Hacia una medicina personalizada en el paciente de la tercera edad con cáncer

María Dolores Torregrosa Maicas

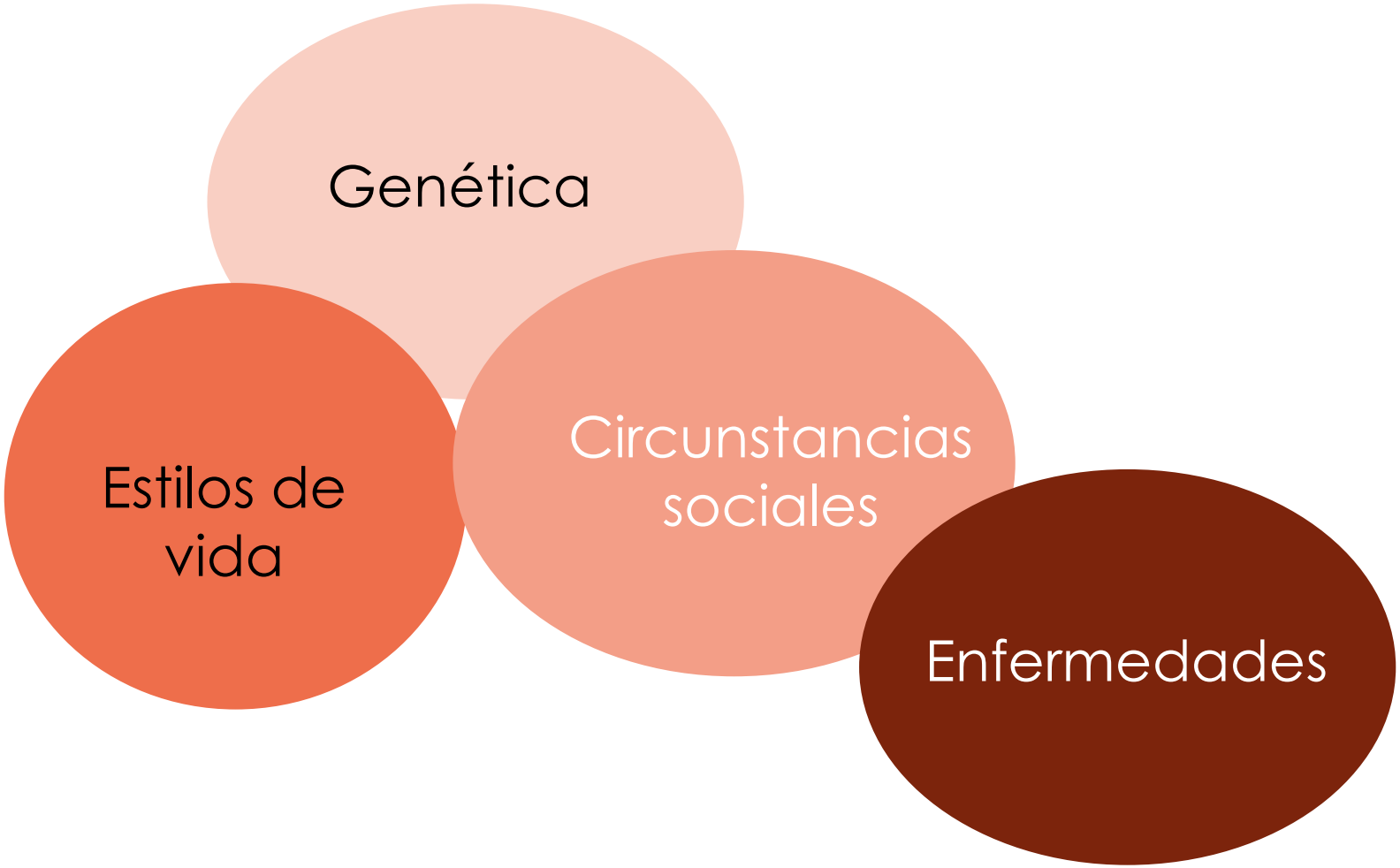
H.U. Dr. Peset

1 de febrero de 2018

El envejecimiento

- El envejecimiento es la consecuencia de la **acumulación** de una gran variedad **de daños** moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un **descenso gradual de las capacidades** físicas y mentales, un **aumento del riesgo de enfermedad**, y finalmente a la muerte.

El envejecimiento

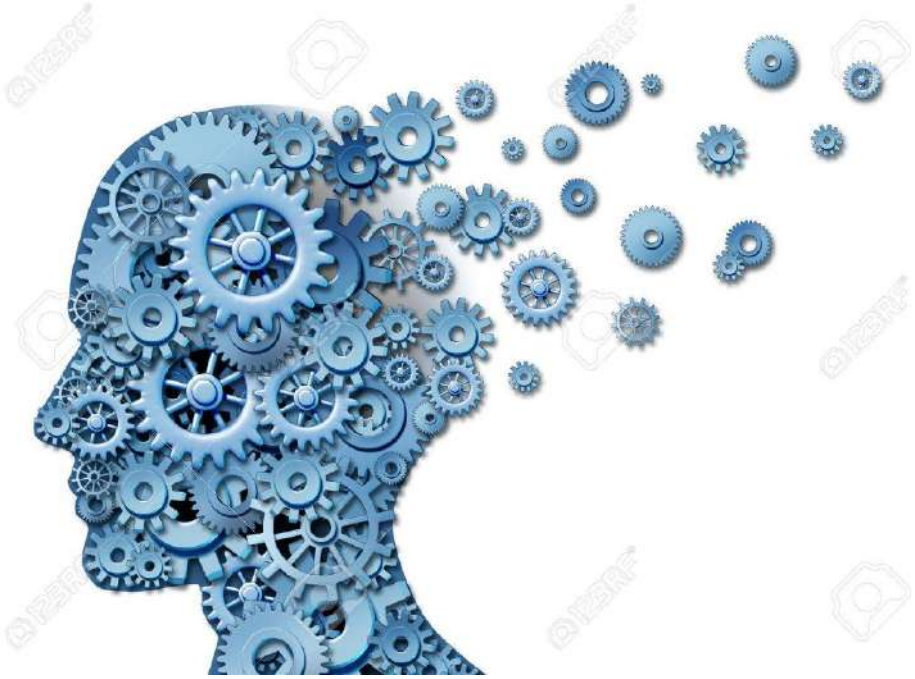


Anciano: *"...70 años de edad puede ser considerado como el límite inferior de la senescencia debido a que la mayoría de los cambios relacionados con la edad ocurren después de esta edad..."*

"Oldest Old": *"Ochenta y cinco años de edad pueden considerarse como una bandera roja que indica un riesgo de fragilidad, ya que el deterioro de audición y visión causan una dependencia funcional en la mayoría de personas más allá de esta edad y la demencia se halla presente en más del 50% de individuos de más de 85 años."*

L. Balducci / European Journal of Cancer (Ed. Española) 2001; 1: 102-115

Fisiología del envejecimiento



PORCENTAJE DE PERDIDA DE FUNCION POR AÑO

- Rendimiento cardiaco → - 0.75
- Flujo cerebral → - 0.85
- Flujo visceral → - 1.1
- Flujo renal → - 1.1
- Flujo coronario → - 0.85

CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL

- Disminución masa magra, masa muscular masa ósea.

- Aumento del tejido adiposo

AGUA CORPORAL

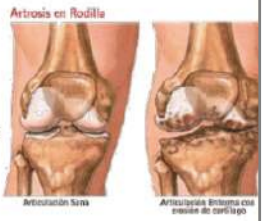
- DISMINUCIÓN DEL AGUA CORPORAL
- Estado de deshidratación latente
  - Disminución de la sensación de la sed
- Aconsejar la ingesta de líquidos

PIEL y ANEXOS

- Pierde la grasa subcutanea y glándulas sudoríparas, perdiendo su elasticidad y produciendo arrugas.
- Hay menos glándulas sudoríparas, lo que contribuye a mayor sensilidad al calor y al frio
- Propensión a formar ulceras de presión
- Uñas mas gruesas

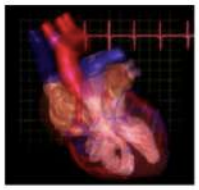
ESQUELETO

- A los 35 años se empieza a perder calcio de los huesos conduce a la osteoporosis y riesgo de fracturas
- La vértebras se aplastan y se pierde talla
- Las articulaciones pierden la elasticidad de su cartílago y aparece la osteoartrosis y la artritis.



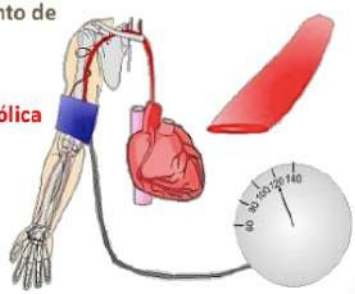
SISTEMA CARDIOVASCULAR CAMBIOS MORFOLOGICOS

- **Pérdida progresiva de células musculares del corazón→ alteraciones del ritmo = arritmias**
- **Menor adaptación a las diferencias de presión arterial = hipotensión ortostática y síncope**



CAMBIOS FUNCIONALES DE LAS ARTERIAS

- Alargamiento y aumento de diámetro
- **Aumento de la PA sistólica**
- **Disminución de la PA diastólica**

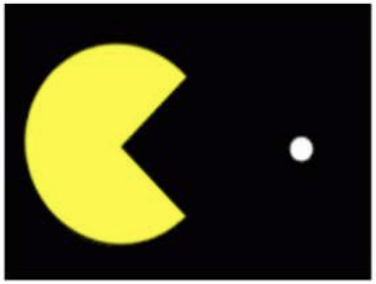


RIÑON

- **Disminución progresiva del número de glomérulos a partir de los 50 años (80 años la masa renal se ha reducido a un 30%).**
- **Disminución de la depuración de la sangre (creatinina)**

SISTEMA INMUNOLÓGICO

- **Disminución progresiva de la inmunidad**



FUNCIONES CEREBRALES

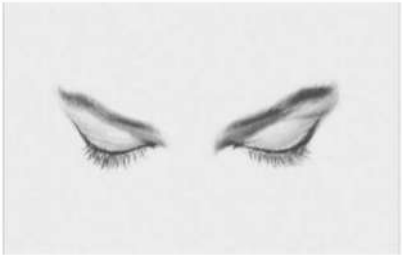
- Disminuye la solución de problemas
- Cambios en el control postural y en la marcha.
- La velocidad psicomotora ↓
- Enlentecimiento del procesamiento de la información sensorial tanto visual como auditiva.

AUDICION

- Hay pérdida de la audición progresiva (tonos altos), presencia de ruidos y voces.

VISION

- **La producción de lágrimas ↓, es común el desplazamiento del punto lagrimal con lagrimeo.**
- **Los cambios en el cristalino y el iris producen la presbicia (alejar las cosas para poder leerlas)**



GUSTO Y OLFATO

- El gusto disminuye principalmente para lo dulce y lo salado, aumenta el umbral gustativo
- Para el ácido, el amargo permanecen igual.
- También en el olfato disminuye la capacidad de distinguir los olores

Cambios con el envejecimiento

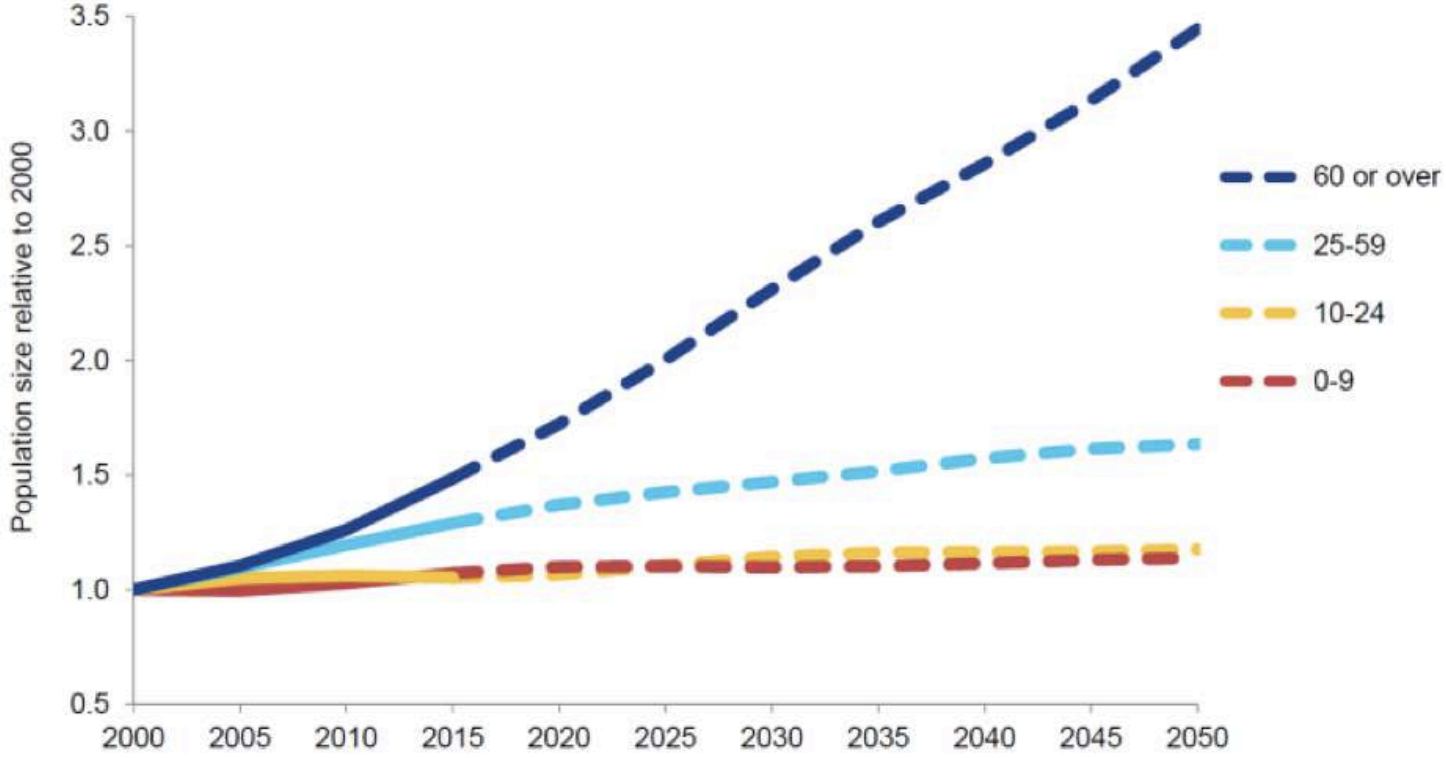
Anciano frágil: Reserva funcional orgánica reducida de forma crítica. Esto hará que, delante de cualquier agresión mínima (clínica o psicosocial) aparezcan complicaciones clínicas y/o síndromes geriátricos.

Fit patient

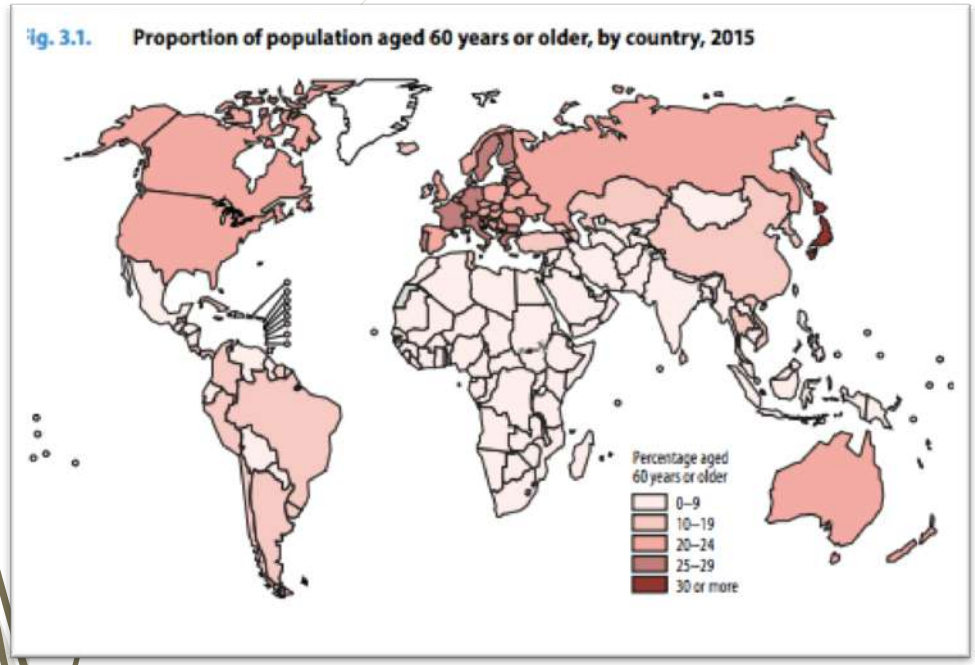
Frail patient

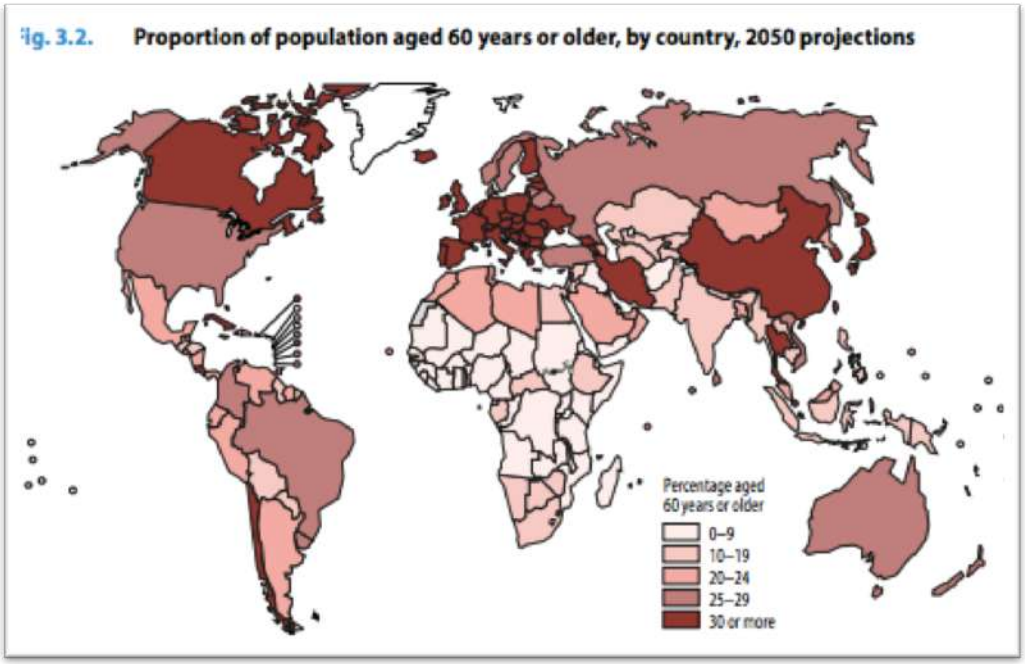
La población mundial envejece

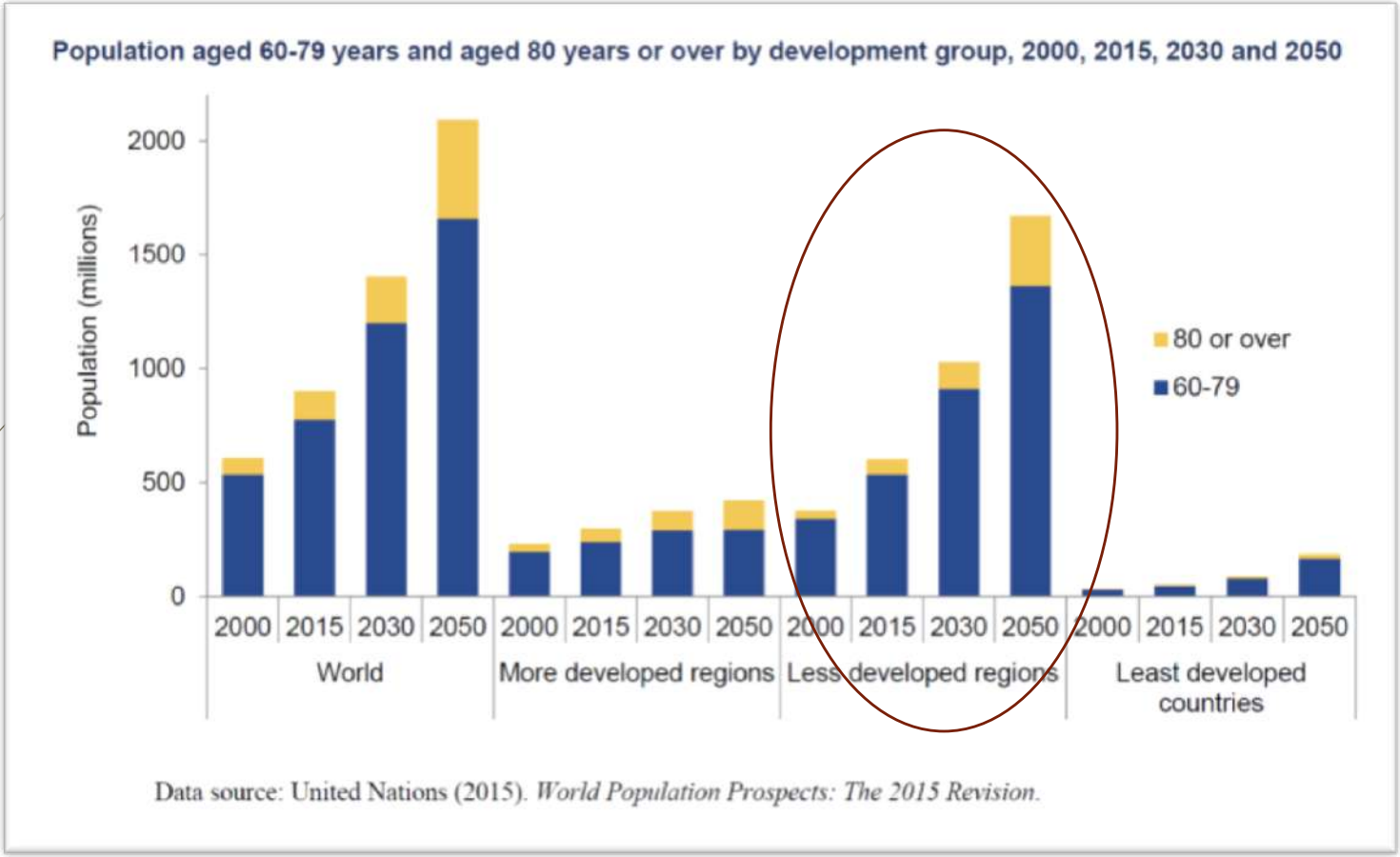
Increase in world population relative to 2000, by broad age group, 2000-2050



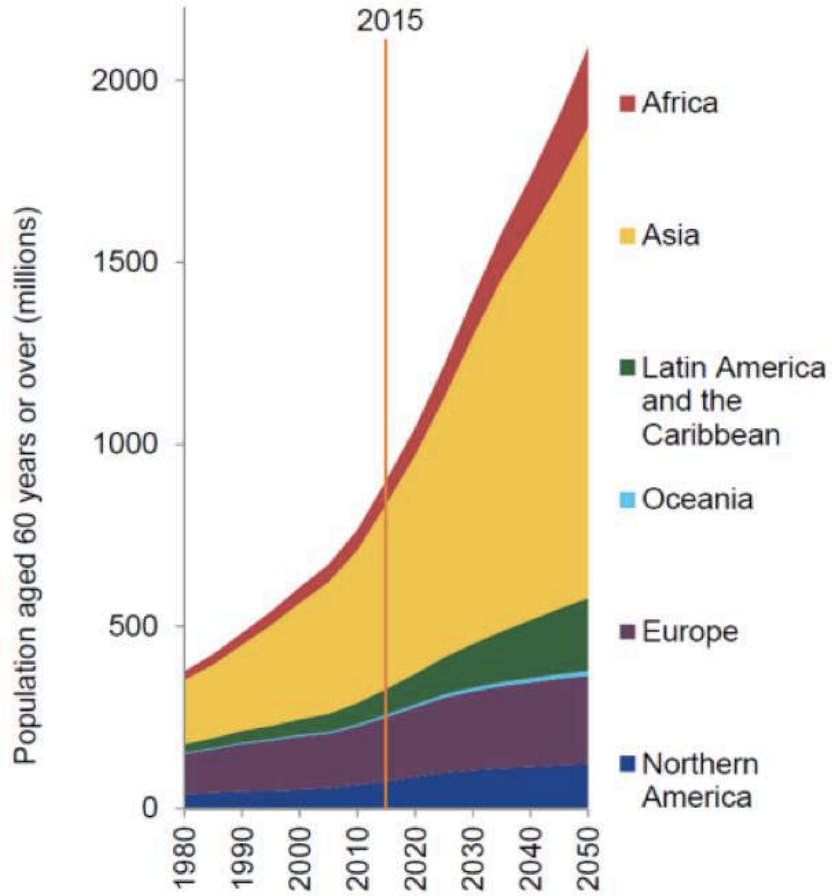
Data source: United Nations (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision*.

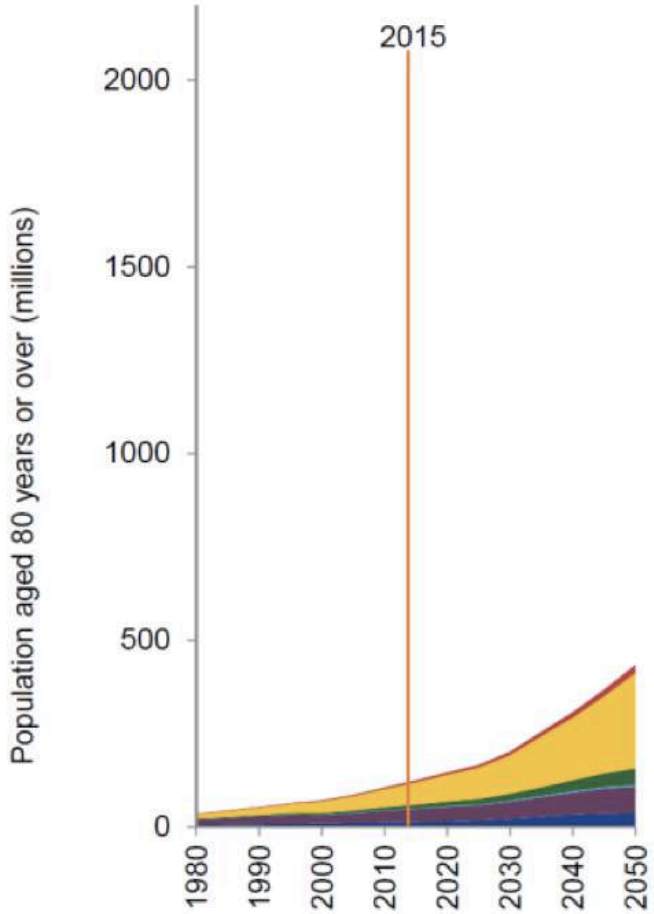

ig. 3.1. Proportion of population aged 60 years or older, by country, 2015
Percentage aged 60 years or older
0–9
10–19
20–24
25–29
30 or more


ig. 3.2. Proportion of population aged 60 years or older, by country, 2050 projections
Percentage aged 60 years or older
0–9
10–19
20–24
25–29
30 or more

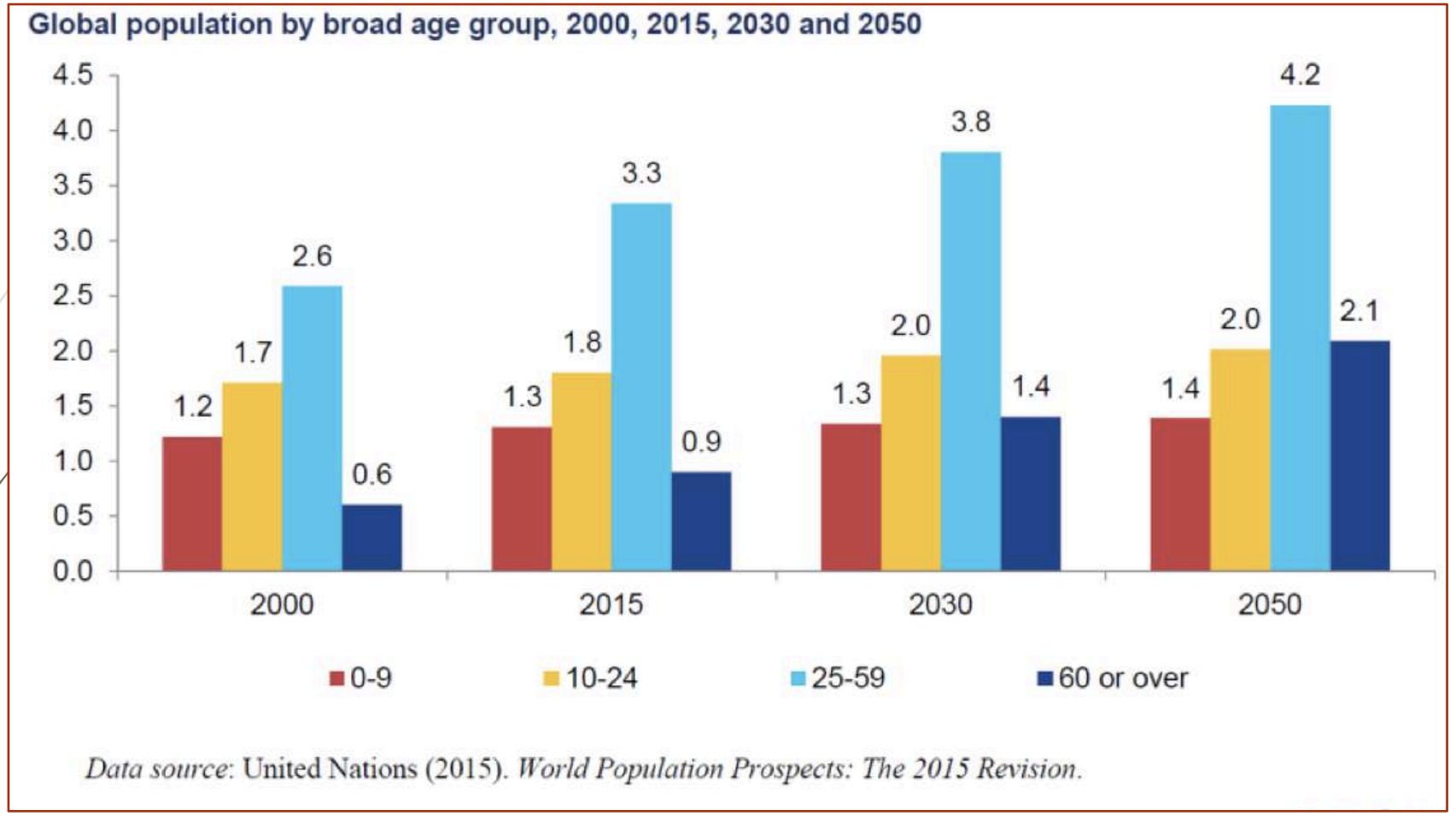

Population aged 60-79 years and aged 80 years or over by development group, 2000, 2015, 2030 and 2050
Population (millions)
2000
1500
1000
500
0
80 or over
60-79
2000 2015 2030 2050 2000 2015 2030 2050 2000 2015 2030 2050 2000 2015 2030 2050
World
More developed regions
Less developed regions
Least developed countries
Data source: United Nations (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision.

Population aged 60 years or over and aged 80 years or over, by region, 1980-2050

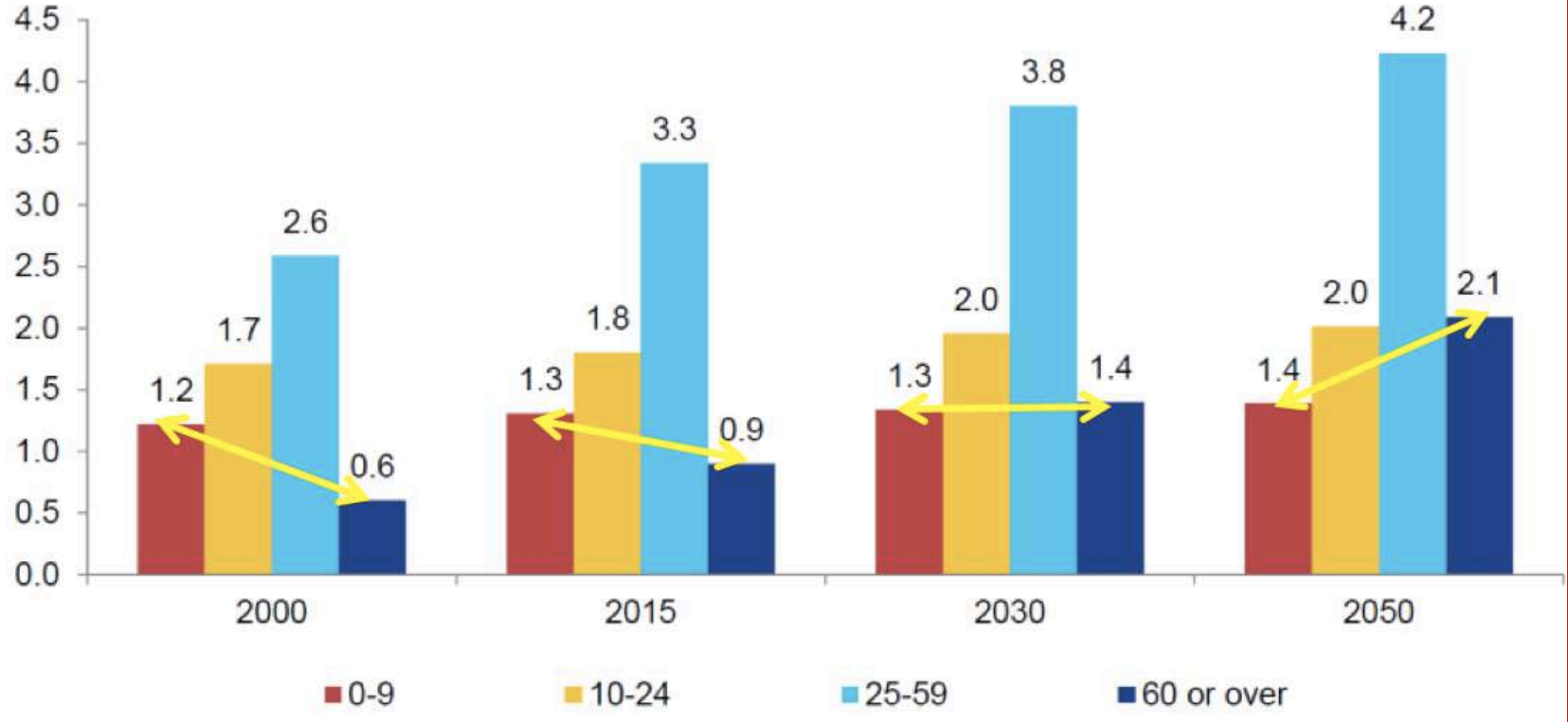




Data source: United Nations (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision.*


Global population by broad age group, 2000, 2015, 2030 and 2050
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
1.2
1.7
2.6
0.6
1.3
1.8
3.3
0.9
1.3
2.0
3.8
1.4
1.4
2.0
4.2
2.1
2000
2015
2030
2050
0-9
10-24
25-59
60 or over
Data source: United Nations (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision.

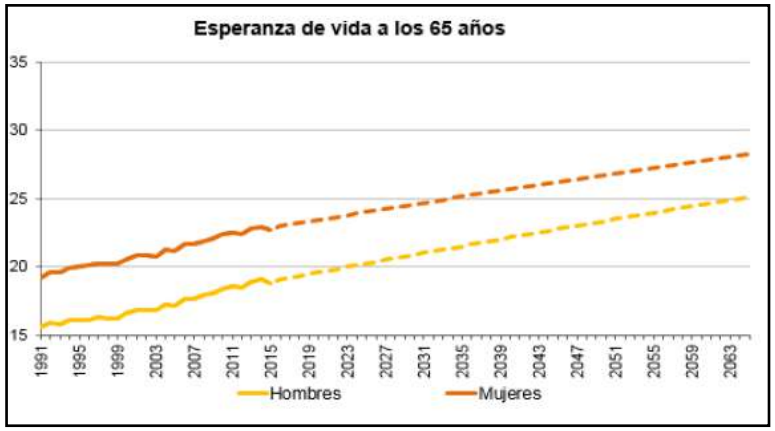
Global population by broad age group, 2000, 2015, 2030 and 2050

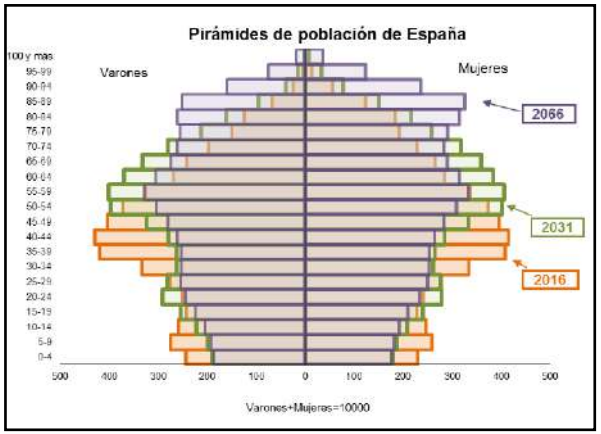


Data source: United Nations (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision*.

¿Porqué es importante mejorar su asistencia?

- La población mundial envejece:
  - Expectativa de vida española: 80.6 años ♂ 86.1 años ♀
  - De los países con mayor proporción de pacientes ≥65 años: 18,5% de la población (el doble en los próximos 30 años)

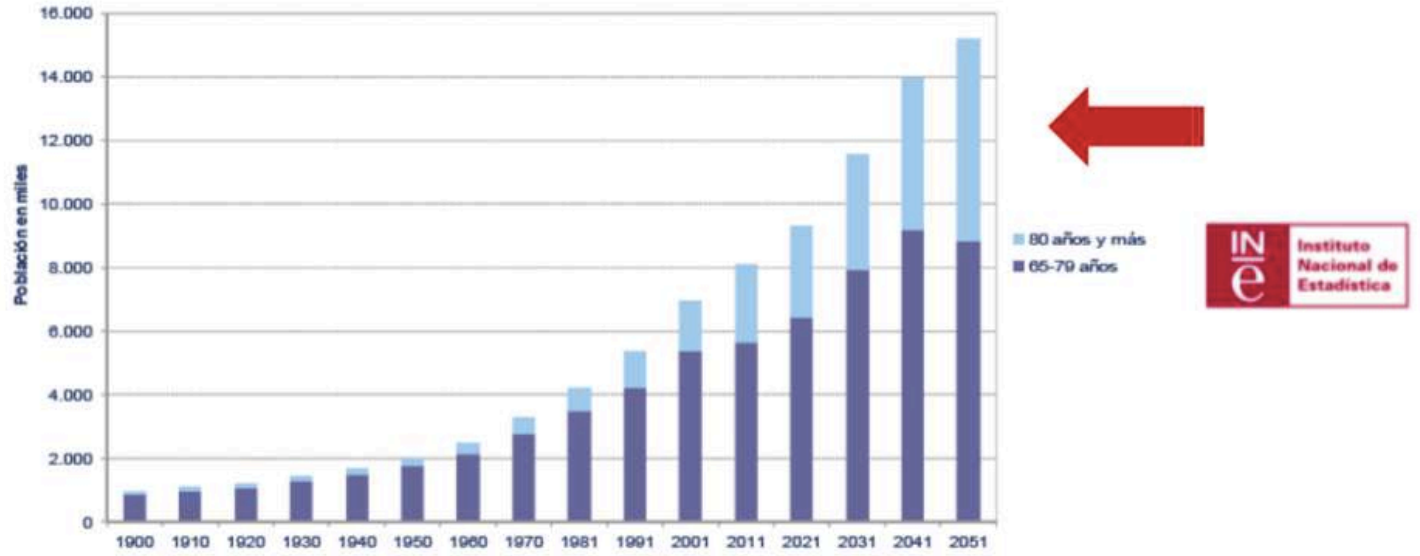




Instituto Nacional de Estadística (España): Proyecciones de Población 2016-2066

Envejecimiento poblacional en España

Gráfico 1.1.- Evolución de la población mayor, 1900-2051



* De 1900 a 2011 los datos son reales; de 2021 a 2051 se trata de proyecciones

Fuente: INE: INEBASE:

1900-2001: Cifras de población. Resúmenes provinciales de población según sexo y edad desde 1900 hasta 2001

2011: Cifras de población. Resultados nacionales, Censos de Población y Viviendas 2011

2012: Avance del Padrón municipal a 1 de enero de 2012. Datos provisionales. (el dato a 1 de enero de 2013 se publicará el 3 de abril de 2013)

2021-2052: Proyecciones de la población a largo plazo. Consulta en abril 2013

Esperanza de vida al nacer en España

Proyección a corto plazo de la esperanza de vida al nacimiento. Brecha de género. España

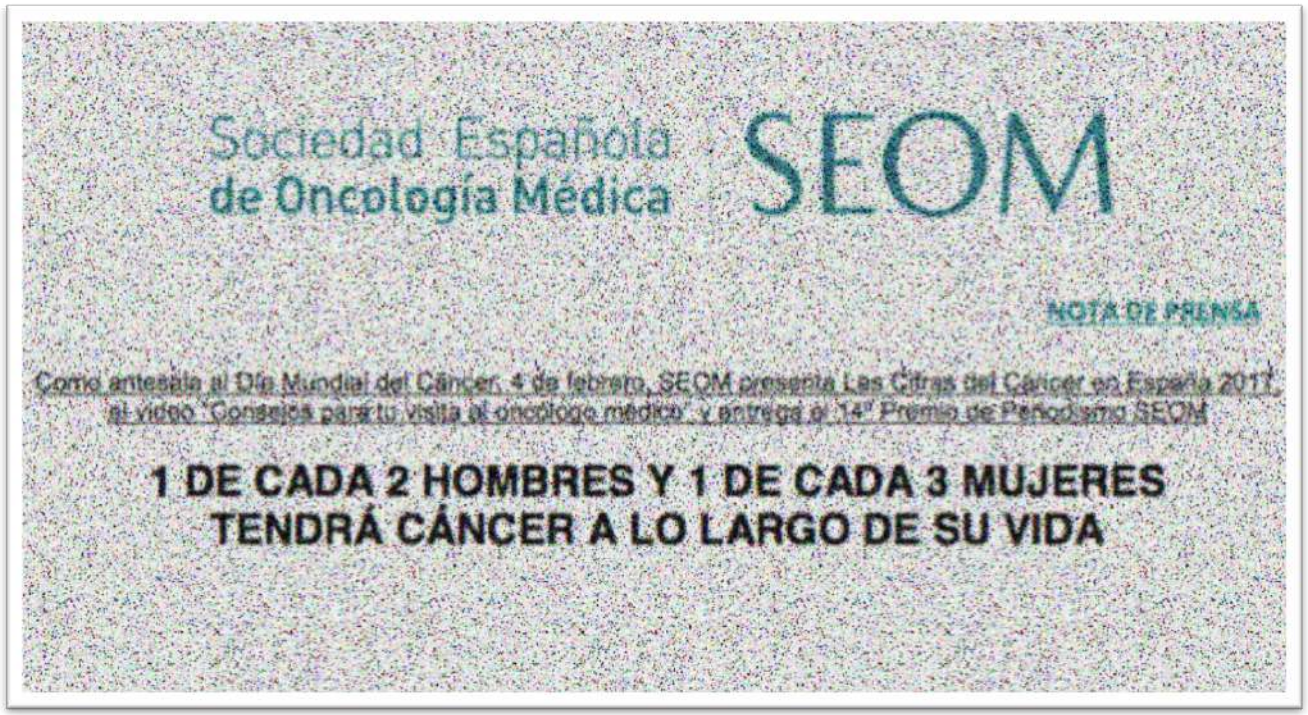
	Hombres	Mujeres	Brecha de género (mujeres-hombres)
2013	79,6	85,3	5,8
2014	79,8	85,5	5,7
2015	80,1	85,7	5,6
2016	80,3	85,9	5,6
2017	80,6	86,1	5,5
2018	80,8	86,3	5,5
2019	81,1	86,5	5,4
2020	81,3	86,7	5,3
2021	81,6	86,9	5,3
2022	81,8	87,0	5,2

Fuente: Proyecciones de población a corto plazo. Parámetros de evolución demográfica. INE

La población mundial envejece

El cáncer aumenta

2012 ····· 2030
CASOS MUNDIALES DE CÁNCER
SE PROYECTAN AUMENTAR EN
50%
DE 14 millones A 21 millones
MUERTES MUNDIALES POR CÁNCER
SE PROYECTAN AUMENTAR EN
60%
DE 8 millones A 13 millones
Fuente: American Cancer Society: Global Cancer Facts & Figures, Second Edition

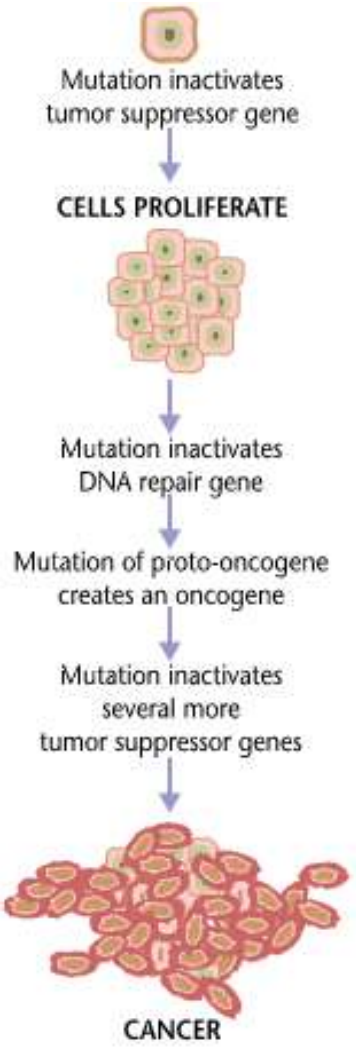

Sociedad Española de Oncología Médica
SEOM
NOTA DE PRENSA
Como antesala al Día Mundial del Cáncer, 4 de febrero, SEOM presenta Las Cifras del Cáncer en España 2017, el video "Consejos para tu visita al oncólogo médico" y entrega el 14º Premio de Periodismo SEOM
1 DE CADA 2 HOMBRES Y 1 DE CADA 3 MUJERES TENDRÁ CÁNCER A LO LARGO DE SU VIDA

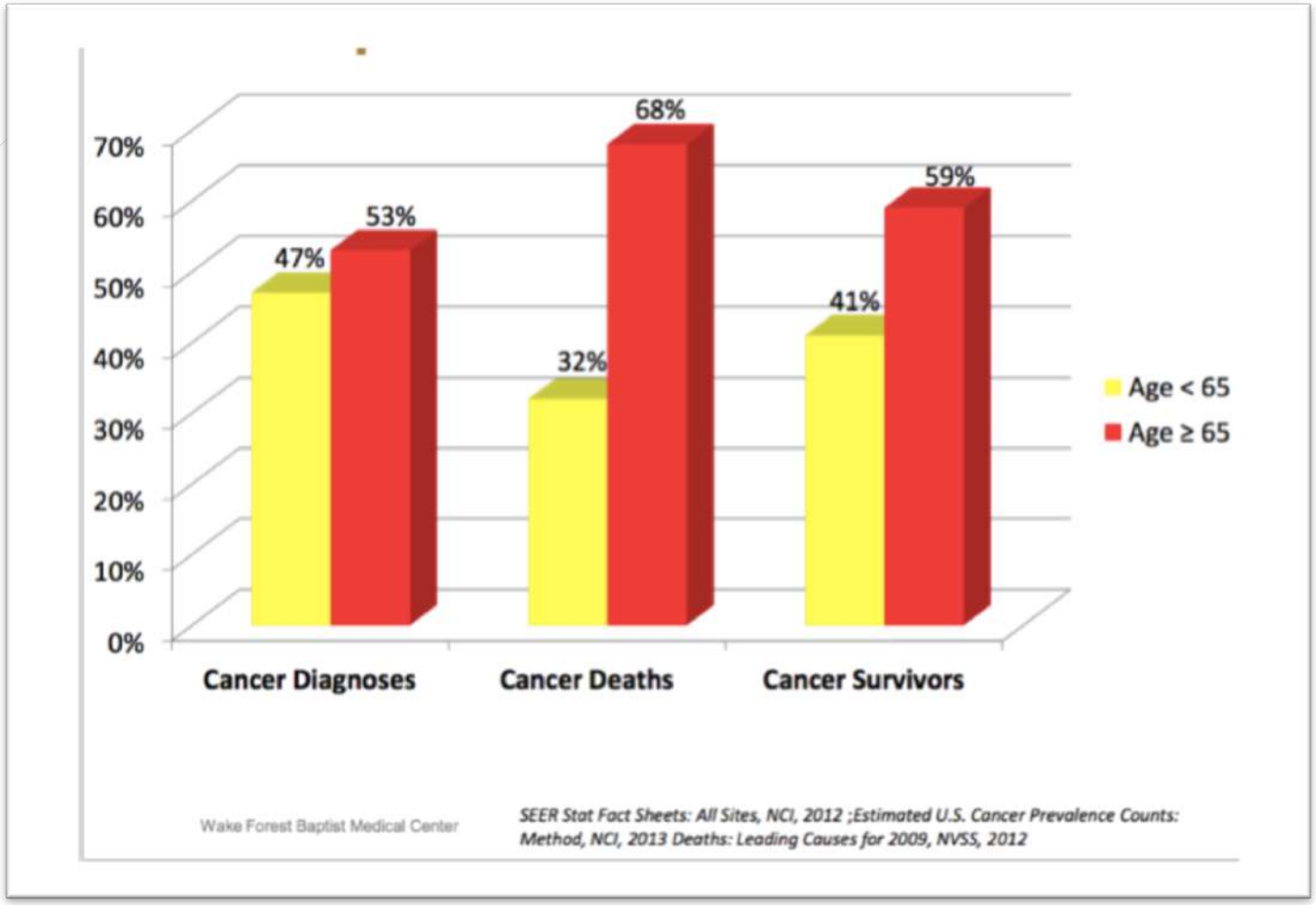
La población mundial envejece

El cáncer aumenta

El cáncer aumenta con la edad

- Se produce por una acumulación sucesiva de mutaciones
- La carcinogénesis es un proceso prolongado que puede durar varios años
- los tejidos más viejos son mas susceptibles que los más jóvenes a los carcinógenos ambientales




70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
47%
53%
32%
68%
41%
59%
Cancer Diagnoses
Cancer Deaths
Cancer Survivors
Age < 65
Age ≥ 65
Wake Forest Baptist Medical Center
SEER Stat Fact Sheets: All Sites, NCI, 2012 ;Estimated U.S. Cancer Prevalence Counts: Method, NCI, 2013 Deaths: Leading Causes for 2009, NVSS, 2012

La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar cáncer:

- El 60% de los cánceres y el 70% de la mortalidad por cáncer ocurren en ≥65 años.
- Aumento de incidencia y mortalidad del 14% en este grupo para 2020.

Spain
All cancers excl. non-melanoma skin cancer

Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male		Female		Both sexes
2012		128550		86984		215534
	ages < 65	46202		39225		85427
	ages >= 65	82348	64%	47759	55%	130107
2020		148998		97715		246713
	ages < 65	54031		43251		97282
	ages >= 65	94967		54464		149431
	Demographic change	20448		10731		31179
	ages < 65	7829		4026		11855
	ages >= 65	12619		6705		19324

GLOBOCAN

Resultado...

Nuestra consulta se geriatriza

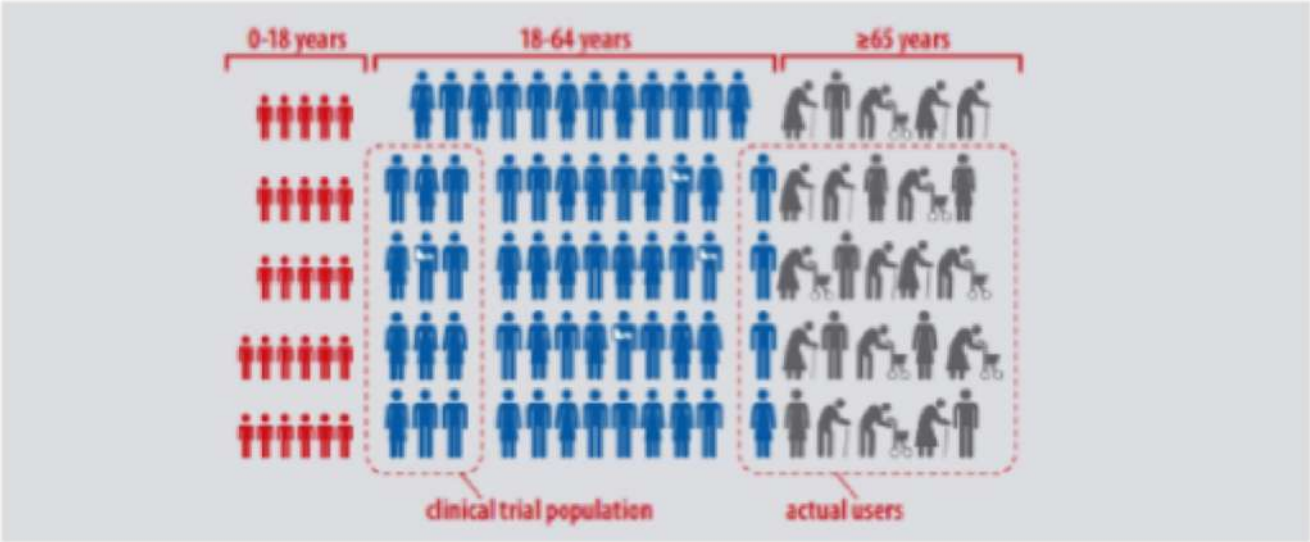
¿Porqué es difícil tratar al paciente anciano con cáncer?

- Múltiples condiciones de salud
  - Riesgos competitivos de mortalidad/morbilidad
  - Comorbilidades con diferentes impactos en la CV
  - Polifarmacia (interacciones, adherencia)
- Evidencia científica limitada
  - Falta de datos en pacientes ancianos
  - Dificultad para reclutar pacientes en EC
  - Dificultad para mostrar beneficios en mortalidad de las intervenciones

La falta de evidencia científica

Trial population vs real-life

FIGURE 2 Actual users compared with the clinical trial population



¿Porqué es difícil tratar al paciente anciano con cáncer?

- Múltiples condiciones de salud
  - Riesgos competitivos de mortalidad/morbilidad
  - Comorbilidades con diferentes impactos en la CV
  - Polifarmacia (interacciones, adherencia)
- Evidencia científica limitada
  - Falta de datos en pacientes ancianos
  - Dificultad para reclutar pacientes en EC
  - Dificultad para mostrar beneficios en mortalidad de las intervenciones
- Presión asistencial
  - Múltiples médicos para un paciente
  - Tiempo disponible limitado

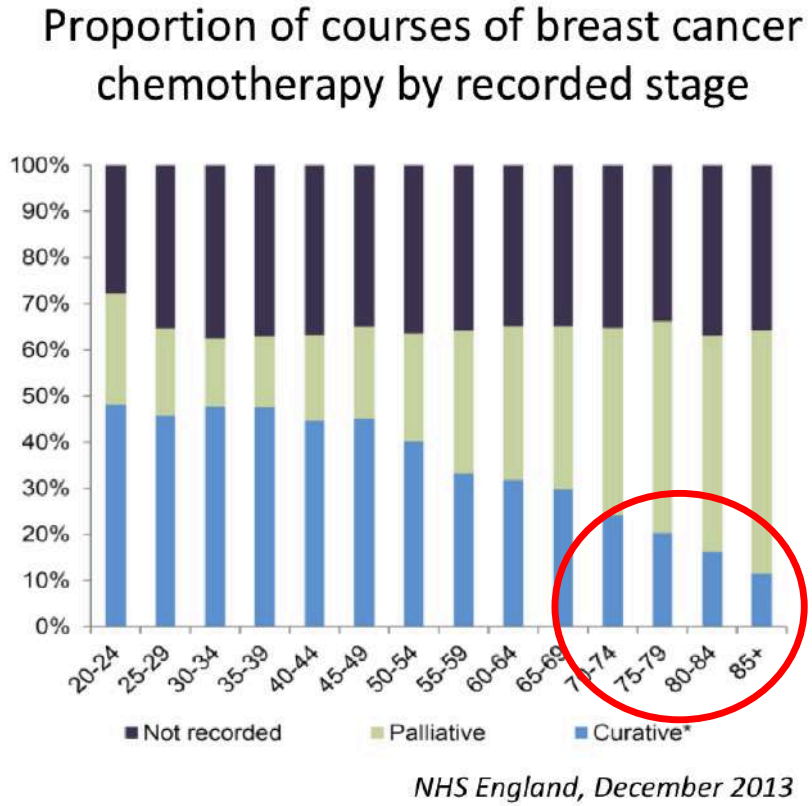
No todos los ancianos envejecen igual…

- El envejecimiento es un proceso muy heterogéneo
- Misma edad cronológica-diferente edad funcional

Riesgos…

infratratamiento

sobretratamiento



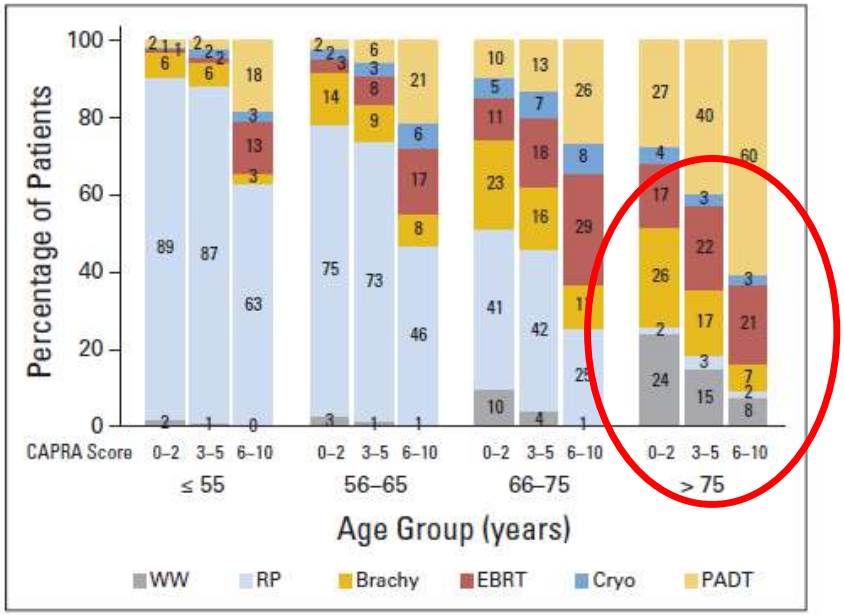
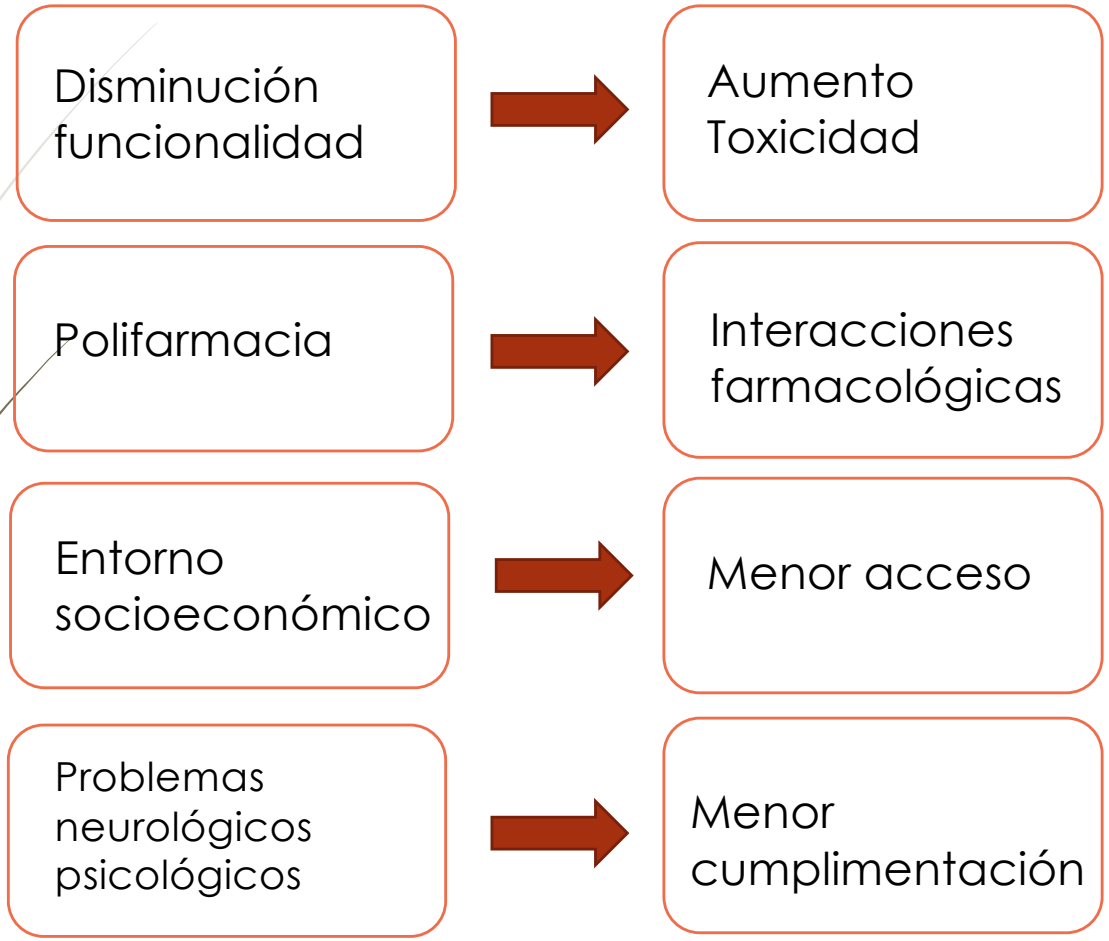


Fig 2. Distribution of treatment modality by Cancer of the Prostate Risk Assessment (CAPRA) risk score and by age cohort. For patients in each age stratum within each risk group (defined by CAPRA scores 0 to 2, 3 to 5, or 6 to 10), distribution among treatments is given. WW, watchful waiting; RP, radical prostatectomy; Brachy, brachytherapy; EBRT, external-beam radiation therapy; Cryo, cryotherapy; PADT, primary androgen deprivation therapy.

El infratratamiento disminuye las posibilidades de curación o mejoría

El sobretratamiento disminuye las posibilidades de curación o mejoría

¿Es diferente el paciente anciano con cáncer?



¿Es diferente el cáncer del paciente anciano?

- Hipótesis de Ershler: los tumores más indolentes prevalecen más en las personas mayores porque los pacientes que desarrollan tumores más agresivos mueren en edad temprana

Recomendaciones de Balducci: tres preguntas clave

1. ¿Va a morir el paciente de cáncer o con cáncer?
2. ¿El cáncer le va a producir a este paciente una morbilidad elevada?
3. ¿El paciente está en condiciones de tolerar el tratamiento?

Oncología geriátrica: desafíos para el nuevo siglo L. Balducci European Journal of Cancer (Ed. Española) 2001; 1: 102-115

¿Cómo personalizar el tratamiento?

Tradicionalmente

- Historia clínica
- Comorbilidad
- Aspecto del paciente

Valoración de situación funcional en Oncología

TABLA 2

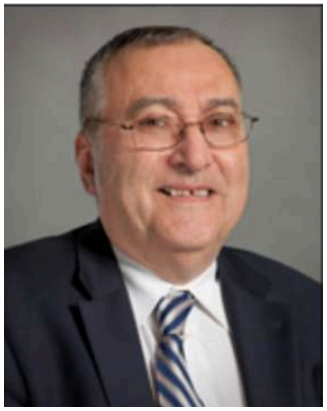
Escala de estado general *(performance status)* del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

ECOG 0	Paciente totalmente asintomático. Trabajo y actividades normales
ECOG 1	Paciente con síntomas. Trabajo y actividades normales
ECOG 2	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para realizar esfuerzos pesados. Encamado menos del 50% del día
ECOG 3	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para el cuidado personal. Encamado más del 50% del día
ECOG 4	Encamado todo el día. Incapaz de realizar actividades de autocuidado
ECOG 5	Paciente moribundo o que morirá en horas

Escala de Karnofsky

Asintomático Sin evidencia de enfermedad	100
Capaz de realizar actividad normal Signos o síntomas menores de enfermedad	90
Actividad normal con esfuerzo Algunos síntomas o signos de enfermedad	80
Incapaz de realizar actividad normal o trabajar Se vale por sí mismo	70
Asistencia ocasional. Se hace cargo de la mayoría de sus necesidades	60
Considerable asistencia; frecuentes cuidados médicos	50
Imposibilitado. Requiere cuidados especiales y asistencia	40
Gravemente imposibilitado La hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente	30
Muy enfermo. Precisa hospitalización Requiere tratamiento de soporte activo	20
Moribundo	10
Éxitus	0

Dra Marjory Warren



Dr. L Balducci

Dra Arti Hurria

Dra M Extermann

VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

- Consiste en la aplicación de escalas geriátricas, que consideran el envejecimiento desde un punto de vista multifactorial

- Incluye **herramientas para definir la edad fisiológica** basándose en la capacidad funcional, comorbilidades, polifarmacia, estado nutricional, función cognitiva, estado psicosocial y síndromes geriátricos.

* Geriatric Assessement Cancer

Valoración geriátrica integral:

- OBJETIVO:

Proporcionar una evaluación integral del estado de salud global del paciente e identificar posibles áreas de vulnerabilidad para desarrollar intervenciones que mejoren los resultados.

DOMINIOS	ESCALAS
Estado funcional	Actividades Básicas de la Vida Diaria (Indice de Barthel / Katz) Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (Indice de Lawton y Brody)
Función física	Escala FRAIL Short Physical Performance Battery (SPPB) Alternativas: Timed Up and Go Test (TUG) o Velocidad de la Marcha
Situación cognitiva y anímica	Estado cognitivo: Pfeiffer o Mini Mental State Examination (MMSE). Valoración del estado emocional: Geriatric Depression Scale (GDS).
Situación y recursos sociales	Escala de Gijón
Estado nutricional	Mini Nutritional Assessment (MNA). Indice de Masa Corporal (IMC), pérdida de peso no intenionada. DETERMINE.
Multimorbilidad	CIRS-G o Charlson Comorbidity Index (CCI) .
Revisión de fármacos	Polifarmacia, criterios STOP-START

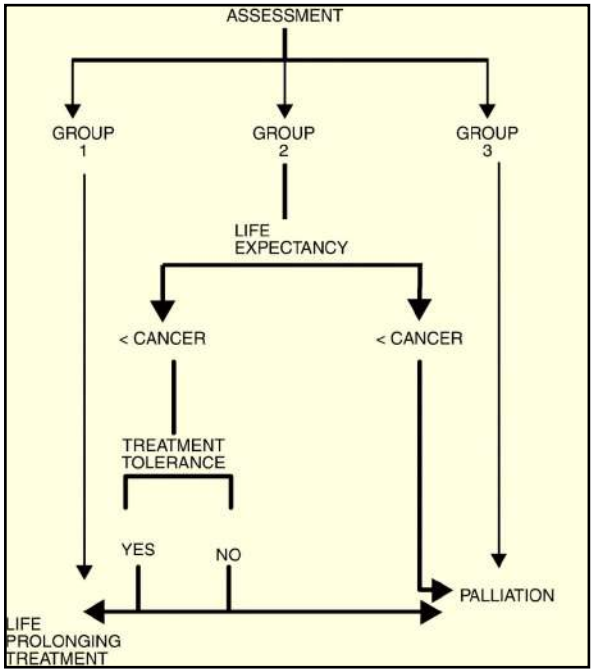
¿Por qué es necesaria la VGI?

Permite clasificar a los pacientes

Paciente No frágil
- *Comorbilidad leve o moderada*
- *Independiente para ABVD y para AIVD*
- *Sin síndromes geriátricos*

Paciente Pre-frágil
- *Comorbilidad moderada*
- *Dependiente para alguna AIVD*
- *Independiente para ABVD*
- *Sin síndromes geriátricos*

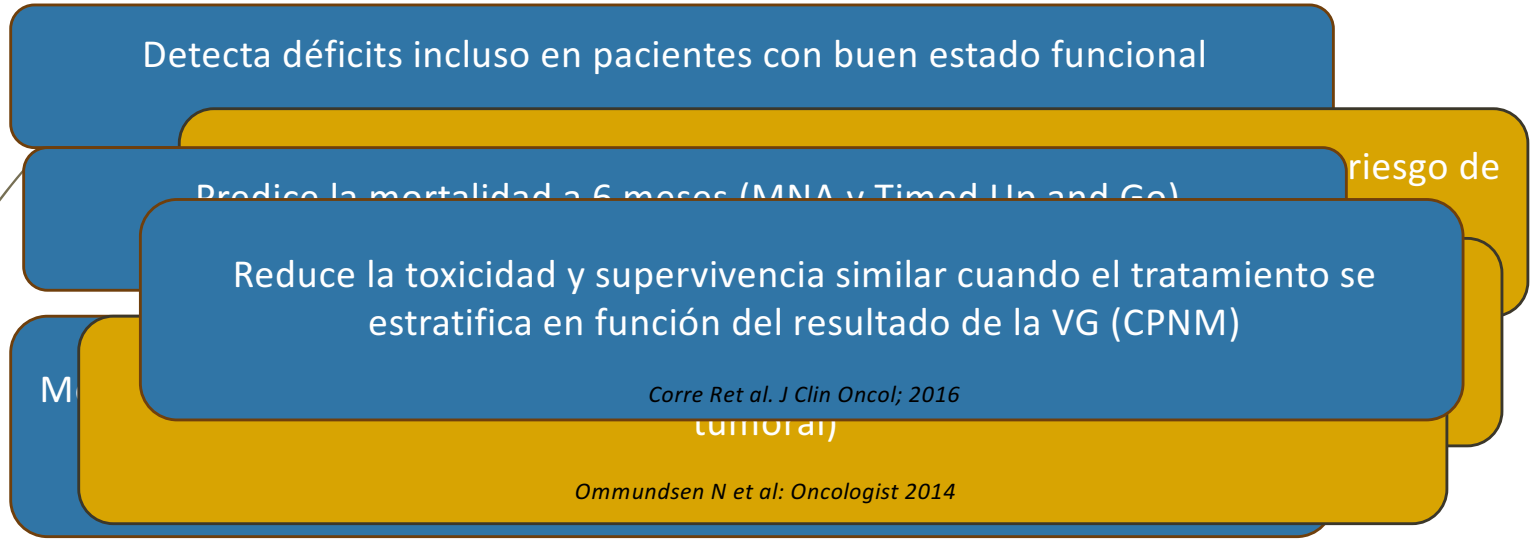
Paciente Frágil
- *Dependiente para AIVD y para ABVD*
- *Algún síndrome geriátrico*



L. Balducci, M. Extermann et al,The Oncologist ;2000

¿Para qué es útil la VGI?

Resultados en oncología



Herramientas derivadas de la VGI:

- Escalas de predicción de toxicidad:
  - *CARG (Hurria A et al. J Clin Oncol 2011)*
  - *CRASH (Extermann M, et al.Cancer 2011)*

Hurria et al, JCO 2011

Escalas de producción de toxicidad:

CARG

- Edad ≥ 72 años
- Cáncer GU/GI
- Dosis estándar
- Poliquimioterapia
- Hemoglobina (H: <11, M: <10)
- Depuración creatinine (Jelliffe-ideal <34)
- Caída(s) in los últimos 6 meses
- Déficit auditivo
- Limitación para caminar una cuadra (MOS)
- Limitación para tomar medicamentos (AIVD)
- Disminución de actividad social (MOS)

→ Edad

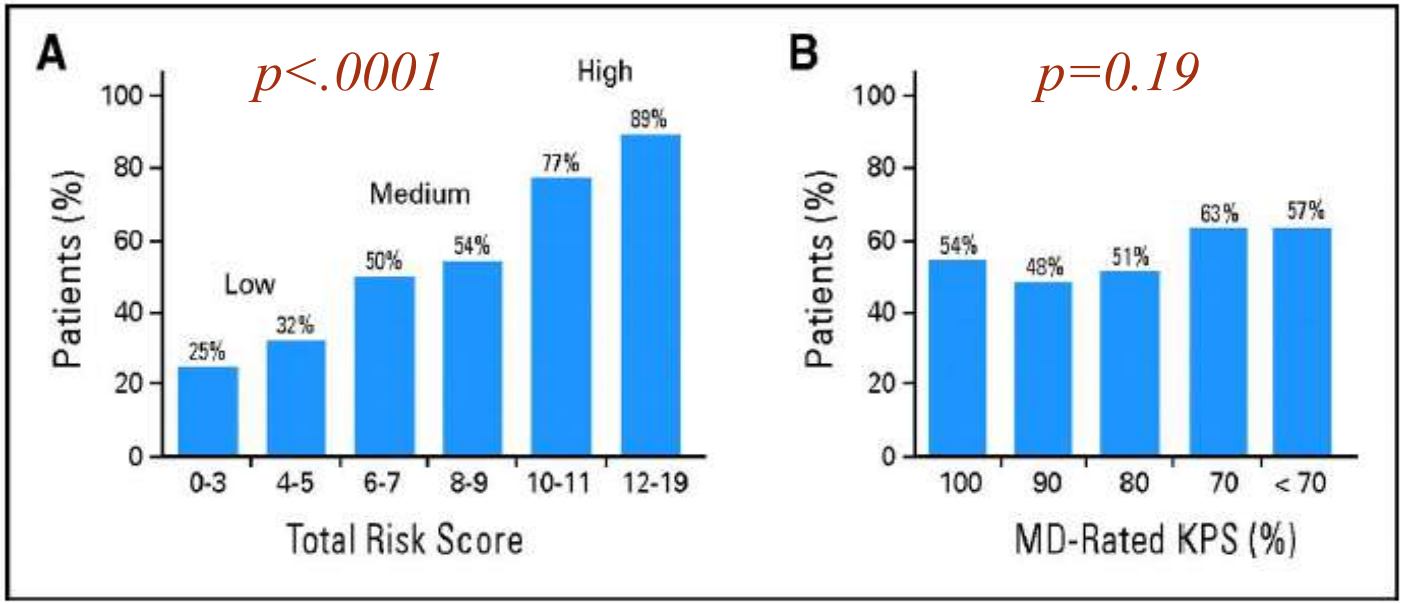
→ Tumor/ Tratamiento

→ Labs

→ Variables Geriátricas

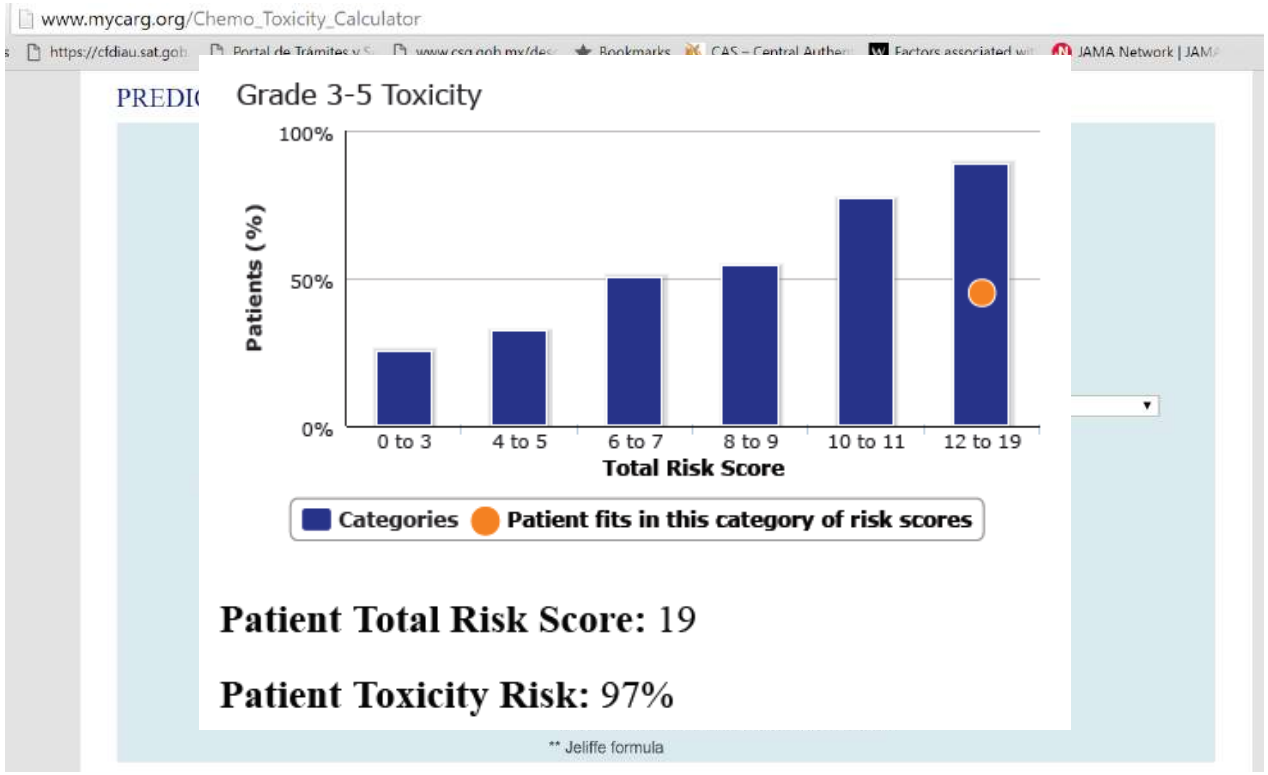
Hurria et al, JCO 2011

CARG:



Hurria et al, JCO 2011

CARG:



Hurria et al, JCO 2011

Herramientas derivadas de la VGI:

Predicción de la expectativa de vida

ePrognosis | Estimating Prognosis for Elders

(14-15 preguntas)

- Edad
- Sexo
- IMC
- Comorbilidad
- Funcionalidad

Índice combinado de LEE SCHONBERG:

- Mayores de 50 años (EEUU)
- Mortalidad de todas las causas a 4, 5, 10 y 14 años

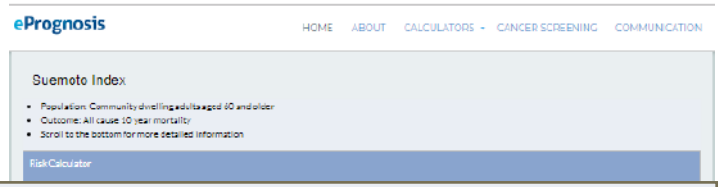
Índice de SUEMOTO:

- Mayores de 60 años (Reino Unido, Méjico, Brasil, Europa)
- Mortalidad a 10 años

Hurria et al, JCO 2011

Predicción de la expectativa de vida

ePrognosis



Mortality Risk for Lee Index

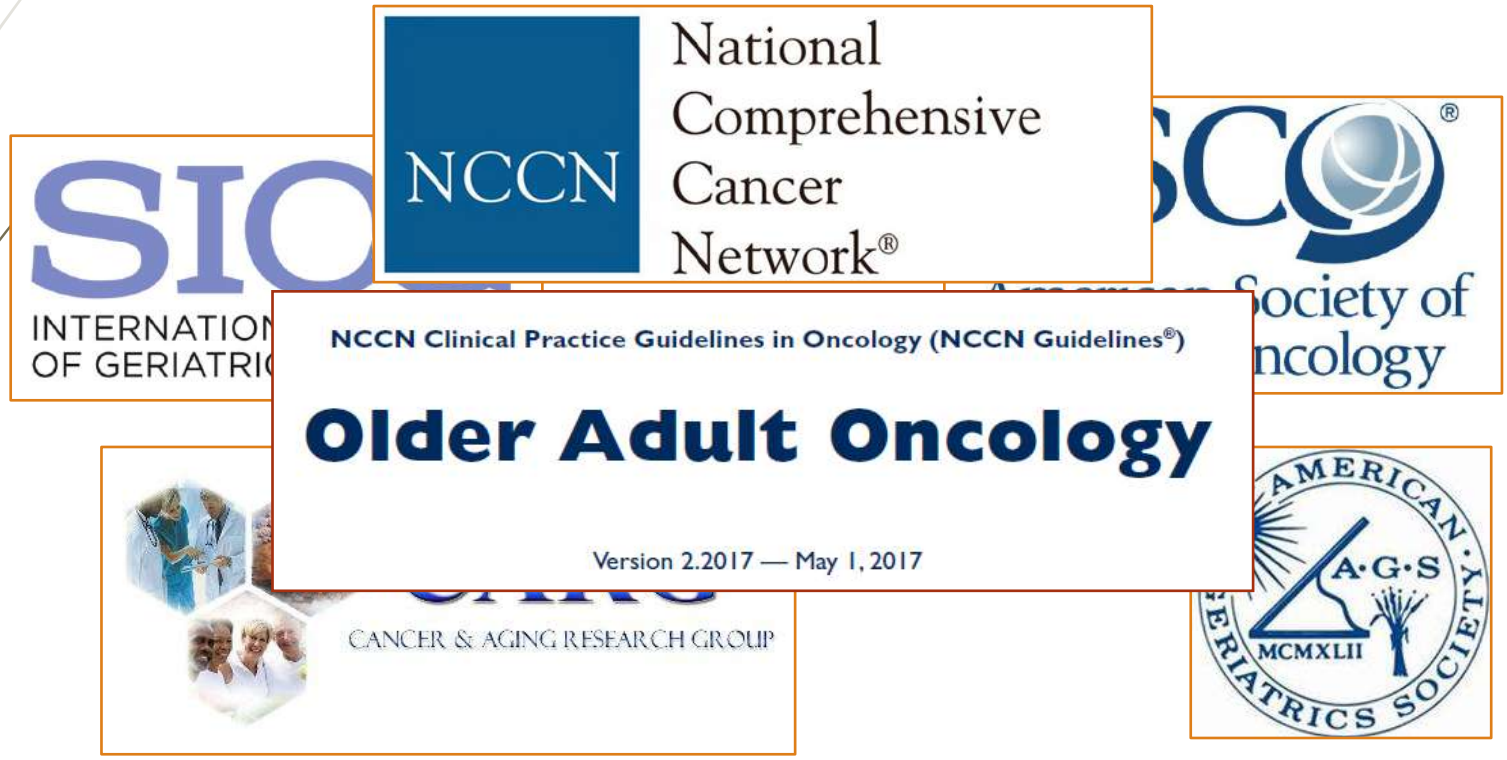
Points	Risk of FIVE YEAR mortality	Risk of TEN YEAR mortality	Median Life Expectancy (years)
0 - 1	1 - 2%	2 - 5%	33.1 - 35.4
2 - 3	2 - 4%	7 - 10%	23.7 - 30.1
4 - 5	6 - 8%	15 - 23%	17.7 - 21.1
6 - 7	9 - 15%	34 - 43%	12.6 - 14.3
8 - 9	20%	52 - 58%	8.9 - 10
10 - 11	28 - 45%	52 - 82%	5.0 - 7.2
12 - 13	44 - 59%	83 - 91	3.8 - 5.1
≥14	63%	93%	2.9

En resumen, la VGI:

- Ayuda a distinguir la edad funcional de la cronológica
- Descubre problemas no detectados en la consulta habitual
- Predice el riesgo de efectos adversos del tratamiento
- Permite dilucidar riesgos competitivos y expectativa de vida
- Lleva a intervenciones guiadas por los resultados de la valoración

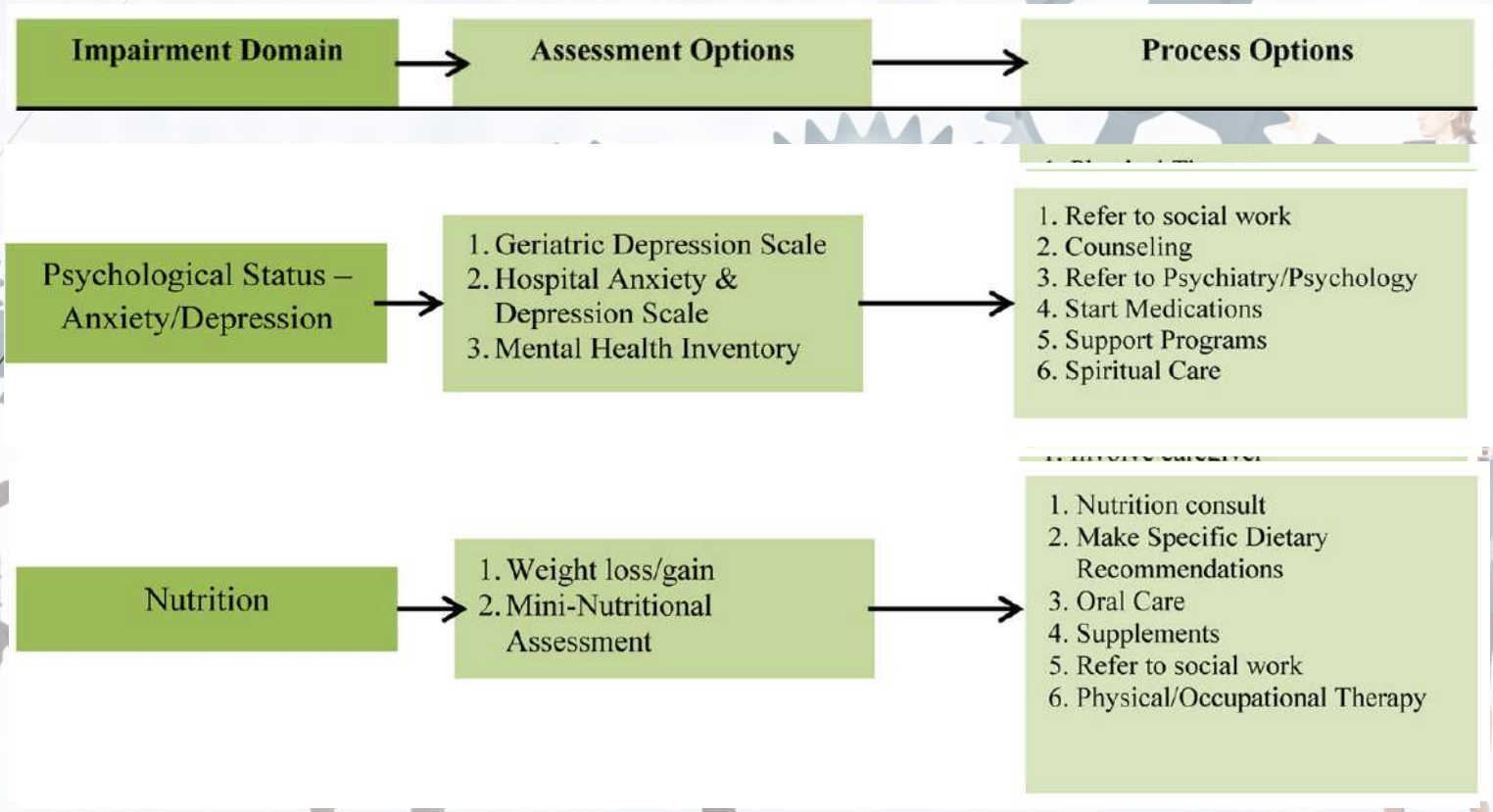
Valoración geriátrica integral:

- Recomendación



Intervención

Valoración geriátrica integral: intervención



Mohile SG et al, J Natl Compr Canc Netw 2015

Valoración geriátrica integral:

Limitaciones

- ¿ Quién puede hacerla?
  - Siempre que exista un protocolo no hay diferencias entre que las evaluaciones sean realizadas por un geriatra u otro profesional sanitario entrenado (enfermería).

- ¿Cuánto tiempo me va a quitar?
  - Tiempo total: 22 a 27 minutos,
    - De15 a 23 paciente/cuidador
    - De 5 a 6 por el profesional.

- ¿Quién realiza la intervención?
  - Requiere la colaboración de un equipo multidisciplinar

Hamaker ME, et al: Acta Oncol;2014
Hurria A et al: Cancer, 2005

SCREENING

The G8 Screening Questionnaire

- **8 questions**
- **Nurse administered**
- **Takes 5-10 min to perform**
  - Appetite, weight loss, BMI
  - Mobility
  - Mood and cognition
  - Number of medications
  - Patient-related health
  - Age categories
- **Abnormal if score ≤14**
  - Preliminary analysis
  - Sensitivity: 89.6%, Specificity: 60.4%

	Items	Possible answers (score)
A	Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, or chewing or swallowing difficulties?	0: severe decrease in food intake
		1: moderate decrease in food intake
		2: no decrease in food intake
B	Weight loss during the last 3 months	0: weight loss > 3 kg
		1: does not know
		2: weight loss between 1 and 3 kg
		3: no weight loss
C	Mobility	0: bed or chair bound
		1: able to get out of bed/chair but does not go out
		2: goes out
E	Neuropsychological problems	0: severe dementia or depression
		1: mild dementia or depression
		2: no psychological problems
F	Body mass index (BMI weight in kg)/(height in m^2)	0: BMI < 18.5
		1: BMI = 18.5 to BMI < 21
		2: BMI = 21 to BMI < 23
		3: BMI = 23 and > 23
H	Takes more than 3 prescription drugs per day	0: yes
		1: no
P	In comparison with other people of the same age, how do they consider their health status?	0: not as good
		0.5: does not know
		1: as good
		2: better
	Age	0: > 85 yr
		1: 80-85 yr
		2: < 85 yr
	Total Score	**0-17**

Fig. 1: The G8 Screening Questionnaire. BMI = body mass index. Courtesy of Marie E. Wood, MD. Adapted from Soubeyran P, et al.[7]

Valoración geriátrica integral: Escalas de screening

VULNERABLE ELDERLS SURVEY 13

- ✓ Riesgo de deterioro funcional o muerte a 2 años

≥ 3 ptos (VES 13)

- Edad
- Salud autopercibida
- ABVD/AIVD
- Limitaciones físicas

Min et al *JAGS 2006*

G8

- ✓ Pacientes oncológicos
- ✓ Alta sensibilidad

≤ 14 ptos (G8)

- Pérdida de peso
- Movilidad
- Neuropsicológico
- IMC
- Medicamentos
- Auto informe del estado de salud
- Edad

Bellera Ann Oncol 2012

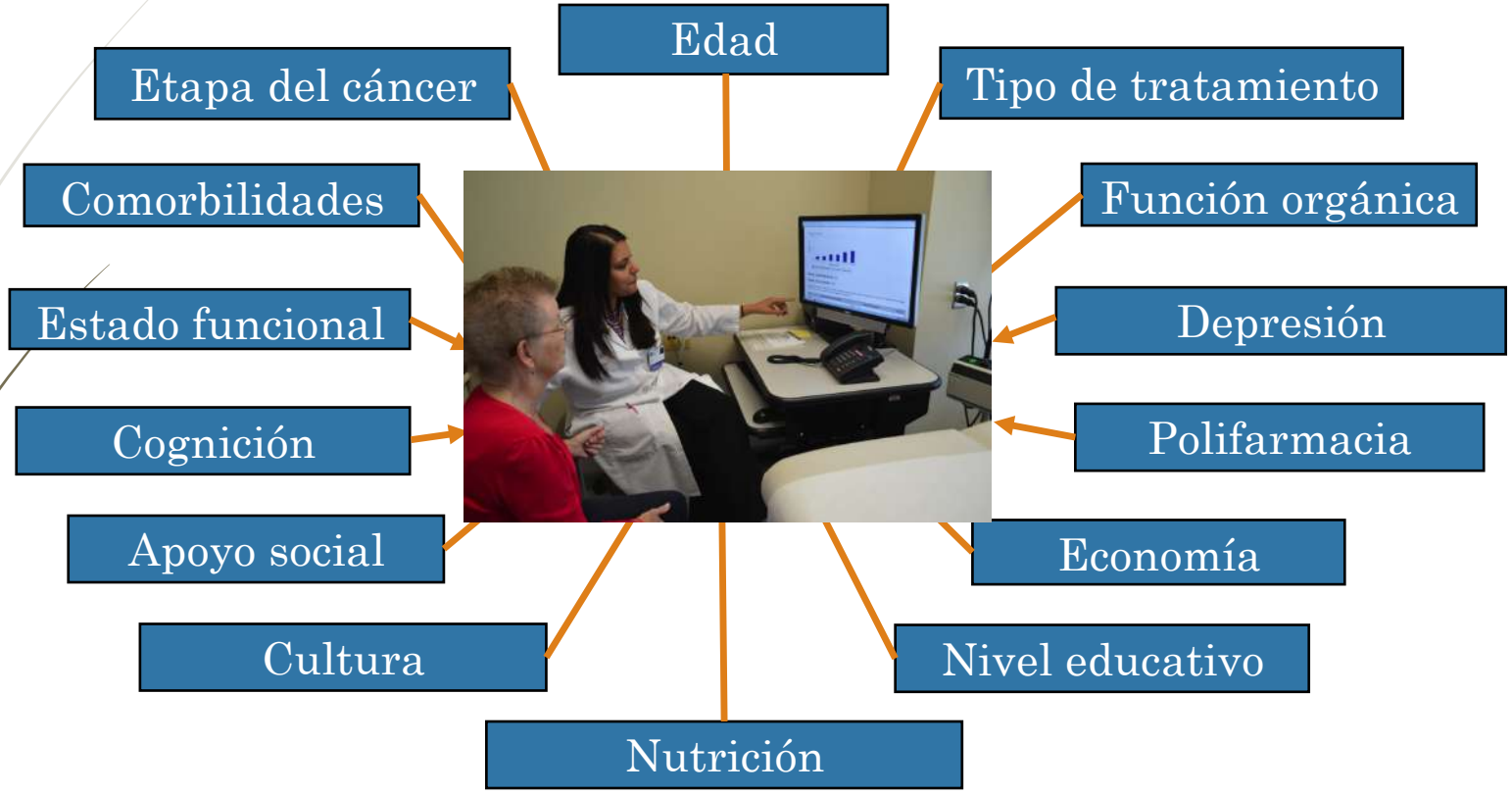
VGI

Medicina personalizada

Futuro…

- Universalizar el empleo de la VGI
  - Recursos
  - Encontrar maneras de hacerlo más fácil y rápido
- Evaluar el impacto de la intervención
- Biomarcadores de fragilidad
- Ensayos específicos en la población anciana con objetivos adecuados

Medicina personalizada…



MUCHAS GRACIAS

CONCLUSIONES

- La edad NO es por sí sola un factor predictivo en exclusiva de muerte por cáncer
- El paciente mayor es heterogéneo
- El envejecimiento influye en la tolerancia al tto oncoespecífico
- Es necesario investigar para obtener evidencia científica específica.
- Adaptar los modelos asistenciales

CONCLUSIONES

- La VGI permite:
  - Identificar déficits
  - Clasificar a los mayores
  - Identificar vulnerabilidad
  - Predecir toxicidad al tto oncoespecífico
  - Predecir mortalidad

Son necesarios:

- ➢ Ensayos clínicos de terapia guiada por VGI vs no guiada
- ➢ Ensayos clínicos de ttos diseñados para pacientes vulnerables
- ➢ Estudios de intervención para mejorar la tolerancia al tto.