

Recomendaciones para el tratamiento del cáncer en el anciano: implicaciones para la calidad de vida

L. Balducci

Department of Interdisciplinary Oncology. University of South Florida College of Medicine. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute. Tampa. Florida. Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

El manejo del cáncer en el sujeto anciano es el asunto tal vez más común en oncología clínica, porque la incidencia y prevalencia del cáncer aumentan con la edad de la población, y la población occidental está envejeciendo^{1,2}.

El envejecimiento conlleva una pérdida progresiva de la reserva funcional y un aumento de la comorbilidad que, juntos, reducen la tolerancia de la persona anciana a los estresores, incluidos los tratamientos antineoplásicos³. A eso hace falta añadir que el envejecimiento se asocia a menudo con una reducción de los recursos sociales, de los ingresos económicos y de la independencia personal. Entonces, la persona anciana se encuentra más vulnerable a las complicaciones del tratamiento y, al mismo tiempo, menos preparada para hacer frente a las urgencias. El reto particular de manejar el cáncer en el anciano es el de tratar la enfermedad sin dañar al paciente. Para eso, las recomendaciones propuestas por el NCCN (National Cancer Center Network) aportan las herramientas básicas para mejorar los resultados del tratamiento del cáncer en el anciano con la quimioterapia⁴. Otras organizaciones, como la EORTC (European Organization for the Research and Treatment of Cancer) han elaborado posteriormente recomendaciones parecidas⁵.

Las recomendaciones tienen 2 objetivos: facilitar la elección de los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento y proporcionar indicaciones sobre la manera de reducir el riesgo y la gravedad de las complicaciones terapéuticas.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

La selección de los pacientes ancianos que se pueden beneficiar del tratamiento quimioterápico se basa en la contestación a 3 preguntas²:

– ¿Este paciente va a morir por el cáncer o con el cáncer?

– ¿Puede este paciente tolerar el riesgo de complicaciones del tratamiento?

– ¿Cuántas probabilidades tiene este paciente de padecer los síntomas del cáncer durante su vida?

La contestación a estas preguntas implica una estimación de la esperanza de vida, del riesgo de complicaciones terapéuticas, y de los recursos sociales y personales que permitan al paciente reaccionar a tiempo en caso de urgencias, como infecciones durante la neutropenia, o la deshidratación por diarrea y falta de bebida.

Actualmente, la herramienta más fiable para un acercamiento individual al tratamiento del sujeto anciano es la valoración geriátrica comprehensiva (VGC)² (tabla 1). En geriatría general, la VGC ha logrado prolongar la independencia de los ancianos y demorar su ingreso en las clínicas y otros recursos para ancianos⁶⁻¹². En oncología geriátrica, la VGC pudo:

– Descubrir condiciones que pueden interferir con el tratamiento. En 3 estudios realizados en pacientes con cáncer de 70 años o más, el 70% presentaba dependencia por los menos en una actividad instrumental de la vida diaria (AIVD); el 20% en una actividad de la vida diaria (AVD); casi el 90% presentaba comorbilidad, el 40% polifarmacia y el 20% depresión, demencia o desnutrición¹³⁻¹⁵.

– Estimar el riesgo de mortalidad, que está determinado por el estado funcional, la gravedad de la comorbilidad y la presencia de síndromes geriátricos². Entre las condiciones de comorbilidad es muy importante reconocer las que pueden ser mejoradas, como la depresión¹⁶ y la anemia^{17,18}. La depresión, aun cuando sea subclíni-

Correspondencia: Dr. Lodovico Balducci.
Department of Interdisciplinary Oncology. University of South Florida College of Medicine.
Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute.
12902 Magnolia Drive. Tampa. Florida. USA.
Correo electrónico: balducci@moffitt.usf.edu

Recibido el 19-01-04; aceptado el 26-01-04.

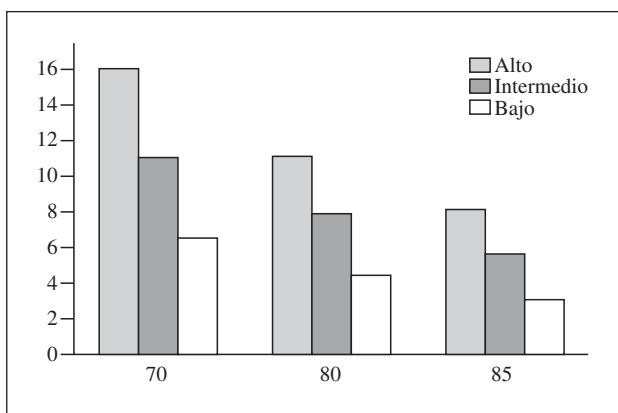


Figura 1. Estimación de la supervivencia con las tablas de supervivencia. Cada grupo de edad está dividido en cuartiles. La valoración geriátrica comprehensiva (VGC) sugiere a qué cuartil (el más alto, los 2 intermedios o el más bajo) pertenece cada sujeto.

ca, está asociada con un incremento de mortalidad¹⁹. La anemia, definida como un valor de hemoglobina < 12 g/dl, está asociada con un incremento de la mortalidad^{17,18}, de las complicaciones terapéuticas²⁰⁻²³, de la dependencia funcional^{24,25}, de la insuficiencia cardíaca y coronaria^{26,27} y, quizás, de la demencia²⁸. Walter et al²⁹ propusieron 2 modelos sencillos para calcular el riesgo de mortalidad. Uno de esos modelos estima el riesgo de mortalidad un año después del alta del hospital (tabla 2). El otro modelo para la estimación de la mortalidad a largo plazo utiliza las tablas de esperanza de vida de Estados Unidos (fig. 1). Para cada grupo de edad, la esperanza de vida se divide en cuartiles y se puede establecer a qué cuartil pertenece el paciente según los resultados de la VGC³⁰.

– Estimar la tolerancia a la quimioterapia, que disminuye en sujetos con dependencia funcional^{22,31}, comorbilidad, desnutrición³² y anemia²⁰⁻²³.

A todo ello, hay que añadir que la VGC brinda por primera vez la posibilidad de clasificar a los ancianos conforme a su edad funcional, en lugar de la cronológica. La división del envejecimiento en 4 estadios realizada por Hamerman³³ según la función y la comorbilidad representa el primer intento de clasificación fisiológica del envejecimiento (tabla 3), que puede usarse también para tomar decisiones terapéuticas (fig. 2).

Sin embargo, es preciso subrayar que la clasificación de Hamerman y la estrategia de tratamiento basada en este modelo son marcos de referencia teóricos. Por ejemplo, existe una controversia sobre la definición de fragilidad³⁴⁻³⁶, que para unos investigadores es una condición de menor reserva funcional que causa una mayor vulnerabilidad al estrés, pero que no implica dependencia funcional y puede ser mejorada. También, el estadio intermedio abarca muchas condiciones diferentes que limitan, por un lado, con la independencia absoluta y, por

TABLA 1. Valoración geriátrica comprehensiva (VGC)

Dominio	Valoración
Función	Actividades diarias básicas e instrumentales
Comorbilidad	Número de condiciones de comorbilidad
Pérdida cognitiva	Escalas de comorbilidad
Depresión	Cribado con el Mini-Mental Status Questionnaire
Nutrición	Cribado con la Geriatric Depression Scale
Polifarmacia	Cribado con el Mini Nutritional Assessment (MNA)
Recursos sociales	Número de medicaciones
	Riesgo de interacción de diferentes medicaciones
	Redundancia
	Ingresos
	Domicilio: casa privada, con familias, con amigos, residencia
	Transporte
	Asistente familiar
Síndromes geriátricos	
	Demencia
	Depresión
	Delirio
	Caídas
	Incontinencia
	Mareo
	Maltrato y falta de cuidado personal
	Falta de ganancia de peso, a pesar de dieta normal

el otro, con la fragilidad. Está claro que ese estadio debe ser mejor definido para tener relevancia clínica. A pesar de estas limitaciones, la clasificación puede usarse como modelo de base para el desarrollo de modelos más complejos donde puedan caber nuevos estudios sobre ancianos con cáncer.

También hace falta recordar que el tratamiento paliativo para el anciano frágil puede incluir una forma de quimioterapia. Muchos fármacos corrientes, como la capcitabina, la gencitabina, la vinorelbina, los taxanos y las antraciclinas semanales, son bien tolerados por los pacientes con mínima reserva funcional y pueden ser más eficaces para el control de los síntomas que los opioides, que causan muchas complicaciones en los ancianos³⁵.

La VGC requiere mucho tiempo (alrededor de 2 h para cada paciente); por ello, se llevaron a cabo intentos de

TABLA 2. Riesgo de mortalidad al año del alta del hospital

A. Puntuación Características	Puntuación
Varón	1
Dependencia de 1-4 AVD	2
Dependencia todas las AVD	5
Comorbilidad	
Insuficiencia cardíaca	2
Cáncer no metastásico	3
Cáncer metastásico	8
Creatinina > 3,0 mg/dl	2
Concentración de albúmina	
3,0-3,5	1
< 3	2
B. Mortalidad según la puntuación total	
Puntuación	Riesgo de mortalidad al año
0-1	5%
2-3	18%
4-6	32%
> 6	64%

AVD: actividades de la vida diaria.

seleccionar a los pacientes que más se puedan beneficiar de la VGC. La selección de estos pacientes puede lograrse con cuestionarios y pruebas de actividad física. Como ejemplo de cuestionarios, el Vulnerable Elderly Survey 13 (VES 13) contiene 13 preguntas concernientes a la edad, la función y la actividad³⁷. La contestación a cada pregunta se puntuá, y el marco final, para cada paciente, se logra sumando los puntos de cada contestación. Cuando la puntuación final es ≥ 3 , el paciente presenta riesgo de deterioro funcional y se puede beneficiar de una VGC completa.

Las pruebas de actividad físicas incluyen, entre otras, los tests «*get up and go*» y «*7-item physical performance*» (PPT). En el «*get up and go*» se observa al paciente mientras se levanta de una butaca, anda 3 m, regresa y se sienta de nuevo^{38,39}. Los pacientes que requieren más de 10 s para ejecutar el ejercicio, usan los brazos para levantarse o realizan un camino incierto precisan una VGC completa. En el 7-item PPT se pide al paciente que realice 7 ejercicios, que incluyen andar 15 m, recoger una moneda del suelo, meterse en un saco, girar sobre sí mismo 360°, escribir una frase, hacer los movimientos de comer, y coger un libro y ponerlo en la repisa. Cada ejercicio se puntuá de 0 a 4, y cuando la puntuación total es menor que 20, el paciente se puede beneficiar de una VCG completa. El PPT fue estudiado en los pacientes neoplásicos por Terret et al³⁹, que demostraron que es más sensible que el Karnofsky Performance Status para reconocer a los pacientes con riesgo de deterioro funcional. El problema con el PPT es que requiere alrededor de 10 min para su realización.

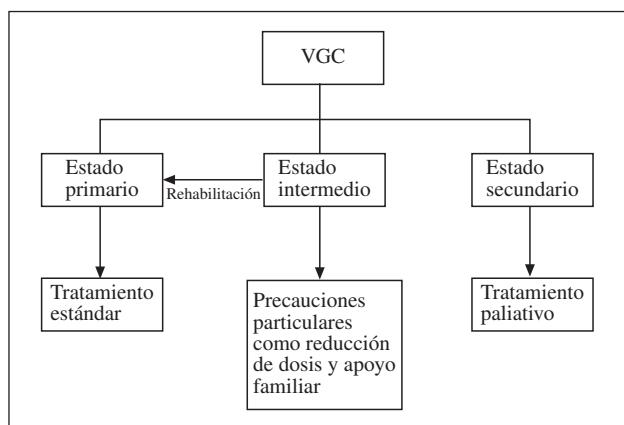


Figura 2. Árbol de decisión conforme a los resultados de la valoración geriátrica comprehensiva (VGC).

Otra estrategia para ahorrar tiempo en la valoración de los pacientes ancianos es solicitarles que rellenen un cuestionario en su domicilio. Ingram et al⁴⁰ demostraron que más de 70% de los pacientes neoplásicos de 65 años o más eran capaces de hacerlo.

Un avance muy importante en la valoración geriátrica ha sido la demostración por Cohen et al⁴⁰ de que una valoración analítica puede identificar a los pacientes con riesgo de muerte y deterioro funcional. Esos investigadores encontraron una relación entre los valores de interleucina 6 y dímero-D y el riesgo de muerte y deterioro funcional en personas ≥ 70 años que viven en su domicilio. Pese a que son todavía datos experimentales, estos análisis pueden identificar a los pacientes en riesgo de complicaciones quimioterápicas en el futuro.

Para decidir si un paciente anciano se puede beneficiar de quimioterapia adyuvante, Extermann et al⁴¹ propusieron un modelo de análisis decisivo. Los autores calcularon el umbral del riesgo de recurrencia sobre el cual la quimioterapia puede reducir más del 1% el riesgo de mortalidad por cáncer de mama en mujeres de edades diferentes y con buena salud. Para una mujer de 70 años, el umbral estaba alrededor del 15%; para una de 75 años, en el 25%; para una de 80 años, en el 40%. Ravdin et al⁴² propusieron un modelo parecido que se puede obtener en Internet⁴². A pesar de que se hicieron para el cáncer de mama, estos modelos decisivos pueden aplicarse también a la terapia adyuvante de otras enfermedades, como el cáncer de colon.

En conclusión, la primera medida para preservar la calidad de vida de los pacientes ancianos con cáncer incluye la selección de los que se pueden beneficiar de la quimioterapia. La VGC es la herramienta estándar para esa selección, pero otros métodos que requieren menos tiempo están en estudio. El NCCN propone que todos los pacientes neoplásicos ≥ 70 años reciban una forma de valoración geriátrica.

TABLA 3. Los 4 estados del envejecimiento según Hamermann

Estado	Características
Primero	Completa independencia funcional Sin comorbilidad
Intermedio	Dependencia de una o más AIVD Comorbilidad, pero no muy severa (1-2) en la escala CIRSG
Secundario (fragilidad)	Dependencia de una o más AIVD Presencia de uno o más síndromes geriátricos Comorbilidad severa (3-4) en la escala CIRSG
Tercero, cercano a la muerte	

AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE LA QUIMIOTERAPIA

El envejecimiento se asocia con cambios en la farmacocinética, farmacodinámica y tolerancia a las complicaciones de los tejidos normales⁴³.

Farmacocinética

A pesar de que la absorción intestinal declina con la edad, la disponibilidad biológica de los fármacos orales no parece diminuida, por lo menos hasta la edad de 80 años⁴⁴. Esto es muy importante en relación con muchos fármacos antineoplásicos orales en desarrollo, que pueden tener ventajas para el anciano, incluidas la administración doméstica y la flexibilidad de las dosis⁴⁴.

La eliminación renal disminuye con la edad en la mayoría de los pacientes. El NCCN ha sugerido que las dosis de los fármacos sean ajustadas según la función renal de cada paciente. Los fármacos afectados son los que se eliminan por el riñón, como el carboplatino, la bleomicina y el metotrexato, y los que dan origen a metabolitos activos y tóxicos eliminados por el riñón. Éstos incluyen la idarubicina, la daunorubicina, la citarabina a dosis altas y la capecitabina. Es importante recordar aumentar las dosis de la quimioterapia si no hay toxicidad después la primera administración para evitar el riesgo de tratamiento insuficiente.

El volumen de distribución de los fármacos hidrosolubles también disminuye con la edad⁴³. Este volumen de distribución está determinado por la composición del cuerpo, que pierde agua con el envejecimiento, las concentraciones de hemoglobina y de albúmina. La concentración de hemoglobina es importante, ya que la mayoría de los fármacos antineoplásicos están ligados a los glóbulos rojos. Si la hemoglobina desciende de 12 a 8 g/dl,

la concentración de medicación libre en sangre puede pasar del 25% y aumentar el riesgo de toxicidad de la quimioterapia²¹⁻²³. Para esa razón, el NCCN ha sugerido que la concentración de hemoglobina sea mantenida en 12 g/dl. También es importante recordar que la anemia tiene otros efectos negativos en el anciano, incluida la pérdida de independencia^{17,18}.

A pesar de que la actividad de las reacciones oxido-reductivas asociadas con el citocromo P-450 declina con la edad, ese cambio no parece afectar al metabolismo de la mayoría de los medicamentos. La actividad de las reacciones de glucuronación y la eliminación biliar de los fármacos no parece afectada por el envejecimiento.

Farmacodinámica

Los efectos farmacodinámicos que ocurren en el envejecimiento pueden afectar tanto a la eficacia como a la toxicidad de los fármacos. La resistencia de las neoplasias a los fármacos antineoplásicos puede aumentar con la edad. Es bien conocida la mayor prevalencia del fenotipo de leucemia aguda que expresa la glucoproteína P después de los 60 años. Esta glucoproteína es una bomba que elimina de la célula todos los fármacos de origen natural, y es la causa de la resistencia a estos fármacos⁴⁵. Otros mecanismos de resistencia pueden incluir anormalidades en las enzimas diana de algún fármaco, la proliferación más lenta del tumor en el sujeto anciano y la anorexia tumoral.

En los tejido normales, la falta de las enzimas que reparan el ADN tras el daño genotóxico de la quimioterapia puede aumentar la toxicidad del tratamiento⁴³.

Vulnerabilidad de los tejidos normales a la quimioterapia

Los tejidos normales más vulnerables a las complicaciones de la quimioterapia incluyen la médula hemopoyética, las mucosas y el sistema nervioso.

A pesar de 6 estudios retrospectivos que sugieren que la toxicidad medular no aumenta con el envejecimiento⁴⁶⁻⁵¹, la edad superior a 65 años parece un factor de riesgo para la depresión medular y las infecciones neutropénicas^{3,52-54}. Los 6 estudios muestran que este riesgo no aumenta en la misma proporción en todos los ancianos, pero los resultados no pueden aplicarse a la población general, ya que:

– Menos del 1% de los pacientes tenía más de 80 años: las conclusiones no pueden extrapolarse a la población más anciana.

– Solamente el 10% de los pacientes reclutados en esos estudios tenían 70 años o más, mientras que el 40% de los cánceres ocurren en esta población.

TABLA 4. Edad y riesgo de neutropenia y de infecciones neutropénicas en pacientes tratados con regímenes parecidos al CHOP

Autor y referencia bibliográfica	Pacientes (n)	Régimen	Edad (años)	Neutropenia (%)	Fiebre neutropénica (%)	Muertes debidas al tratamiento (%)	Factor de crecimiento
Zinzani et al ⁵⁸	161	VNCOP-B	≥ 60	44	32	1,3	—
Sonneveld et al ⁵⁹	148	CHOP	≥ 60	NR	NR	14	—
		CNOP	≥ 60	NR	NR	13	—
Gómez et al ⁶²	26	CHOP	≥ 60	24	8	0	GM-CSF
			≥ 70	73	42	20	GM-CSF
Tirelli et al ⁶⁰	119	VMP	≥ 70	50	21	7	—
		CHOP	≥ 70	48	21	5	—
Bastion et al ⁶¹	444	CVP	≥ 70	9	7	12	—
		CTVP	≥ 70	29	13	15	—
Doordijin et al ⁶⁴	206	CHOP/CNOP	≥ 65	91	47	—	—
Bjorkholm et al ⁶³	222	CHOP	≥ 65		15	—	—

NR: no referido.

– Parece claro que los ancianos estudiados estaban muy seleccionados y tenían mejor función y menor comorbilidad que la población general;

– Los estudios se realizaron sobre todo en centros oncológicos donde solamente los ancianos en mejores condiciones lograban acceder.

La experiencia de tres grupos de cooperación oncológicos, el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)⁴⁶, el South West Oncology Group (SWOG)⁵⁵ y el International Breast Cancer Study Group (IBCSG)⁵⁶, muestra que el riesgo de neutropenia, infecciones neutropénicas y reducción de la dosis/intensidad y de la dosis total de la quimioterapia aumenta después de los 65 años. En un estudio reducido pero muy importante, Dees et al⁵⁷ mostraron que las mujeres ≥ 65 años padecían una toxicidad acumulativa cuando recibían quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama con doxorubicina y ciclofosfamida. En 7 estudios prospectivos de tratamiento de linfomas de células grandes en los ancianos (tabla 4), el riesgo de neutropenia severa estaba alrededor del 50% y el riesgo de infección neutropénica entre el 20 y el 50% y parecía aumentar más rápido después de los 70 años⁵⁸⁻⁶⁴. Hay que añadir a estos el estudio de Morrison et al⁶⁵, que encontraron que en la práctica oncológica de Estados Unidos, el riesgo de infecciones neutropénicas en pacientes ≥ 65 años con linfoma tratados con CHOP, fuera de los estudios clínicos, era del 36%, y del 20% en los más jóvenes⁶⁵. También Chischilles et al⁶⁶ hallaron que la duración media de los ingresos hospitalarios era el 50% más prolongada en los ancianos. Este hallazgo sugiere que el tratamiento de las infecciones es más caro en el anciano que en el joven, y que el anciano es más vulnerable a las complicaciones de la hospitalización, incluida la dependencia funcional. Por fortuna, esta complicación se puede prevenir en la mayoría de los casos.

En 4 estudios aleatorizados, el filgrastim logró reducir tanto el riesgo de neutropenia como el de infección del 50 al 75% en sujetos ≥ 65 años que recibían CHOP^{58,63-64,67}. Un examen de las prácticas oncológicas en Estados Unidos también mostró la eficacia del filgrastim en los ancianos⁶⁶. Por ello, el NCCN sugiere que el filgrastim sea utilizado en todos los pacientes ≥ 65 años que reciben CHOP o regímenes de quimioterapia de dosis/intensidad parecida al CHOP.

Se debe mencionar que hay objeciones a esta sugerencia, que pueden resumirse así:

– No existen pruebas de que el filgrastim mejore la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, es importante recordar que en los estudios clínicos solamente puede detectarse un aumento de supervivencia del 15-20%. El filgrastim puede reducir el coste del tratamiento, las complicaciones de la hospitalización y mejorar la calidad de vida de estos pacientes⁶⁶. No existen informes suficientes sobre la calidad de la supervivencia a largo plazo de los ancianos con cáncer que recibieron quimioterapia. Es razonable esperar que la prevención de admissions hospitalarias y de infecciones pueda alcanzar una mayor duración de la independencia funcional.

– El estudio de Dijoordin realizado en pacientes ≥ 65 años tratados con CHOP y aleatorizados a recibir filgrastim o sin profilaxis de neutropenia, no pudo demostrar una reducción de infecciones neutropénicas severas después del primer ciclo de tratamiento con filgrastim. Sin embargo, es importante destacar algunos problemas de este estudio. La supervivencia a los 5 años fue menor para ambos grupos de pacientes que en estudios precedentes, lo que sugiere que el tratamiento no fue adecuado. Los pacientes aleatorizados que recibieron filgrastim tenían una enfermedad más avanzada en el tórax, lo que

implica un pronóstico peor. De hecho, más pacientes tratados con filgrastim abandonaron el estudio debido a la progresión del linfoma y hubo más pacientes que no recibieron profilaxis debido a complicaciones del tratamiento⁶⁴.

– La profilaxis de las infecciones neutropénicas con antibióticos es menos cara. Pese a la falta de estudios de coste comparativos, la eficacia de la profilaxis de infecciones con antibióticos nunca fue demostrada, cuando hay por los menos 4 estudios aleatorizados que muestran la eficacia del filgrastim⁵².

Después de haber examinado estos datos, el NCCN ha concluido que hay bastantes razones para seguir aconsejando el uso profiláctico de filgrastim en los ancianos⁴, y el EORTC ha alcanzado conclusiones similares⁵. Sin embargo, 2 puntos merecen ser todavía estudiados. En primer lugar, si es posible seleccionar a los pacientes ancianos con riesgo de neutropenia conforme a la función. En segundo lugar, si es preciso continuar la administración de filgrastim después del primer ciclo de quimioterapia, ya que el riesgo de neutropenia e infecciones parece disminuir cuando la masa tumoral se reduce⁶⁴.

Mucositis. La revisión de la experiencia del North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) por Jacobson et al⁶⁸ reveló que el riesgo de mucositis causada por las pirimidinas fluoradas aumentaba con la edad superior a 65 años. Ya que la mucositis puede conducir a una deshidratación letal para el anciano, es muy importante reemplazar las pérdidas de fluidos muy temprano. También la sustitución de fluorouracilo por capecitabina puede reducir el riesgo de mucositis y es sugerida por el NCCN³.

CONCLUSIONES

La edad no parece ser una contraindicación para el tratamiento con quimioterapia y las personas mayores pueden aprovechar este tratamiento si se toman unas precauciones básicas resumidas en las recomendaciones del NCCN:

– Todos los pacientes ≥ 70 años con cáncer precisan una valoración geriátrica para estimar la esperanza de vida y el riesgo de toxicidad, y también para reconocer las condiciones que pueden interferir con el tratamiento, como la comorbilidad, la falta de apoyo familiar, la desnutrición y la polifarmacia.

– La primera dosis de quimioterapia en los pacientes ≥ 65 años debe ser ajustada a la función renal. Si no hay toxicidad, las dosis sucesivas deben ser aumentadas para evitar el riesgo de tratamiento inadecuado.

– La hemoglobina debe ser mantenida a una concentración de 12 g/dl con eritropoyetina.

– Los pacientes ≥ 65 años tratados con CHOP o regímenes de dosis/intensidad parecida necesitan profilaxis de neutropenia con filgrastim o pegfilgrastim desde el primer ciclo de quimioterapia.

– Cuando sea posible, la capecitabina debería ser utilizada en lugar de fluorouracilo en los pacientes ancianos.

Estas recomendaciones deben considerarse como la base sobre la que los nuevos estudios sobre el cáncer en el anciano puedan aportar mayores conocimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yancik RM, Ries LAG. Aging and cancer in America. Demographic and epidemiologic perspectives. *Hematol/Oncol Clin N Am* 2000;14:17-23.
2. National Center for Health Statistics. Vital statistics of the United States 1989. Mortality-part B. Hyattsville: National Center for Health Statistics, 1991.
3. Balducci L. Geriatric oncology. *Clin Rev Oncol Hematol* 2003;46:211-20.
4. Balducci L. Guidelines for the management of the older cancer patient [en prensa]. J NCCN 2004.
5. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, et al. Cancer in the elderly. Task force guidelines for the use of growth factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:3364-72.
6. Boult C, Boult LB, Morishit L, et al. A randomized clinical trial of outpatient geriatric evaluation and management. *J Am Ger Soc* 2001;49:351-9.
7. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, et al. Comprehensive geriatric assessment: meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993;342:1032-6.
8. Reuben DB, Franck J, Hirsch S, et al. A randomized clinical trial of outpatient geriatric assessment (CGA), coupled with an intervention, to increase adherence to recommendations. *J Am Ger Soc* 1999;47:269-76.
9. Bula CJ, Berod AC, Stuck AE, et al. Effectiveness of preventive in-home geriatric assessment in well functioning, community dwelling older people: secondary analysis of a randomized trial. *J Am Ger Soc* 1999;47:389-95.
10. Landi F, Onder G, Russo A, et al. A new model for integrated home care in the elderly: impact on hospital use. *J Clin Epidemiol* 2001;54:968-70.
11. Bernabei R, Venturiero V, Tarsitani P, et al. The comprehensive geriatric assessment: when, where, how. *Crit Rev Hematol Oncol* 2000;33:45-56.
12. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, et al. A controlled trial of inpatient and outpatient geriatric evaluation and management. *N Engl J Med* 2002;346:905-12.
13. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to the Eastern Cooperative group Performance Status in Elderly cancer patients. An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20:494-502.
14. Ingram SS, Seo PH, Martell RE, et al. Comprehensive assessment of the elderly cancer patient: the feasibility of self-report methodology. *J Clin Oncol* 2002;20:770-5.
15. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 1998;16:1582-7.
16. Blazer DG, Hybels CF, Pieper CF. The association of depression and mortality in elderly persons: a case for multiple independent pathways. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M505-9.
17. Balducci L. Anemia in the older person: epidemiologic and clinical considerations. *J Am Ger Soc* 2003;Suppl 1:1-7.
18. Balducci L. Anemia, cancer and aging. *Cancer Control* 2003;10:G478-86.
19. Lyness JM, Ling DA, Cox C, et al. The importance of subsyndromal depression in older primary care patients. Prevalence and associated functional disability. *J Am Ger Soc* 1999;47:647-52.
20. Ratain MJ, Schilsky RL, Choi KE, et al. Adaptive control of etoposide administration: impact of interpatient pharmacodynamic variability. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:226-33.
21. Silber JH, Friedman M, Di Paola RS, et al. First-cycle blood counts and subsequent neutropenia, dose reduction or delay in early stage breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:2392-400.

22. Extermann M, Chen A, Cantor AB, et al. Predictors of toxicity from chemotherapy in older patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:617a.
23. Marcantonio ER, Flacker JM, Michaels M, et al. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Ger Soc* 2000;48:618-24.
24. Chaves PH, Ashar B, Guralnick JM, et al. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia re-evaluated? *J Am Ger Soc* 2002;50:257-64.
25. Ferrucci
26. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:14-8.
27. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, et al. Blood transfusions in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001;345:1230-6.
28. Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissensohn AR. Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function. *Am J Kidney Dis* 1999;33:1122-30.
29. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, et al. Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. *JAMA* 2001;285:2750-6.
30. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in the elderly. A framework for individualized medical decisions. *JAMA* 2001;285:2750-6.
31. Zagonel V, Fratino L, Piselli P, et al. The comprehensive geriatric assessment predicts mortality among elderly cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:365.
32. Astani A, Smith RC, Allen BJ. The predictive value of body proteins for chemotherapy induced toxicity. *Cancer* 2000;88:796-903.
33. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. *Ann Intern Med* 1999;130:945-50.
34. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56A:M146-56.
35. Balducci L, Stanta G. Cancer in the frail patient: a coming epidemic. *Hematol Oncol Clin N Am* 2000;14:235-50.
36. Rockwood K, Stadnyk K, Macknight C, et al. A brief instrument to classify frailty in elderly people. *Lancet* 1999;353:205-6.
37. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The vulnerable elders survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Ger Soc* 2001;49:1691-9.
38. Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002;347:1068-74.
39. Terret
40. Cohen HJ, Harris T, Pieper CF. Coagulation and activation of the inflammation pathway in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003;114:180-7.
41. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2000;18:1709-71.
42. Ravidin. Disponible en: www.adjuvantonline.com
43. Cova D, Balducci L. Chemotherapy in the older cancer patient. En: Balducci L, Lyman GH, Erschler WB. Comprehensive geriatric oncology [en prensa]. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 2004.
44. Balducci L, Carreca I. Oral chemotherapy in the elderly
45. Lance JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging: clinical interactions. *Hematol/Oncol Clin N Am* 2000;16:251-68.
46. Begg CB, Carbone P. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1983;52:1986-92.
47. Gelman RS, Taylor SG. Cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil chemotherapy in women more than 65 year old with advanced breast cancer. The elimination of age trends in toxicity by using doses based on creatinine clearance. *J Clin Oncol* 1984;2:1406-14.
48. Christman K, Muss HB, Case D, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the Elderly. *JAMA* 1992;268:57-62.
49. Giovannozzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, et al. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials. An Illinois cancer center study. *J Clin Oncol* 1994;12:2447-52.
50. Ibrahim N, Frye DK, Buzdar AU, et al. Doxorubicin based combination chemotherapy in elderly patients with metastatic breast cancer. Tolerance and outcome. *Arch Intern Med* 1996;156:882-8.
51. Ibrahim NK, Buzdar AU, Asmar I, et al. Doxorubicin based adjuvant chemotherapy in elderly breast cancer patients: The MD Anderson Experience with long term follow-up. *Ann Oncol* 2000;11:1-5.
52. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hemopoietic growth factors in the older cancer patient. *Curr Opin Hematol* 2001.
53. Balducci L, Repetto L. Increased risk of myelotoxicity in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer* 2004;100:6-11.
54. Extermann M, Balducci L. Optimizing cancer care in the elderly: progresses in geriatric oncology. *Cancer Control* 2003;10:440-52.
55. Kim YJ, Rubenstein EB, Rolston KV, et al. Colony-stimulating factors (CSF) may reduce complications and death in solid tumor patients with fever and neutropenia. *Proc ASCO* 2000;19:A612.
56. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: the international breast cancer study group trial VII. *J Clin Oncol* 2000;18:1412-22.
57. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, Sartorius S, Levin MA, Jones RJ, Donehower RC, Fetting JH. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity and adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000;18:521-9.
58. Zinzani PG, 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.
59. 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 vs CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2530-9.
60. Tirelli U, Errante D, Van Glabbeke M, et al. CHOP is the standard regimen in patients \geq 70 years of age with intermediate and high grade non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized study of the European organization for the Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Study. *J Clin Oncol* 1998;16:27-34.
61. Bastion Y, Blay J-Y, 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.
62. 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.
63. Bjorkholm M, Osby E, Hagberg H, et al. *Proc ASH Blood* 1999;94:599.
64. Doorduijn Doorduijn J, Van Der Holt B, Van Der Kem F, et al. Randomized trial of colony-stimulating factor (G-CSF) added to CHOP in elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2000;96:133a.
65. Morrison V, Picozzi V, Scott S, et al. The impact of age on delivered dose intensity and hospitalization for febrile neutropenia in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving initial CHOP chemotherapy: a risk factor analysis. *Clin Lymph* 2001;2:47-56.
66. Chrischilles E, Brink L, Scott S, et al. Factors associated with early termination of CHOP therapy and impact on survival of elderly patients with chemosensitive large cell non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Control* 2002;9:203-11.
67. 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. *Leukemia Lymphoma* 1996;22:483-93.
68. Jacobson SD, Cha S, Sargent DJ, et al. Tolerability, 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;20:384.