. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. Hematología. Se notificaron recuentos de neutrófilos absolutos disminuidos, de intensidad de grado 3 y 4, en el 13,1% y en el 0,9% de los pacientes, respectivamente. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4, en el 4% y en el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con SUTENT. Cardiovascular. Se produjeron disminuciones en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) de≥20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT y en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes tratados con placebo. No parecé que estas disminuciones en la LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 21% de los pacientes tratados con SUTENT y el 12% de los tratados con interferón-α(IFN-α), tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A un paciente (<1%) que recibió SUTENT se le diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento de 'insuficiencia cardiaca', 'insuficiencia cardiaca congestiva' o 'insuficiencia ventricular izquierda' se notificaron en el 0,7% de los pacientes con tumores sólidos y en el 1% de los pacientes tratados con placebo. Todos los pacientes tenían GIST. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina kinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con SUTENT los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes podrían tener mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda relacionada con el tratamiento. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Debe monitorizarse estrechamente en estos pacientes los signos clínicos y síntomas del ICC mientras reciben SUTENT. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben SUTENT. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente esté recibiendo SUTENT. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyección. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La dosis de SUTENT deber interrumpirse y/o reducirse en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyección <50% y >20% por debajo del nivel basal. Prolongación del intervalo QT. Se estudió la prolongación del intervalo QT en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Se ha observado que, a aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, SUTENT prolonga el intervalo QTcF (Corrección de Frederica). No hubo ningún paciente con prolongación del intervalo QT/QTc mayor de grado 2 (CTCAE v3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a SUTENT. SUTENT debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrolíticas. El tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 podría incrementar las concentraciones plasmáticas de sunitinib, por lo que debe ser utilizado con precaución y reducirse la dosis de SUTENT (ver epígrafe *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción*). Acontecimientos tromboembólicos venosos. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Siete pacientes (2%) en tratamiento con SUTENT para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos. Seis de estos pacientes sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 3 y cinco de grado 4, y cinco pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, otro de grado 2 y tres de grado 3. Se interrumpió la dosificación en uno de estos casos. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN-α, seis (2%) tuvieron acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismo pulmonar, uno de grado 1 y cuatro de grado 4. Embolismo pulmonar. Se notificó embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT. Ninguno de estos acontecimientos motivó la suspensión del tratamiento con SUTENT en ningún paciente; no obstante, en algunos casos se produjo una reducción de la dosis o un retraso temporal en el tratamiento. No hubo más casos de embolismo pulmonar en estos pacientes después de reanudar el tratamiento. Hipotiroidismo. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN-α en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT *versus* 1 (1%) en el brazo placebo. En los pacientes con síntomas que sugieran hipotiroidismo se debe monitorizar la analítica de la función tiroidea y se les debe tratar con arreglo a la práctica médica habitual. Función pancreática. Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron SUTENT. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. Raramente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se observó fallo hepático en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con SUTENT. Si se presentan síntomas de pancreatitis o fallo hepático, los pacientes deben discontinuar el tratamiento con SUTENT y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. Convulsiones. En los estudios clínicos con SUTENT se han observado convulsiones en pacientes que presentaban evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido notificaciones raras (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Ninguno de estos sujetos tuvo un desenlace fatal del acontecimiento. Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Fármacos que pueden **aumentar** las concentraciones plasmáticas de sunitinib: La administración concomitante de malato de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib+metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis de malato de sunitinib en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con otros inhibidores de la familia del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con otros inhibidores o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Fármacos que pueden **reducir** las concentraciones plasmáticas de sunitinib: El uso concomitante de SUTENT con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ del complejo [sunitinib + metabolito principal], respectivamente, tras la administración de una única dosis en voluntarios sanos. La administración de SUTENT con inductores potentes de la familia de CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o *Hypericum perforatum* también conocida como Hierba de San Juan) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inducto-

Tabla 1: **Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	33 (12.8%)	13 (5.1%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Neutropenia	24 (9.3%)	15 (5.8%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Trombocitopenia	23 (8.9%)	6 (2.3%)	1 (0.4%)
Trastornos endocrinos	Frecuente	Hipotiroidismo	15 (5.8%)	0 (0.0%)	1 (0.4%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	44 (17.1%)	1 (0.4%)0	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	48 (18.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	27 (10.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	43 (16.7%)	18 (7.0%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Cromaturia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	90 (35.0%)	13 (5.1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	69 (26.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	49 (19.1%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	46 (17.9%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	32 (12.5%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Glosodinia	17 (6.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Estreñimiento	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	30 (11.7%)	5 (1.9%)	1 (0.4%)
	Frecuente	Dolor bucal	16 (6.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	65 (25.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	55 (21.4%)	14 (5.4%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción***	39 (15.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Cambio de la coloración del pelo	22 (8.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de piel	15 (5.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculo-esqueléticos, del tejido conjuntivo y de los huesos	Frecuente	Dolor en las extremidades	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Artralgia	15 (5.8%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	13 (5.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	135 (52.5%)	25 (9.7%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (11.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema**	21 (8.2%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	16 (6.2%)	2 (0.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	14 (5.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	13 (5.1%)	1 (0.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Lipasa elevada	13 (5.1%)	5 (1.9%)	4 (1.6%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	13 (5.1%)	2 (0.8%)	1 (0.4%)
		Cualquier acontecimiento adverso	222 (86.4%)	88 (34.2%)	24 (9.3%)

Tabla 1:
*Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
**Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico
***Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción macular y erupción escamosa

Tabla 2: **Reacciones adversas notificadas en el estudio sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada de CCRM**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	57 (15%)	23 (6%)	2 (<1%)
	Muy frecuente	Neutropenia	51 (14%)	24 (6%)	1 (<1%)
	Frecuente	Leucopenia	31 (8%)	8 (2%)	0 (0%)
	Frecuente	Anemia	25 (7%)	5 (1%)	0 (0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	96 (26%)	4 (1%)	0 (0%)
	Frecuente	Pérdida de apetito	29 (8%)	0 (0%)	0 (0%)
	Frecuente	Deshidratación	19 (5%)	4 (1%)	1 (<1%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	158 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	41 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Parestesia	19 (5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	89 (24%)	31 (8%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	44 (12%)	3 (1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disnea	21 (6%)	4 (1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	19 (5%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	199 (53%)	18 (5%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	166 (44%)	12 (3%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	96 (26%)	2 (<1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	94 (25%)	3 (1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	90 (24%)	13 (3%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	45 (12%)	4 (1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Sequedad de boca	40 (11%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dolor bucal	35 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Glosodinia	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Estreñimiento	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	28 (7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	85 (23%)	1 (<1%)	1 (<1%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	76 (20%)	19 (5%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	60 (16%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Decoloración de la piel	58 (15%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cambio de la coloración del pelo	54 (14%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Alopecia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Eritema	26 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	25 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Prurito	21 (6%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
Trastornos musculo-esqueléticos y del del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	42 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Artralgia	33 (9%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	20 (5%)	1 (<1%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	254 (68%)	44 (12%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	75 (20%)	6 (2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema***	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pirexia	27 (7%)	3 (1%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Escalofríos	24 (6%)	2 (<1%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución de la fracción de eyección	38 (10%)	8 (2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del peso	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	25 (7%)	9 (2%)	0 (0.0%)
		Cualquier acontecimiento adverso	357 (95%)	176 (47%)	30 (8%)

Tabla 2:
* Dolor abdominal alto incluido
** Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción purrítica, erupción macular y erupción en forma de psoriasis
*** Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

Tabla 3: **Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citokinas**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)
	Frecuente	Anemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento de lacrimeo	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuente	Ampollas	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)
	Frecuente	Fracción de eyección anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)
		Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)

Tabla 3:
*Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo
**Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción purrítica

res o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de Sutent (ver epígrafe *Posología y forma de administración*). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver epígrafe *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. Lactancia. Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes, y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver epígrafe *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000). **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACEUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ - Reino Unido. **NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en enero de 2007. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €; SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €; SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70€. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. *Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en www.pfizer.es o llamando al 900 354 321.*

X Simposio de Revisiones en Cáncer

"Tratamiento médico del cáncer en el año 2008"

Simposio organizado por:

grupo ARÁN de comunicación

Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio
Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos. Madrid)

Auspiciado por:

Madrid, 13, 14 y 15 de febrero de 2008

Auspiciado por:

SEOM

www.revisionesencancer2008.com

Cada paso cuenta.

La calidad de vida es importante para los pacientes con cáncer. Quieren sentirse mejor y más fuertes, para ser capaces de tolerar el tratamiento y luchar contra la enfermedad. Aprecian más que nunca la realización de actividades cotidianas como conversar con un vecino o pasear con un amigo.

Añadir a tiempo un sencillo paso al tratamiento antineoplásico puede marcar la diferencia.

En pacientes con pérdida de peso inducida por cáncer, y con o sin tratamiento quimioterápico, **ProSure**, rico en proteínas y en EPA*/DHA y antioxidantes, ha demostrado clínicamente que:

- Estimula la ganancia de peso[1,2,3,4].
- Mejora el apetito de los pacientes con cáncer[1,2].
- Mejora el nivel de actividad física e incrementa la calidad de vida[1,2,5].

Recomiende 2 envases por día para ayudar a sus pacientes a recorrer este complicado camino

Usted lucha contra el cáncer. Deje que ProSure le ayude

ProSure®

Terapia nutricional para pacientes con cáncer.

Abbott Nutrition

*EPA = ácido eicosapentaenoico, un ácido graso omega-3 derivado de aceite de pescado.

1. Fearon K, Meyenfeld M, Tisdale M et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised doubleblind trial. Gut 2003;52(10):1479-86.
2. Bauer J, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy - a pilot study. Support Care Cancer (2005) 13: 270-274.
3. Read J.A, et al. Impact of fish-oil supplement on nutritional parameters, inflammation and chemotherapy induced toxicity in colorectal cancer (CRC) patients receiving FOLFIRI - a pilot study. ASCO 2005, abstract 8423.
4. Weed H.G, et al. Impact of a protein and energy dense nutritional supplement containing eicosapentanoic acid on weight-losing patients with head and neck cancer. ASCO 2005, abstract 8112.
5. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD and Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. British Journal of Cancer (2004) 90, 996 – 1002.

4624059 (00) Mar 06

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

☐ MIR y Estudiantes*:	**44** €
☐ Médicos Especialistas:	**66** €
☐ Organismos y Empresas:	**105** €
☐ Extranjeros (zona Euro):	**256** €
☐ Resto de países:	**348** €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2007

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____

Dirección _____

Tel. _____ E-mail: _____

Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____

Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A: revisiones en CANCER (6 núms./año)

☐ A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)

☐ Mediante talón n.º _____ que adjunto

☐ Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA revisiones en CANCER

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO ☐☐☐☐ SUCURSAL ☐☐☐☐ D.C. ☐☐ N.º CUENTA ☐☐☐☐☐☐☐☐☐☐

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

Les saluda atentamente,

(Firma) _____ de _____ de 20_____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:

ARÁN ediciones s.l.

Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Teléfono (91) 745 17 28 - Fax: (91) 561 57 87
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com