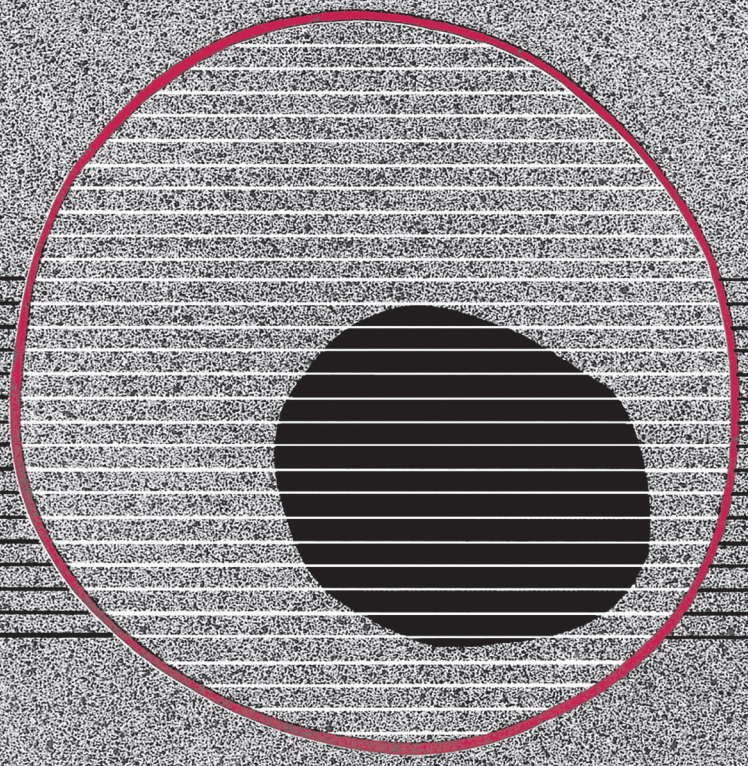
revisiones en
CANCER

ONCOLOGÍA GERIÁTRICA II

VOL. 28, NÚM. 2, 2014



ARAN

Ya están disponibles nuestros libros en formato electrónico

www.grupoaran.com

revisiones en

CANCER

Director:
Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (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 2014. 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

http://www.grupoaran.com

ARÁN

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- ☐ MIR y Estudiantes*: ..... **50** €
- ☐ Médicos Especialistas: ..... **76** €
- ☐ Organismos y Empresas: ..... **121** €
- ☐ Extranjeros (zona Euro): ..... **296** €
- ☐ Resto de países: ..... **402** €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2014

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

ARÁN ediciones s.l.

Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid -Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en
CANCER

SUMARIO

VOL. 28 **NÚM. 2**

Cáncer de mama en la mujer anciana
B. Bermejo, M. Huerta, I. González, A. Lluch 45

Cáncer ginecológico en la anciana
C.A. Ramírez, A. Manzano 53

Cáncer de pulmón en el paciente geriátrico
A. Navarro Mendivil y E. Felip Font 60

Cáncer de próstata en el anciano
M.A. Climent, M.J. Juan, M. Chilet 69

Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano
B. García Paredes, J. Sastre Valera 75

Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente anciano
P. García Alfonso, A. Calvo Ferrándiz, M. Blanco Codesido 86

revisiones en
CANCER

SUMMARY

VOL. 28 **No. 2**

Breast cancer in elderly women
B. Bermejo, M. Huerta, I. González, A. Lluch 45

Gynecological cancer in the elderly
C.A. Ramírez, A. Manzano 53

Lung cancer in the elderly patient
A. Navarro Mendivil, E. Felip Font 60

Prostate cancer in the elderly
M.A. Climent, M.J. Juan, M. Chilet 69

Systemic treatment of colon cancer in the elderly
B. García Paredes, J. Sastre Valera 75

Non-colorrectal gastrointestinal cancer in elderly patients
P. García Alfonso, A. Calvo Ferrándiz, M. Blanco Codesido 86

0213-8573/14/28.2/45
Revisiones en Cancer
Copyright © 2014 Aran Ediciones, s. l.
Rev. Cancer (Madrid)
Vol. 28. N.º 2, pp. 45-52, 2014

Cáncer de mama en la mujer anciana

B. BERMEJO, M. HUERTA, I. GONZÁLEZ, A. LLUCH

Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor con mayor incidencia y mortalidad en mujeres, siendo la edad uno de los factores de riesgo para su desarrollo. Aunque con el envejecimiento de la población el número de pacientes va en aumento, la mayoría de estudios y avances en el tratamiento se producen en mujeres jóvenes. La edad cronológica se convierte en muchos casos en el determinante principal a la hora de plantear el manejo de las pacientes, lo que conlleva tratamientos inferiores al estándar con peores resultados. Teniendo en cuenta que la mayor esperanza de vida poblacional puede ir ligada a una buena funcionalidad, deberemos individualizar las decisiones adaptando la terapéutica con el fin de prolongar supervivencia manteniendo calidad de vida.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Ancianas. Tratamiento. Hormonoterapia. Quimioterapia. Radioterapia.

ABSTRACT

Breast cancer is the tumor with the highest incidence and mortality in women and age is one of the risk factors for its development. Although the number of patients is increasing because the population is aging, most studies and advances in treatment occur in young women. Chronological age often becomes the main feature when considering the management of patients, leading to lower standard treatments with worse outcomes. Given that increased life expectancy can be linked to a good functionality, we should individualize our therapeutic decisions in order to prolong survival while we keep up their quality of life.

KEY WORDS: *Breast cancer. Elderly. Treatment. Endocrine therapy. Chemotherapy. Radiotherapy.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tumor que en las mujeres de nuestro país tiene una mayor incidencia, prevalencia a 5 años y mortalidad (1). Según los datos de The National Cancer Institute´s Survillance Epidemiology and End Results (SEER), casi la mitad de los casos se diagnostican en mujeres de más de 65 años: 19,7 % de los 65 a los 74 años, 15,5 % entre 75 y 84 años y 5,65 % a partir de esta edad. Aunque ha habido una mejora de supervivencia a 5 años de este tipo de tumor, el descenso en la mortalidad es en mayor grado en las mujeres jóvenes (3,3 % anual) que en las ancianas (disminución de 2 % anual) (2) (Fig. 1). Considerando que el envejecimiento de la población es una constante en los países desarrollados, el cáncer de mama en edades avanzadas puede representar un problema de salud de primer orden.

Pese a los datos que nos señalan la importancia del cáncer de mama en mujeres ancianas, la mayor parte de los avances y mejoras en esta patología se están desarrollando en jóvenes, dejando fuera de los estudios a este grupo de edad por diversas circunstancias (3). Esto hace que las evidencias que sustentan los tratamientos recomendados en las guías sean menores en pacientes añosas todo ello unido a miedos y preferencias de las pacientes, familiares y de los propios facultativos, conlleva a un infratratamiento en la mayoría de los casos (4). Para el manejo óptimo en estas mujeres habrá que considerar una serie de factores que representan mucho más que la edad biológica: comorbilidades, esperanza de

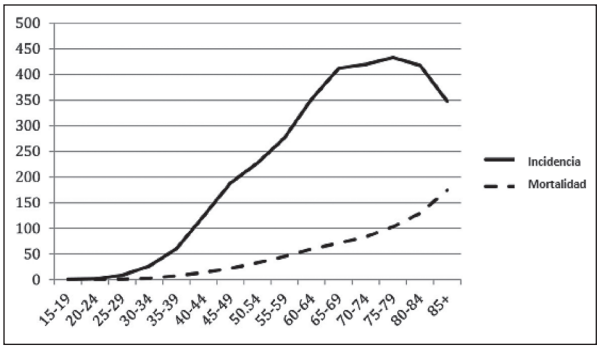


Fig. 1. Tasa de incidencia y mortalidad del cáncer de mama por 100.000 habitantes en EE. UU. de 2005-2009.

vida, riesgo derivado de la biología del tumor a tratar, beneficio esperado del tratamiento, tolerancia al mismo y potenciales barreras para llevarlo a cabo (5).

PARTICULARIDADES EN ESTE GRUPO DE EDAD

Según los estudios que han analizado la biología tumoral en diferentes grupos de pacientes, parece que hay una diferencia entre las características de los tumores de pacientes jóvenes y de edad avanzada (6). Sobre todo en el grupo de mujeres menores de 35 años, el porcentaje de pacientes con expresión de receptores hormonales es mucho menor (60 %), con menos variación en mujeres post-menopáusicas, llegando a alcanzar el 85 % en el grupo de 80-84 años (7). Por el contrario, la sobreexpresión de HER-2 es más común en menores de 40 años (20 %), descendiendo hasta el 10 % en pacientes de más de 70 años (8). No se han encontrado diferencias en la expresión de factores de angiogénesis e invasividad (9). Parece que el hecho de que encontremos en ancianas estadios tumorales más avanzados (mayor tamaño y afectación ganglionar) no es consecuencia de mayor agresividad tumoral, sino más bien de retrasos en el diagnóstico (10).

Además de las diferencias del tumor en sí, a la hora de plantear el manejo de las mujeres ancianas hay que considerar las características propias de cada paciente. Aunque se ha fijado la edad de 65 años como el punto de corte para considerar edad avanzada y en general este grupo se puede considerar frágil, se debe individualizar cada caso. Más que atender a la edad cronológica, debemos tener en cuenta la comorbilidad. En los ancianos se suman con frecuencia factores que hacen más difícil la aplicación del tratamiento y limitan, ya de por sí, la supervivencia: insuficiencia renal, malnutrición, polifarmacia o cierto grado de deterioro cognitivo. Es precisa una visión global del paciente ya que está descrito que, a medida que aumentan las comorbilidades, aumenta el riesgo de muerte por otras causas, llegando a multiplicarse por 20 las posibilidades de morir por otra causa diferente al cáncer de mama en mujeres con 3 o más patologías asociadas graves (11,12). Con el fin de evaluar correctamente a un paciente de edad avanzada, identificar aquellos frágiles, y adecuar el tratamiento, se recomienda la utilización de "the Comprehensive Geriatric Assessment" (CGA) (5,13). Con esta herramienta o su formato abreviado (aCGA) (14) podemos identificar y manejar aspectos que resulten en una mejora en la tolerancia y cumplimiento del plan terapéutico, calidad de vida y, por tanto, en la supervivencia (13,14).

SCREENING

La mamografía se ha aceptado en Europa y Estados Unidos como método de diagnóstico precoz del cáncer de mama en mujeres de 50 a 70 años (15,16). A partir de esta edad la utilidad de esta técnica es controvertida, con estudios que no muestran beneficio en supervivencia en mujeres de 70 a 74 años (17) y otros en los que incluso encuentran utilidad a los 80 años (18,19). Al igual que a la hora de plantear el plan terapéutico, no se debe considerar aisladamente la edad, sino que sería recomendable aconsejar mantener la vigilancia en mujeres con esperanza de vida estimada de más de 4 años y con un estado general que permita el tratamiento (16).

TRATAMIENTO LOCAL

CIRUGÍA

La curación del cáncer de mama en estadios localizados pasa por la excisión tumoral con márgenes libres, con actuación sobre axila y tratamiento adyuvante si precisa. Varios estudios han evidenciado que la mortalidad perioperatoria en las mujeres ancianas es aceptable (0-3 %) y que su aumento está más relacionado con las comorbilidades que con la edad en sí misma (20,21). A pesar de esto, en este grupo de pacientes se realiza con menos frecuencia el manejo local ideal reflejado en las guías: cirugía conservadora (CC) con biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), seguida de radioterapia local y linfadenectomía axilar (LA) en los casos en los que esté indicada (22). La elección entre cirugía conservadora y mastectomía debe guiarse por los principios generales (mastectomía en los casos en que por tamaño mamario, extensión o localización no permitan un buen resultado estético; o tras recaídas locales), recomendándose el tratamiento radical en mujeres que quieran evitar radioterapia complementaria (23).

MANEJO DE LA AXILA

Si todavía existen dudas en torno al papel, importancia y necesidad de realización de linfadenectomía en mujeres

jóvenes menos clara está la situación en ancianas, en las que la morbilidad secundaria puede ser muy importante (24). Hasta el momento, el tratamiento indicado en los casos de afectación clínica de la axila ha sido la LA. Cuando no hay sospecha de que las adenopatías regionales estén afectadas el manejo es más controvertido.

En principio las recomendaciones para realización de BSGC serían las mismas que en mujeres jóvenes (5,25). En varios estudios se concluye que en pacientes ancianas no hay impacto en la supervivencia global (SG) con la realización de LA, sobre todo en tumores con receptores hormonales positivos que vayan a recibir tratamiento hormonal adyuvante (Tabla I) (26-28). Con estos datos en este grupo de mujeres se puede obviar la valoración de la axila en tumores < 2 centímetros sin afectación clínica axilar, con expresión de receptores de estrógenos, que vayan a recibir hormonoterapia complementaria (27).

También se ha llevado a cabo un estudio en pacientes con afectación axilar probada mediante BSGC, buscando demostrar la no inferioridad de la abstención terapéutica frente a completar tratamiento con LA (29). Pese a que el estudio se cerró prematuramente por la baja tasa de muerte y las críticas derivadas de que la población del estudio era muy seleccionada y de muy bajo riesgo, los datos entre ambos grupos eran similares entre BSGC aislada y LA: tasa de recurrencia axilar de 0,9 % frente 0,5 %, sin diferencias en recaída a distancia (83,9 % y 82,2 %) o en SG (92,5 % y 91,8 %, respectivamente). Dado que el valor terapéutico de la LA es actualmente controvertido y que se considera más bien un método de estadiaje para recomendar o no la administración de quimioterapia adyuvante, podría obviarse en mujeres ancianas que no vayan a ser candidatas a este tratamiento (23). También está en investigación el uso de radioterapia como sustitución a la LA en el estudio AMAROS. Hasta obtener datos definitivos derivados de estas actuaciones, en caso de objetivar afectación ganglionar macroscópica con BSGC, se debe realizar un vaciamiento axilar como tratamiento estándar (5).

RADIOTERAPIA

El beneficio de la radioterapia para disminuir la tasa de recaída local tras cirugía conservadora ha sido demostrado independientemente de la edad de la paciente (30), y en un reciente meta-análisis donde se concluye que hay un beneficio en SG (31). Dado que en las pacientes ancianas se espera una supervivencia más limitada, se estima una menor posibilidad de recaída local, con lo que se han buscado formas de disminuir la radiación como el hipofraccionamiento o la irradiación parcial de la mama (5). La primera de estas técnicas sí parece demostrar eficacia en el grupo de pacientes de mayor edad (32), pero no hay seguridad suficiente para recomendar la irradiación parcial como estándar. En un estudio se propuso la posibilidad de evitar la radioterapia tras CC en tumores de bajo riesgo (< 2 centímetros, con márgenes libres y expresión de receptores hormonales) en pacientes mayores de 70 años que vayan a recibir hormonoterapia adyuvante (33). Tras la presentación de los resultados del estudio PRIME II en el pasado San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS) (34), parece haber más evidencia para apoyar esta actitud en algunos casos.

No hay estudios randomizados que valoren la radioterapia tras mastectomía en los que estén representadas mujeres de más de 70 años, aunque se recomienda –en base a los resultados de análisis retrospectivos (35)– en tumores mayores o iguales a 5 centímetros y/o 4 o más ganglios infiltrados. En los casos en los que hay afectación de 1 a 3 ganglios axilares la cuestión es menos clara (5,23,25). Una vez más, dado que tampoco se considera que derive de la radioterapia una morbilidad mayor en pacientes ancianas, habrá que plantear este tipo de

TABLA I

ESTUDIOS SOBRE ACTUACIÓN SOBRE AXILA EN PACIENTES ANCIANAS SIN AFECTACIÓN AXILAR CLÍNICA

Estudio	*Edad*	*Tratamiento*	*Recurrencia axilar*	*Superv. global*
Martelli (26) (Retrospectivo)	≥ 70 años	CC + tamoxifeno CC + LA + tamoxifeno	5,8 % 0 % (IA 15 años)	14 % 13,6 % (IA 15 años)
Rudenstam (27) (Randomizado)	≥ 60 años	Cirugía + tamoxifeno Cirugía + LA + tamoxifeno	3 % 1 %	75 % 73 % (a 6 años)
Hughes (28) (Randomizado)	≥ 70 años	BSGC ± LA + tamoxifeno BSGC ± LA + tamoxifeno + RT	2 (115 con LA) 0 (117 con LA)	86 % 85 % (a 5 años)

CC: cirugía conservadora; LA: linfadenectomía axilar; IA: incidencia acumulada; BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela; RT: radioterapia.

tratamiento de forma individualizada y consensuada con cada paciente.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

HORMONOTERAPIA

Neoadyuvancia y tratamiento definitivo

En pacientes con tumores con alta expresión de receptores hormonales se han llevado a cabo estudios con hormonoterapia previa a cirugía con buenos resultados, sobre todo con el uso de inhibidores de aromatasa (IA) (36).

Con el fin de evitar la morbi-mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico, se ha extendido en las pacientes ancianas con peor estado general el uso de tamoxifeno o IA como terapia definitiva que evite la cirugía. En los diferentes estudios y revisiones con tamoxifeno parece haber acuerdo en que esta opción no disminuye la SG, aunque sí hay un peor control local de la enfermedad con mayor tasa de progresión loco-regional (37-40). Otros más actuales, que añaden hormonoterapia a la rama de cirugía, obtienen resultados similares (41,42) (Tabla II).

Aunque no hay estudios específicos con IA de "tratamiento hormonal definitivo" con resultados concluyentes, su superioridad en estudios de adyuvancia de los IA frente a tamoxifeno en pacientes menopáusicas hace que sea el fármaco de elección en esta situación.

Con estas estrategias se estima un buen control local alrededor de unos 2-3 años y, ya que las complicaciones de la cirugía podrían ser mayores en caso de intervenciones de rescate, actualmente se limita su recomendación a mujeres con tumores hormonosensibles con una edad o comorbilidad que limite la esperanza de vida estimada a un máximo de 2-3 años, que rechacen cirugía y/o con alto riesgo quirúrgico (5,25).

Adyuvancia

Los estudios que han probado el beneficio de la hormonoterapia tras cirugía no han encontrado diferencias en la eficacia entre los diferentes grupos de edad, por lo que la decisión en la elección del tratamiento depende del estado general de la paciente, balance riesgo-beneficio y el perfil de efectos secundarios derivados de estos fármacos (23). En situaciones en las que se estime claro predominio de los riesgos, un estudio danés identifica un subgrupo de pacientes en los que se podría obviar tratamiento hormonal: tumores menores de 1 centímetro, grado histológico I y sin afectación ganglionar (43).

El meta-análisis de la EBTCTCG, que evidencia el beneficio de 5 años de tamoxifeno adyuvante (disminución del 39 % de riesgo de recaída y del 31 % del de muerte) se ha reanalizado en el grupo de pacientes ancianas, manteniendo la superioridad frente a la observación (44). Los IA han demostrado superioridad frente a tamoxifeno en varios estudios fase III en los que han participado pacientes de edad avanzada en diferentes proporciones. En el estudio BIG-98 se incluyeron un 6 % de pacientes con edad igual o superior a 75 años, en las que los resultados de efectividad son superponibles a los de mujeres jóvenes, aunque con unas toxicidades muy superiores (45). Sin embargo, en el otro estudio con letrozol adyuvante (MA.17) no se observan diferencias en función de la edad en eficacia ni en seguridad (46). En el estudio con Arimidex® (ATAC) el porcentaje de pacientes mayores de 70 años era considerable (27 %),

TABLA II

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE TRATAMIENTO CON TAMOXIFENO EVITANDO CIRUGÍA

Estudio	*Características*	*Tratamiento*	*Recaída local*	*Superv. global*
Fentiman (37)	n = 164 Seguimiento: 120 meses	Tamoxifeno Cirugía	57 % 9 %	39 % 27 %*
Robertson (38)	n = 135 Seguimiento: 24 meses	Tamoxifeno Cirugía	44 % 24,6 %	85 % 74,6 %*
Gazet (39)	n = 200 Seguimiento: 72 meses	Tamoxifeno Cirugía	56 % 44 %*	67 % 72 %*
Van Dalsen (40)	n = 171 Seguimiento: 41 meses	Tamoxifeno Cirugía	27 % 6 %	68 % 72 %*
Mustacchi (41)	n = 474 Seguimiento: 80 meses	Tamoxifeno Cirugía+ Tamoxifeno	47,2 % 11 %	38,7 % 45,6 %*
Fennessy (42)	n = 455 Seguimiento: 151 meses	Tamoxifeno Cirugía + Tamoxifeno	50 % 16 %	28,8 % 37,7 %

*Sin significación estadística; n = número de pacientes.

encontrando en esta franja de edad tumores con características clínicas de mayor riesgo (47).

Uno de los efectos secundarios más temidos de los IA es la osteoporosis, debido a las fracturas secundarias que conllevan alta morbilidad. Esto podría contrarrestarse o atenuarse mediante la administración de bifosfonatos, calcio y vitamina D. En caso de insuficiencia renal puede utilizarse denosumab en lugar de bifosfonatos (5).

Enfermedad metastásica

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de tumores que aparecen en ancianas expresan receptores hormonales, por lo que la hormonoterapia va a ser el tratamiento de elección en estadios avanzados en los que no hay un compromiso vital derivado de la enfermedad, ya que el objetivo principal va a ser el control de la enfermedad con adecuada calidad de vida (5,23,25).

El tratamiento hormonal que ha demostrado una mayor eficacia en mujeres post-menopáusicas en términos de tiempo a la progresión en primera línea han sido los IA (48,49). No hay evidencia de que el efecto de las terapias hormonales varíe en relación con la edad, manteniéndose el beneficio de letrozol en el análisis en grupo de más de 70 años (50). En los casos de progresión de enfermedad a IA o pacientes que recaen al poco tiempo de finalizar la adyuvancia con estos, el Fulvestrant® 500 mg intramuscular cada 28 días se ha convertido en el siguiente tratamiento hormonal de elección (51). Ante la ineficacia de estos fármacos o en caso de efectos secundarios que limiten su administración, otras opciones terapéuticas siguen siendo el tamoxifeno, cambio de IA o acetato de megestrol en casos en los que se espere beneficio de hormonoterapia o intolerancia a quimioterapia (52).

QUIMIOTERAPIA

Adyuvancia

Una vez más las recomendaciones de tratamiento adyuvante en las guías clínicas no vienen determinadas por la edad, sino por la biología y estadiaje de la enfermedad. En el caso en el que haya factores de riesgo para recaída y la paciente tenga pocas comorbilidades y una expectativa de vida prolongada, está indicada la administración de quimioterapia postoperatoria, sobre todo en casos de receptores hormonales negativos (5).

En una revisión de cuatro estudios de quimioterapia adyuvante publicada en 2005 se analiza el grupo de pacientes mayores de 65 años, concluyendo que existe un beneficio de quimioterapia adyuvante en este grupo de edad con tumores de alto riesgo, sobre todo con regímenes que incluyan antraciclinas (53). Con el fin de disminuir la toxicidad cardiaca del tratamiento (principal problema de las antraciclinas en ancianas) y facilitar la administración evitando la vía intravenosa, se realizó posteriormente un estudio fase III que comparaba 6 ciclos de capecitabina frente a 6 ciclos de CMF (ciclofosfamida-metotrexate-5-fluorouracilo) y 4 ciclos de AC (adriamicina-ciclofosfamida). El ensayo no consiguió demostrar la no inferioridad de capecitabina (54). El estudio que muestra la superioridad de 4 ciclos con taxanos (TC: taxotere-ciclofosfamida) frente a 4 ciclos bastados en antraciclinas (esquema AC), mantiene el beneficio en el pequeño grupo de mayores de 65 años, siendo la toxicidad hematológica el efecto secundario más problemático del esquema TC (55). Por tanto, en pacientes de edad avanzada candidatas a quimioterapia adyuvante se recomienda la elección de tratamiento basado en antraciclinas o taxanos según el perfil de toxicidad más adecuado (5).

Enfermedad metastásica

Cuando estamos frente a una enfermedad metastásica sin expresión de receptores hormonales, que amenaza la vida o considerada hormonorrefractaria (por progresión a todos los tratamientos hormonales) y la paciente mantiene un buen estado general, se puede plantear el uso quimioterapia. Aunque las mujeres de edad avanzada están menos representadas en los ensayos clínicos, no hay evidencia de que vayan a obtener un menor beneficio con estos fármacos que las pacientes más jóvenes (5).

En general se prefiere el uso de monoterapia, habiéndose desarrollado un estudio fase II en pacientes de edad avanzada en primera línea con vinorelbina a dosis de 30 mg/m^2 con buena eficacia y tolerancia (56). En primera o segunda línea capecitabina también muestra buenos resultados a dosis de 1.000 mg/m^2 cada 12 horas (57), permitiendo ambos fármacos una administración oral. Las antraciclinas y taxanos (con mayor actividad en cáncer de mama, aunque pueden tener efectos secundarios más importantes) pueden administrarse mediante esquemas que minimicen las toxicidades, como es el caso de las formas liposomiales de antraciclinas (igual efectividad eliminando cardiotoxicidad) o los tratamientos semanales con taxanos (5,25).

FÁRMACOS DIANA

FÁRMACOS ANTI-HER2

En el grupo de pacientes Her2+ el tratamiento dirigido que bloquea esta vía de señalización celular tan importante en el cáncer de mama ha demostrado en estudios fase III claro beneficio en SG y supervivencia libre de progresión (SLP). En los análisis por subgrupos de los ensayos con trastuzumab (en adyuvancia o enfermedad avanzado) o con lapatinib, no muestran diferencias en

cuanto eficacia en las pacientes ancianas con respecto a las jóvenes, aunque sí apuntan a una mayor toxicidad que exige una vigilancia más estrecha de los principales efectos secundarios (cardiotoxicidad y diarrea, respectivamente) (5,15,58).

BEVACIZUMAB

Este angiogénico ha demostrado en varios estudios un aumento en SLP combinado con quimioterapia en primera línea, aunque sin beneficio en la SG. En los análisis por edad de estos ensayos no hay evidencia de una menor eficacia en las pacientes ancianas, aunque sí se ha descrito una mayor toxicidad, con mayores tasas de hipertensión arterial y un aumento de efectos secundarios derivados de la quimioterapia (59). La puesta en duda de su balance positivo coste-eficacia está limitando su uso, lo que dificulta más su utilización en este grupo de pacientes.

EVEROLIMUS

El ensayo fase III BOLERO-2 ha demostrado un claro beneficio clínico de este inhibidor de mTOR frente a placebo, asociado a exemestano, en pacientes perfil luminal tras progresión a IA (SLP 11 frente a 4,1 meses). Como se ha comentado, en las pacientes ancianas hay un claro predominio de este tipo de tumor, por lo que podrían aprovechar esta arma terapéutica para demorar el inicio de tratamiento quimioterápico. Un trabajo presentado en ASCO de 2012 analiza la eficacia y seguridad en las 275 mujeres de más de 65 años que participaron en el estudio, manteniendo el beneficio en este subgrupo de pacientes con aceptable toxicidad, aunque recomendando un seguimiento de toxicidades más estrecho (60).

CONCLUSIONES

En la práctica diaria nos encontramos con un número elevado de mujeres de más de 65 años diagnosticadas de cáncer de mama. En ocasiones esta edad avanzada va ligada a retrasos en el diagnóstico, así como a comorbilidad que limitan el tratamiento y pueden condicionar los resultados. Aunque disponemos de menor evidencia científica de la utilidad de los diferentes fármacos en este grupo de pacientes por su baja participación en estudios clínicos, podemos basarnos en análisis de eficacia y seguridad que muestran en la mayoría de los casos resultados independientes de la edad. Sin embargo son numerosas las publicaciones que prueban que, en general, las pacientes ancianas son reciben tratamientos subóptimos por el único hecho de pertenecer a este grupo de edad. Considerando la tendencia actual al aumento de la esperanza de vida, deberíamos mejorar nuestra capacidad para el manejo de estas pacientes de edad avanzada, adaptando la terapéutica a la funcionalidad de cada paciente para evitar sobre o infratratamientos.

CORRESPONDENCIA:
Begoña Bermejo
Servicio de Hematología y Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
Avda. Blasco Ibáñez, 17
46010 Valencia
e-mail: begobermejo@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute Bethesda, MD.
3. Townsley CA, Selby R, Siu LL. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials. J Clin Oncol 2005;23(13):3112-24.
4. Owusu C, Lash TL, Silliman RA. Effect of undertreatment on the disparity in age-related breast cancer-specific survival among older women. Breast Cancer Res Treat 2007;102(2):227-36.
5. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Oncol 2012;13:e148-60.
6. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: Tumor characteristics, treatment choices, and survival. J Clin Oncol 2010;28:2038-45.
7. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: Current and future trends. J Natl Cancer Inst 2011;103:1397-402.
8. De Munck L, Schaapveld M, Siesling S, Wesseling J, Voogd AC, Tjan-Heijnen VC, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. Breast Cancer Res Treat 2011;129:229-33.
9. Eppenberger-Castori S, Moore DH Jr, Thor AD, Edgerton SM, Kueng W, Eppenberger U, et al. Age-associated biomarker profiles of human breast cancer. Int J Biochem Cell Biol 2002;34(11):1318-30.
10. Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. Breast Cancer Res Treat 2010;124(3):801-7.
11. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:146-56.
12. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. Ann Intern Med 1994;120:104-10.
13. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, et al. EORTC elderly task force position paper: Approach to the older cancer patient. Eur J Cancer 2010;46:1502-13.
14. Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): A retrospective analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2005;54:129-36.

15. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: An update for the US Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;151:727-37.
16. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54:41-52.
17. Nystrom L, Andersson I, Bjurstam N, Frisell J, Nordenskjold B, Rutqvist LE. Long-term effects of mammography screening: Updated overview of the Swedish randomised trials. Lancet 2002;359:909-19.
18. Fracheboud J, Groenewoud JH, Boer R, Draisma G, de Bruijn AE, Verbeek AL, et al. Seventy-five years is an appropriate upper age limit for population-based mammography screening. Int J Cancer 2006;118:2020-5.
19. Galit W, Green MS, Lital KB. Routine screening mammography in women older than 74 years: a review of the available data. Maturitas 2007;57:109-19.
20. Audisio RA, Bozzetti F, Gennari R, Jaklitsch MT, Koperna T, Longo WE, et al. The surgical management of elderly cancer patients; recommendations of the SIOG surgical task force. Eur J Cancer 2004;40(7):926-38.
21. Cutuli B, Aristei C, Martin C, Perrucci E, Latini P, Quetin P. Breast-conserving therapy for stage I–II breast cancer in elderly women. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60(1):71-6.
22. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. J Clin Oncol 2003;21(19):3580-7.
23. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, Fracheboud J, Vlastos G, Bernard-Marty C, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: Recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. Lancet Oncol 2007;8:1101-15.
24. Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, Senie R, Tsangaris T, Grey L, et al. Sequelae of axilary lymph node dissection in older women with stage I and II breast cancer. Cancer 2002;95:2445-54.
25. Luque M, Arranz F, Cueva JF, De Juan A, García-Teijido P, Calvo L, et al. Breast cancer management in the elderly. Clin Transl Oncol DOI 10.1007/s12094-013-1113-2.
26. Martelli G, Boracchi P, Ardoino I, Lozza L, Bohm S, Vetrella G, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: Results after 15 years of follow-up. Ann Surg 2012;256(6):920-4.
27. Rudenstam CM, Zahrieh D, Forbes JF, Crivellari D, Holmberg SB, Rey P, et al.; International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. J Clin Oncol 2006;24:337-44.
28. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. N Engl J Med 2004;351(10):971-7.
29. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011;305:569-75.
30. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans PM, Struikmans H, Van den Bogaert W, Fourquet A, et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. J Clin Oncol 2007;25(22):3259-65.
31. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. Lancet 2005;366(9503):2087-106.
32. Kirova YM, Campana F, Savignoni A, Laki F, Muresan M, Dendale R, et al.; Institut Curie Breast Cancer Study Group. Breast-conserving treatment in the elderly: Long-term results of adjuvant hypofractionated and normofractionated radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;75:76-81.
33. Hughes KS, Schnaper LA, Cirrincione C, Berry DA, McCormick B, Muss HB, CALGB, ECOG, RTOG, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(Supl. 15):507.
34. Kunkler, et al. The PRIME 2 trial: Wide local excision and adjuvant hormonal therapy ± postoperative whole breast irradiation in women ≥ 65 years with early breast cancer managed by breast conservation. 36th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS): Abstract S2-01. Presented December 11, 2013.
35. Smith BD, Haffty BG, Hurria A, Galusha DH, Gross CP. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. J Clin Oncol 2006;24(30):4901-7.
36. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. J Clin Oncol 2005;23:5108-16.
37. Fentiman IS, Christiaens MR, Paridaens R, Van Geel A, Rutgers E, Berner J, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: A randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. Eur J Cancer 2003;39:309-16.
38. Robertson JFR, Todd JH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. BMJ 1988;297:511-4.
39. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Sutcliffe R, Quilliam J, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen vs surgery in elderly patients with breast cancer. Eur J Surg Oncol 1994;20:207-14.
40. Van Dalsen AD, de Vries JE. Treatment of breast cancer in elderly patients. J Surg Oncol 1995;60:80-2.
41. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, Pluchinotta A, De Matteis A, Maiorino L, et al. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen or operable breast cancer of the elderly: Long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. Ann Oncol 2003;14:414-20.
42. Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. Br J Surg 2004;91:699-704.
43. Christiansen P, Bjerre K, Ejlertsen B, Jensen MB, Rasmussen BB, Laenkholm AV, et al.; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Mortality rates among early-stage hormone receptor-positive breast cancer patients: A population-based cohort study in Denmark. J Natl Cancer Inst 2011;103:1363-72.
44. Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, Clarke M, et al.; Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. Lancet 2012;379(9814):432-44.
45. Crivellari D, Sun Z, Coates AS, Price KN, Thürlimann B, Mouridsen H, et al. Letrozole compared with tamoxifen for elderly patients with endocrine responsive early breast cancer: The BIG 1-98 trial. J Clin Oncol 2008;26(12):1972-9.
46. Muss HB, Tu D, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Pater JL, et al. Efficacy, toxicity, and quality of life in older women with early-stage breast cancer treated with letrozole or placebo after 5 years of tamoxifen: NCIC CTG intergroup trial MA.17. J Clin Oncol 2008;26(12):1956-64.
47. Ring A, Sestak I, Baum M, Howell A, Buzdar A, Dowsett M, et al. Influence of comorbidities and age on risk of death without

recurrence: A retrospective analysis of the Arimidex, tamoxifen alone or in combination trial. J Clin Oncol 2011; 29(32):4266-72.
48. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Perez-Carrion R, Boni C, Monnier A, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: Analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol 2003;21:2101-09.
49. Milla-Santos A, Milla L, Portella J, Rallo L, Pons M, Rodes E, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy in postmenopausal patients with hormone-dependent advanced breast cancer—a prospective, randomized, phase III study. Am J Clin Oncol 2003;26:317-22.
50. Mouridsen H, Chaudri-Ross HA. Efficacy of first-line letrozole versus tamoxifen as a function of age in postmenopausal women with advanced breast cancer. Oncologist 2004;9:497-506.
51. Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, Torres R, Bondarenko IN, Khasanov R, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor positive advanced breast cancer. J Clin Oncol 2010;28(30):4594-600.
52. Wilson S, Chia SK. Treatment algorithms for hormone receptor-positive advanced breast cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013;2013:20-7.
53. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, Cancer and Leukemia Group B, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. JAMA 2005;293(9):1073-81.
54. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer. N Engl J Med 2009;360 (20):2055-65.
55. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 2009;27(8):1177-83.
56. Baweja M, Suman VJ, Fitch TR, Mailliard JA, Bernath A, Rowland KM, NCCTG, et al. Phase II trial of oral vinorelbine for the treatment of metastatic breast cancer in patients > or = 65 years of age: An NCCTG study. Ann Oncol 2006;17 (4):623-9.
57. Bajetta E, Procopio G, Celio L, Gattinoni L, Della Torre L, Mariani L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. J Clin Oncol 2005;23(10):2155-61.
58. Brunello A, Monfardini S, Crivellari D, et al. Multicenter analysis of activity and safety of trastuzumab plus chemotherapy in advanced breast cancer in elderly women (> 70 years). Proc Am Soc Clin Oncol 2008;26:abstr 1096.
59. Biganzoli L, Di Vincenzo E, Jiang Z, Lichinitser M, Shen Z, Delva R, et al. First-line bevacizumab containing therapy for breast cancer: Results in patients aged > = 70 years treated in the ATHENA study. Ann Oncol 2012;23:111-8.
60. Pritchard KI, Burris HA 3rd, Ito Y, Rugo HS, Dakhil S, Hortobagyi GN, et al. Safety and efficacy of everolimus with exemestane vs. exemestane alone in elderly patients with HER2-negative, hormone receptore positive breast cancer in BOLERO-2. Clin Breast Cancer 2013; 13(6):421-432.e8. Doi: 10.1016/j.clbc.2013.08.011.

0213-8573/14/28.2/53
Revisiones en Cancer
Copyright © 2014 Aran Ediciones, s. l.
Rev. Cancer (Madrid)
Vol. 28. N.º 2, pp. 53-59, 2014

Cáncer ginecológico en la anciana

C.A. RAMÍREZ, A. MANZANO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

Con el aumento de la esperanza de vida, cada vez es más frecuente encontrar dentro de la oncología pacientes de edades más avanzadas. En ellos, con frecuencia el tratamiento difiere del estándar, lo cual potencialmente puede afectar a su pronóstico y supervivencia. Sin embargo, la edad por sí solo no debería ser un condicionante para la elección del tratamiento. La valoración integral del paciente teniendo en cuenta las comorbilidades y situación social así como escalas geriátricas específicas que nos definan la fragilidad de los pacientes son imprescindibles para la elección del tratamiento. Ensayos clínicos prospectivos atendiendo a estas variables son necesarios para individualizar el tratamiento de cara a obtener mejores resultados minimizando la morbimortalidad asociados a los tratamientos.

PALABRAS CLAVE: Anciana. Calidad de vida. Comorbilidad. Cáncer ginecológico. Cirugía. Quimioterapia.

ABSTRACT

With increasing life expectancy, it is increasingly common to find elderly cancer patients. Their management often differs from the standard treatment, which can potentially affect prognosis and survival. However, age alone should not be a determining factor for the choice of treatment. Comprehensive assessment of the patient taking into account comorbidities and social situation and specific geriatric scales that help us to define fragility of patients are essential for the choice of treatment. Prospective clinical trials addressing these variables are needed to individualize treatment in order to obtain better results by minimizing the morbidity and mortality associated with treatments.

KEY WORDS: *Elderly. Quality of life. Comorbidity. Gynecological cancer. Surgery. Chemotherapy.*

INTRODUCCIÓN

Los avances en el campo de la medicina en las últimas décadas han contribuido a un progresivo envejecimiento de la población. El National Institute on Aging (NIA) clasifica a la población anciana en tres categorías en función de la edad: 65-74 años, 75-84 años y por encima de 85 años. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la esperanza de vida al nacer en España para el año 2011 fue de 82 años, siendo mayor para la mujer, con una expectativa de vida de 85 años. Esto se traduce en que una mujer a los 60 años espera vivir 27 años más, teniendo como potencial consecuencia un incremento en la incidencia de patología oncológica, propia de edades avanzadas. Para el año 2050, se estima que la población mayor de 65 años alcanzará el 24,4 % de la población global (1,2). En Europa el 58 % de todos los tipos de cáncer en la mujer ocurre en mayores de 65 años (3). En condiciones de práctica clínica habitual, es común ofrecer tratamientos diferentes a las pacientes de edad avanzada, por el miedo a mayores complicaciones quirúrgicas o mayores tasas de efectos secundarios con los tratamientos sistémicos. Sin embargo, el aumento en la esperanza de vida viene generalmente acompañado de una mejora en la calidad de vida de las mujeres, por lo que una valoración individualizada de las pacientes y una estimación adecuada del riesgo/beneficio en cada caso debería ser la norma en la práctica clínica.

En la siguiente revisión analizaremos las peculiaridades en el manejo de las pacientes mayores con cáncer ginecológico y sus implicaciones en el pronóstico.

GENERALIDADES

Las mujeres ancianas constituyen actualmente un grupo heterogéneo de pacientes más allá de su edad cronológica. La piedra angular de la ginecología oncológica en estadios precoces la constituye el tratamiento quirúrgico. Diferentes estudios han reportado una tasa de complicaciones quirúrgicas en pacientes geriátricas diagnosticadas de neoplasias ginecológicas de un 17-48 % (4-6). Sin embargo la tasa de mortalidad parece ser baja (0-4,3 %) (7,8). Estos estudios retrospectivos han demostrado que la tasa de complicaciones postquirúrgicas no depende de la edad sino de la presencia de comorbilidades asociadas. La valoración individualizada de las pacientes, con escalas prequirúrgicas adaptadas a la edad y escalas geriátricas, son imprescindibles de cara a proponer un tratamiento inicial que permita alcanzar mejores resultados en este subgrupo de pacientes, minimizando la morbimortalidad asociada a los tratamientos.

Con frecuencia la población anciana es diagnosticada en estadios más avanzados, probablemente en relación con el abandono del seguimiento ginecológico rutinario. Para estadios avanzados, la población anciana a menudo está infrarrepresentada en los ensayos clínicos, por lo que la evidencia del tratamiento sistémico no está clara en la mayor parte de los casos. Es conocido que la edad condiciona cambios en la famacocinética, farmacodinámica y en los perfiles de toxicidad de los fármacos (9). El miedo a efectos secundarios indeseables en este subgrupo de pacientes condiciona frecuentemente la elección de los tratamientos. Al igual que ocurre con la cirugía, la individualización a la hora de elegir el tratamiento sistémico debería ser la norma en la práctica clínica habitual. El tratamiento de soporte con un adecuado control de la emesis y anemia, aunque importante en todas las pacientes, adquiere especial relevancia en la población anciana, donde el mantenimiento de la calidad de vida es especialmente deseable.

Una valoración integral y multidisciplinar inicial de las pacientes ancianas, teniendo en cuenta la edad, *performance status* (PS), comorbilidades y apoyo familiar, junto con la evaluación de escalas geriátricas multidimensionales, es imprescindible para identificar pacientes frágiles con un riesgo aumentado de morbimortalidad y toxicidad asociado a los tratamientos y evitando así infratratar a las pacientes en base sólo a la edad cronológica. El desarrollo de ensayos clínicos prospectivos basándose en estas premisas y que incluyan análisis de calidad de vida son necesarios de cara a poder individualizar los tratamientos en este subgrupo de pacientes.

CÁNCER DE OVARIO

El cáncer de ovario epitelial es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en el mundo occidental (10). La edad media del primer diagnóstico son los 63 años con aproximadamente un 33 % de pacientes diagnosticadas con más de 70 años (11). La cirugía de citorreducción máxima es la piedra angular en el cáncer de ovario junto con la quimioterapia adyuvante con carboplatino y paclitaxel (12).

El incremento en la supervivencia global alcanzada en las últimas décadas en el cáncer de ovario por una mejora en las técnicas quirúrgicas y los tratamientos sistémicos parece no ser tan evidente para la población anciana. Datos del National Cancer Institute´s Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) ofrecen una supervivencia global a 5 años de un 85 % para mujeres < 45 años en comparación con un 33 % en mujeres > 65 años (13). Factores como una mayor proporción de mujeres diagnosticadas en estadios avanzados, características propias de la biología tumoral en mujeres ancianas y/o el diferente manejo de estas pacientes podrían explicar las diferencias en supervivencia. Análisis de factores pronósticos de los ensayos del Gynecology Oncology Group (GOG) han identificado como factores de mal pronóstico independientes en cáncer de ovario la edad avanzada junto con un bajo performance status (PS) y la existencia de enfermedad residual (14).

CIRUGÍA

La edad condiciona el tratamiento quirúrgico inicial en el cáncer de ovario. Datos procedentes del SEER en mujeres > 65 años con carcinoma de ovario estadio II-IV ofrecen una tasa de cirugía primaria en este grupo de edad del 55,8 % (13). Del mismo modo, en otros estudios retrospectivos las mujeres mayores de 70 años recibían con mayor frecuencia tratamiento médico (OR 3,9; 95 % CI 1,8-8,4) o ningún tratamiento (OR 6,2; 95 % CI 3,1-12,5) respecto a las mujeres menores de 70 años donde la cirugía primaria seguía siendo el tratamiento estándar habitual. Además, en las mujeres mayores sometida a cirugía primaria, esta no era óptima con mayor frecuencia (OR 1,9; 95 % CI 1,4 -2,6). El American Society of Anesthesiologists (ASA) *score* y la cirugía subóptima fueron factores pronósticos independientes, siendo ambos más frecuentes en la población anciana (11). De la misma manera, un estudio retrospectivo antiguo evaluando el tratamiento quirúrgico en 18 pacientes mayores de 80 años con carcinoma de ovario, encontró que sólo en un 25 % de las mismas se alcanzó una cirugía óptima. El 38 % de las mujeres presentaron complicaciones tras la cirugía con dos muertes postquirúrgicas. Más del 50 % de las mujeres presentaban un ASA 3-4. La mediana en el tiempo desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento adyuvante fue de 3 semanas y la me-

diana de supervivencia global fue de 6 meses para el total de pacientes y de 32,5 meses para las pacientes con cirugía óptima, apoyando el impacto en supervivencia con un correcto tratamiento quirúrgico (15).

Dada la morbilidad asociada a la cirugía primaria en mujeres mayores y el bajo porcentaje de cirugías óptimas, el empleo de quimioterapia con intención neoadyuvante se ha propuesto como una estrategia alternativa. Diferentes estudios apoyan una supervivencia similar a la cirugía primaria seguida de tratamiento adyuvante (16). Wrigth y cols. (17), en un análisis retrospectivo, apoyan una eficacia similar en supervivencia libre de enfermedad de ambas estrategias en mujeres mayores de 65 años, pudiendo ser una opción para este subgrupo de cara a poder aumentar el número de cirugías óptimas y mejorar su pronóstico.

PRIMERA LÍNEA

Según datos procedentes del SEER (13), la tasa de pacientes sin tratamiento quimioterápico adyuvante tras una cirugía oncológica disminuye con la edad con una *odds ratio* en comparación con el grupo control de 65-69 años de 0,24 en mujeres 80-84 años y de 0,12 para > 85 años. Sólo el 52 % recibe una poliquimioterapia basada en platinos y sólo el 46 % incorpora paclitaxel al tratamiento adyuvante.

Los datos de la eficacia de los tratamientos sistémicos en primera línea provienen en su mayoría de subanálisis de ensayos clínicos sobre población general. En la era previa a la introducción del paclitaxel como tratamiento estándar, la administración de poliquimioterapia en mujeres de edad avanzada parecía presentar un perfil de toxicidad aceptable con un incremento de la toxicidad principalmente hematológica en comparación a las mujeres más jóvenes (18). Sin embargo con la adición del paclitaxel al tratamiento estándar estos datos pierden relevancia. Estudios retrospectivos analizando poliquimioterapia frente a monoterapia, ofrecen una mayor tasa de reducciones de dosis y retrasos en el tratamiento con el empleo de poliquimioterapia (19). En el año 2008 se publicaron los resultados del estudio MITO2 (20), un estudio prospectivo fase 2 que evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento con carboplatino AUC2 y paclitaxel 60 mg/m^2 días 1, 8 y 15 cada 28 días durante 6 ciclos en mujeres con carcinoma de ovario (IC-IV y PS 0-2) mayores de 70 años (n = 26). El 69,2 % de las pacientes presentaban alguna alteración en las actividades basales de la vida diaria (ABVD) y la mayoría presentaban algún tipo de comorbilidad. El estudio ofrece una tasa de respuestas del 38,5 % con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 13,6 meses y una supervivencia global (SG) de 32 meses. El 88,5 % de las mujeres recibieron el tratamiento sin presentar toxicidades de grado > 3. Las toxicidades grado 3-4 más frecuentes fueron alopecia (35 %), anemia (27 %), astenia (19 %) y neutropenia (19 %). No hubo muertes tóxicas. A pesar de no existir grupo comparativo con la terapia estándar trisemanal, la pauta de esquema semanal puede considerarse una opción en mujeres ancianas que por situación general y/o comorbilidades no puedan recibir la terapia estándar.

A la vista de los datos y teniendo en cuenta los perfiles de toxicidad de los diferentes fármacos solos o en combinación, en mujeres ancianas frágiles no subsidiarias de poliquimioterapia semanal, la administración de carboplatino en monoterapia puede constituir una opción válida en este subgrupo de pacientes (21).

SEGUNDA Y SUCESIVAS LÍNEAS

Si en todos los escenarios es importante la individualización del tratamiento a la hora de elegir segundas o sucesivas terapias, quizá adquiera mayor importancia en la población anciana dado que el objetivo del tratamiento a menudo se centra en una mejora de la calidad de vida de las pacientes. En enfermedad platino resistente/refractaria, el tratamiento más habitual en la práctica clínica son las monoterapias con diferentes agentes como topotecán, gemcitabina, paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada (DLP), alcanzando unas tasas de respuestas del 10-20 % y supervivencias globales inferiores a los 12 meses (22). Pocos son los datos en población exclusivamente anciana. Quizá por su perfil de toxicidad, los fármacos más utilizados en este subgrupo de pacientes sean la gemcitabina y el topotecán en régimen semanal (23). El etopósido oral de fácil administración constituye una opción más (24). El paclitaxel administrado en régimen semanal supone una opción muy interesante en población anciana con buenas tasas de respuestas y un perfil de toxicidad favorable, no dependiente de las cifras de aclaramiento renal (25). No existen datos en el uso de DLP en ancianas, pero su perfil de efectos secundarios y su potencial cardiotoxicidad probablemente limitan su utilización en el escenario platino resistente. Aquellas pacientes frágiles no subsidiarias de tratamiento quimioterápico por comorbilidades o PS, se puede plantear tratamiento hormonal, pudiendo alcanzar el 10% de respuestas (18).

En la recaída platino-sensible, el tratamiento se basa en la reintroducción de dobletes de platinos (combinaciones con DLP, paclitaxel o gemcitabina). En el ensayo fase III de no inferioridad CALYPSO que comparaba carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada (C-DLP) *vs*. carboplatino y paclitaxel (CP) en pacientes con recaída sensible a platino (> 6 meses), se hizo un subanálisis en la población > 70 años con 157 pacientes (71 mujeres en el brazo C-DLP y 86 pacientes en el brazo CP). En el análisis comparativo con la población más joven, las pacientes presentaron una menor incidencia de reacciones alérgicas grado 3-4 (13,9 % *vs*. 5,8 %, p = 0,005) con una mayor incidencia de neuropatía

grado 3-4 (24,4 % *vs*. 15,5 %, p = 0,007) y unas tasas similares de mielosupresión y otras toxicidades. La SLP fue de 11,6 meses en el brazo C-DLP y de 10,3 meses en el brazo control de CP, con cifras similares a las alcanzadas para la población general (HR 0,972; 95 % CI 0,81-1,17, p = 0,769). Comparando ambos brazos de tratamiento en subpoblación anciana y, al igual que para el global de pacientes, las mujeres tratadas con CP tuvieron una tasa más elevada de neutropenia febril, neuropatía y alopecia y menor incidencia de trombocitopenia grado 3-4 , con una no inferioridad entre ambos regímenes de tratamiento. En las mujeres mayores de 70 años no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a calidad de vida e comparación al resto de la población (26).

CÁNCER DE ENDOMETRIO, CÉRVIX Y VULVA

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Aproximadamente un 45 % del total de cáncer de endometrio se diagnostica en mujeres mayores de 65 años (27). El tratamiento quirúrgico mediante histerectomía total abdominal, salpingo-oforectomía y linfadenectomía supone el tratamiento estándar para estadios precoces, independientemente de la edad de la paciente (28). Sin embargo, en condiciones de práctica clínica, a menudo existen diferencias en el manejo de las pacientes en función de su edad.

Un estudio italiano analizó el manejo quirúrgico de una cohorte de mujeres > 65 años (n = 124) diagnosticadas de adenocarcinoma endometrioide (29). Todas las pacientes fueron sometidas a un tratamiento quirúrgico excepto tres, que por edad (87-90 años) y comorbilidades recibieron radioterapia paliativa o tratamiento hormonal, alcanzando una supervivencia global de 18 meses tras el diagnóstico. La mayor parte de las mujeres presentaban un ASA *score* de 2-3 (n = 106) y 83 pacientes presentaban al menos una comorbilidad, siendo las más frecuentes de tipo cardiovascular. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,9) al analizar las comorbilidades en función de la edad (65-74 años *vs*. > 75 años). El tratamiento quirúrgico más habitual fue la histerectomía abdominal con salpingo-oforectomía y linfadenectomía pélvica (n = 45). La histerectomía vaginal fue más frecuentemente realizada en mujeres de más edad (12,9 % *vs*. 6,1 %) y en mujeres con mayor índice de masa corporal (IMC). La linfadenectomía se realizó con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes (84,5 % *vs*. 15,5 %), con un menor número de ganglios extraídos para las mujeres > 75 años (15,6 *vs*. 8,1; p = 0,0002). En el análisis multivariable la realización de la linfadenectomía estaba relacionada con la presencia de comorbilidades (p = 0,027). La tasa global de complicaciones perioperatorias fue del 13,1 %, diferente en función de la edad: 9/39 (23,1 %) pacientes > 75 *vs*. 7/75 (8,5 %) en el grupo 65-75 años (p = 0,032). Las complicaciones más frecuentes fueron sepsis, hemorragia e infección/dehiscencia de la herida quirúrgica. La presencia de dos o más enfermedades concomitantes predisponía a una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones postquirúrgicas comparado con las mujeres sanas (5,9 % *vs*. 18,2 %). No se objetivaron muertes postoperatorias. La estancia hospitalaria sólo fue mayor en mujeres mayores de 80 años (9,3 días *vs*. 7,7 días), sin diferencia significativa para las mujeres mayores de 75 años. En el seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 5 años entre las pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico, independientemente de la técnica utilizada (78 % para pacientes > 75 años *vs*. 82 % para pacientes < 75 años). La ausencia de un grupo control < 65 años en el estudio dificulta la interpretación de los resultados. Sin embargo, parece extraerse del mismo, que la presencia de comorbilidades y el ASA y no tanto la edad, son el principal condicionante para la elección del tratamiento inicial y principales condicionantes de las complicaciones perioperatorias.

Estudios epidemiológicos a partir de datos del SEER demuestran que la supervivencia de las mujeres > 65 años, tras ajustar el análisis por edad, histología, estadio y administración o no de radioterapia, era mayor para las pacientes sometidas a histerectomía *vs*. a las que no habían recibido ningún tratamiento quirúrgico (30), por lo que la histerectomía debería ser ofrecida a todas las mujeres con carcinoma de endometrio, independientemente de la edad. La realización de histerectomía vaginal en pacientes con alto IMC constituye una opción a la histerectomía por vía abdominal, sin afectar a la tasa de recaídas ni a la supervivencia libre de enfermedad (27). En pacientes no candidatas a cirugía por la presencia de comorbilidades, un estudio retrospectivo con 26 mujeres y una mediana de edad de 83 años demostró que la administración de radioterapia externa ± braquiterapia constituía una opción para estas mujeres con un baja tasa de toxicidad tardía (8 %) y una supervivencia específica de cáncer del 93 % en el primer año y un 73 % a los 3 años (31).

CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix presenta una distribución bimodal con dos picos de mayor incidencia: 30-39 años y 60-69 años. El principal agente etiológico que conduce a este tipo de neoplasia es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH). A pesar de que la infección es característica de mujeres jóvenes, diferentes trabajos han demostrado un incremento de la prevalencia de la infección en mujeres de más edad, probablemente responsable de este segundo pico de incidencia. Se desconoce si este repunte en la infección se debe a

cambios en los hábitos sexuales o si está influida por alteraciones hormonales y/o inmunológicas asociadas a la edad condicionando la reactivación viral (32).

El tratamiento estándar actual consiste en cirugía en los estadios precoces (IB1-IIA) con histerectomía radical y linfadenectomía pélvica bilateral ± linfadenectomía paraaórtica y quimiorradioterapia con cisplatino semanal para los estadios localmente avanzados (IIB-IVA) (33).

Un estudio retrospectivo de Sharma y cols. (34), realizado a partir de datos del SEER, analizó mujeres con cáncer de cérvix diagnosticadas en Estados Unidos entre los años 1988 y 2005. Se identificaron un total de 28.902 mujeres, que se subclasificaron en diferentes cohortes en función de la edad: <50 años (54,6 %), 50-59 años (18,4 %), 60-69 años (13,4 %), 70-79 años (8,8 %) y ≥ 80 años (4,7 %). Se analizaron datos demográficos, datos relacionados con el tumor y con el tratamiento y la mortalidad específica por cáncer. Las mujeres mayores presentaban con mayor frecuencia tumores de histología escamosa (74,6 % en < 50 años *vs*. 78,7 % en > 80 años, p < 0,0001) y pobremente diferenciados (30,7 % en < 50 años *vs*. 39 % en > 80 años, p < 0,0001). Asimismo, con mayor frecuencia eran diagnosticadas en estadios más avanzados.

Entre las mujeres con estadios precoces (IB1-IIA) el tratamiento local más frecuente fue la radioterapia (15,7 % < 50 años *vs*. 38,7 % 70-80 años y 53,6 % ³ 80 años, p > 0,0001). La cirugía primaria se realizó en 82 % de las mujeres < 50 años, comparado con un 54,5 % de las mujeres entre 70-79 años y un 33,2 % para aquellas mayores de 80 años (p < 0,0001). Para las pacientes operadas, la realización de histerectomía radical era menos frecuente cuanto mayor era la edad de la mujer, 58 % en las pacientes < 50 años *versus* 20,4 % en mujeres ≥ 80 años (p < 0,0001). El tipo de cirugía más frecuente en las mujeres de edad avanzada fue la exéresis tumoral (39,8 %) seguida de la histerectomía simple (35 %). Asimismo, la linfadenectomía se realizó en el 66,8 % en mujeres < 50 años, mientras que en las mujeres entre 70-79 años y ≥ 80 años, sólo fue llevada a cabo en un 29 % y 9,1 % respectivamente (p < 0,0001).

En estadios avanzados (IIB-IVA), sólo un 3,9 % de mujeres < 50 años no recibieron ningún tipo de terapia local comparado con un 7,3 % para mujeres entre 70-79 años y 12,1 % en mujeres mayores de 80 años (p < 0,0001). La radioterapia fue el tratamiento más frecuente en todos los grupos de edad, con porcentajes más altos en mujeres mayores (65,3 % < 50 años *vs*. 72,6 % 70-79 años y 74,6 % ³ 80 años, p < 0,0001). El uso de braquiterapia disminuía con la edad, de un 66,7 % en menores de 50 años a un 58,9 % en pacientes de 70-79 años y un 46,3 % en mujeres mayores de 80 años (p < 0,0001).

En el análisis de supervivencia, las mujeres mayores presentaban peores supervivencias que las mujeres más jóvenes tanto en estadios precoces como avanzados. Para estadios precoces (IB1, IIA) se objetivó una HR de 1,35 (95 % CI, 1,16-1,58) para mujeres de 70-79 años y de 2,08 (95 % CI, 1,72-2,48) para ≥ 80 años y para estadios localmente avanzados (IIB-IVA) un HR de 1,12 (95 % CI 1,01-1,24) para mujeres entre 70-79 años y de 1,47 (95 % CI 1,29-1,68) para las mayores de 80 años.

En términos globales, el estudio refleja que las mujeres mayores de 70 años reciben un tratamiento local (quirúrgico y/o radioterápico) diferente que las mujeres más jóvenes, alejándose del tratamiento estándar. La edad parece ejercer una influencia determinante al momento de plantearse una opción quirúrgica inicial. Los datos del SEER sin embargo no recogen aspectos claves para poder interpretar los datos como comorbilidades de las pacientes, *performance status* o tratamientos quimioterápicos recibidos.

CÁNCER DE VULVA

Es una neoplasia poco frecuente, constituye el 5 % de los cánceres ginecológicos. Sin embargo en Estados Unidos cada año se diagnostican 4.340 casos nuevos ocasionando el fallecimiento de 940 mujeres. La edad media de diagnóstico es a los 65-70 años, siendo una patología propia de edades avanzadas (35). El tratamiento de la enfermedad localizada es principalmente quirúrgico. La radioterapia adyuvante está contemplada en aquellos casos con riesgo de recaída (afectación o escasez de márgenes, afectación ganglionar). La quimioterapia queda reservada para la enfermedad avanzada y metastásica (36).

Estudios retrospectivos sugieren un peor pronóstico para las mujeres diagnosticadas con más de 50 años (37). De manera similar a lo publicado en mujeres con carcinoma de cérvix, Rauh-Hain y cols. (38) publicaron un análisis retrospectivo a partir de datos obtenidos del SEER de mujeres diagnosticadas de carcinoma de vulva entre los años 1988 y 2009. Un total de 8.553 mujeres fueron incluidas en el análisis: 21,12 % < 50 años, 25,03 % entre 50-64 años, 30,22 % entre 65-79 años y 23,63 % mayores de 80 años. De manera similar al estudio de Sharma y cols., las mujeres menores de 50 años eran sometidas con mayor frecuencia a un tratamiento quirúrgico que las mayores de 80 (91,9 % *vs*. 75,1 % p < 0,0001), así como a disección ganglionar (47,1 % *vs*. 40,2 % p < 0,001). El tratamiento radioterápico fue más frecuente el pacientes mayores (26,7 % > 80 años *vs*. 17,6 % < 50 años, p < 0,001). El riesgo de morir por cáncer fue mayor para las mujeres de más edad en todos los estadios tumorales. La mayor diferencia se observó en mujeres con estadio II donde las pacientes mayores de 80 años presentaban 19 veces más riesgo de fallecer por cáncer que las menores de 50 años (HR 19,4 3, 95 % CI 7,88-47,89) (10).

Estos datos, congruentes con los señalados en el resto de las neoplasias ginecológicas, constatan que la cirugía, pilar de tratamiento en la ginecología oncológica, es menos frecuente a medida que aumenta la edad de las pacientes. Los datos sobre comorbilidades que condicionan la elección del tratamiento y el carácter retrospectivo de los estudios hacen que sea difícil establecer conclusiones reales. Probablemente a mayor edad, mayores comorbilidades, peor estado general y ASA *score* pero no se pueden descartar totalmente sesgos asociados a la edad cronológica de cara a indicar los tratamientos quirúrgicos.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

A diferencia del carcinoma de ovario, quizá por tratarse de enfermedades aún menos prevalentes, en el resto de neoplasias ginecológicas existen menos datos para el subgrupo de pacientes ancianas en cuanto al tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada. Aunque en la mayor parte de los ensayos clínicos no existe límite superior de edad, la población anciana está infrarrepresentada respecto a la población global, dificultando extraer conclusiones en cuanto a la eficacia y a la toxicidad que los diferentes tratamientos pudieran tener en este subgrupo de población. En términos generales y en consonancia con lo explicado anteriormente, una paciente con buen estado general, con pocas comorbilidades, buen apoyo familiar, podría recibir el tratamiento estándar independientemente de la edad cronológica, realizando un correcto tratamiento de soporte para minimizar los efectos secundarios. En función de la presencia de un mayor número de comorbilidades o peor PS monoterapias con dosis ajustadas o tratamiento exclusivamente de soporte podrían ser de elección.

CONCLUSIONES

Con el aumento de la esperanza de vida en las últimas décadas y la mejora en la calidad de vida, cada vez es más frecuente la patología oncológica en edades avanzadas de la vida. La edad se ha considerado un factor de mal pronóstico en ginecología oncológica, condicionando frecuentemente diferentes tratamientos en comparación con mujeres más jóvenes, lo que potencialmente pudiera afectar al pronóstico y supervivencia de estas mujeres. En edades avanzadas es más frecuente el diagnóstico en estadios avanzados que, junto con un mayor número de complicaciones postquirúrgicas y un miedo a los efectos adversos de las terapias sistémicas, condicionan un manejo diferente en la práctica clínica habitual. Sin embargo, este subgrupo de pacientes conforman un grupo heterogéneo más allá de la edad cronológica, con diferentes comorbilidades y estado general, que son las que debería condicionar la elección del tratamiento médico y/o quirúrgico. Una correcta evaluación integral y multidisciplinar de las pacientes, más allá de la edad, teniendo en cuenta comorbilidades, apoyo familiar y escalas geriátricas específicas es imprescindible de cara a indicar un tratamiento correcto, tratando de minimizar la morbimortalidad en estas pacientes de cara a conseguir mejores resultados.

CORRESPONDENCIA:
Aránzanzu Manzano Fernández
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: arancha.manzano@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Diczfalusy E. Our common future: A rapidly growing and rapidily aging humandkind. Aging Male 2006;9(3):125 -134 .
2. Vital statistics of de United States. Vol 2, sec 5, life tables. Department of Health, Education and Welfare; 1970.
3. Franceshi S, La Vecchia C. Cancer in the elderly patient. Unique aspects of presentation, management and screnning. Crit Rev Oncol Hematol 2001;39:219-26.
4. Lawton FG, Hacker NF. Surgery for invasive gynaecologic cancer in the elderly female population. Obstet Gynecol 1990;76:287-9.
5. Giannice R, Foti E, Poerio A, et al. Perioperative morbidity and mortality in elderly gynecological oncological patients (>/= 7 0Years) by the American Society of Anesthesiologists physical status clases. Ann Surg Oncol 2004;11:219-25 .
6. Ben-Ami I, Vaknin Z, Schneider D, et al. Perioperative morbidity and mortality of gynecological oncologic surgery in elderly women. Int J Gunecol Cancer 2006;16:452-7.
7. Diaz-Montes TP, Zahurak ML, Giuntoli II, et al. Concentration of uterine cancer surgical care among the elderly; a population-based perspective. Gynecol Onco 2007;107:436-440.
8. Arias E, Anderson RN, Kung HC, et al. Deaths: final data for 2001. Natl Vital Stat Rep 2003;52(3):1-115 .
9. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. Hematol Oncol Clin North Am 2000;144:193-212.
10. Engholm G, Ferlay J, Christesen N, et al. NORDOCAN: Cancer incidence, mortality, prevalence and survival in the Nordic countries, version 5 .1. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Society: March 2012. Available at: http://www.ancr.nu [último acceso 15 mayo 2014].
11. Jorgensen TL, Teiblum S, Paludan M, et al. Significance of age and comorbity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. Gyneco Oncol 2012;127:367-74 .
12. González A, Redondo A, Jurado M et al. GEICO (Spanish Group for Investigation on Ovarian Cancer) treatment guidelines in ovarian cancer 2012. Clin Transl Oncol 2013;15:509-25.
13. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al., editors. SEER cancer statistics review, 1973–1999. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/ Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002. Último acceso 8/mayo/2014.
14. Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, et al. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatino-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and IV ovarian cancer. Cancer 1993;71:618-27.

15. Cloven NG, Manetta A, Berman ML, et al. Management of ovarian cancer in patients older than 80 years of age. Gynecol Oncol 1999;73:137-9.
16. Vergote I, Trope CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med 2010;363:943-953.
17. Wright JD, Ananth CV, Tsui J, et al. Comparative effectiveness of upfront treatment strategies in elderly women with ovarian cancer. Cancer 2014;120:1246-54.
18. Pignata S, Vermorken JB. Ovarian cancer in the elderly. Crit Rev Oncol Hematol 2004;49:77-86.
19. Ceccaroni M, D'Agostino G, Ferrandina G, et al. Gynecological malignancies in elderly patients: is age 7 0a limit to standard-dose chemotherapy? An Italian retrospective toxicity multicentric study. Gynecol Oncol 2002;85:445-50.
20. Pignata S, Breda E, Scambia G, et al. hase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first-line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. Crit Rev Oncol Hematol 2008;66:229-36.
21. Pignata S, Monfardini S. Single agents should be administered in preference to combination chemotherapy for the treatment of patients over 70 years of age with advanced ovarian cancer. Eur J Cancer 2000;36:817-20.
22. Herzog TJ. The current treatment of recurrent ovarian cancer. Curr Oncol Rep 2006;8:448-54.
23. Clarke-Pearson DL, Van Le L, Iveson T, et al. Oral topotecan as single-agent second-line chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2001;19:3967-75.
24. de Wit R, van der Burg MEL, Gaast AVD, et al. Phase II study of prolonged oral etoposide in patients with ovarian cancer refractory or relapsing within 12 months after platinum-containing chemotherapy. Ann Oncol 1994;5:656-7.
25. Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refracyory ovarian cancer: Results from the first 100 0patients registered to National Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. J Clin Oncol 1993;11:2405-10.
26. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A, et al. Ovarian cancer in elderly patients: Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in late relapse: a Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) CALYPSO sub-study. Ann Oncol 2011;22:2417-23.
27. Susini T, Massi G, Amunni G, et al. Vaginal hysterectomy for treatment of endometrial cancer in the elderly. Gynecol Oncol 2005;96:326-67.
28. Oaknin A, Rodríguez-Freixinós V, Díaz de Corcuera I, et al. SEOM guidelines for endometrial cancer. Clin Transl Oncol 2012;14:512-5.
29. De Marzi P, Ottolina J, Mangili G, et al. Surgical treatment of elderly patients with endometrial cancer (> 65 años). J Geriatr Oncol 2013;4:368-73.
30. Ahmed A, Zamba G, DeGeest K, et al. The impact of surgery on survival of elderly women with endometrial cancer in the SEER program from 1992-2002. Gynecol Oncol 2008;111:35-4 0.
31. Wegner RE, Beriwal S, Heron DE, et al. Definitive radiation therapy for endometrial cancer in medically inoperable elderly patients. Brachytherapy 2010;9:260-5.
32. Brogaard KA, Munk C, Iftner T, et al. Detection of oncogenic genital human papillomavirus (HPV) among HPV negative older and younger women after 7 years of follow-up. J Med Virol 2014;86:975-82.
33. Oaknin A, Díaz de Corcuera I, Rodríguez-Freixinós V, et al. SEOM guidelines for cervical cancer. Clin Transl Oncol 2012;14:516-9.
34. Sharma C, Deutsch I, Horowitz D, et al. Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. Cancer 2012;12: 3618-3626.
35. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jernal A. Cancer statistics 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. Cancer J Clin 2011;61:212-36.
36. Reade CJ, Eiriksson LP, Mackay H. Systemic therapy in squamous cell carcinoma of the vulva: Current status and future directions. Gynecol Oncol 2014;132:780-9.
37. Kumar S, Shah JP, Bryant CS, et al. A comparison of younger vs older women with vulvar cancer in the United States. Am J Obstet Gynecol 2009;200:e52-5.
38. Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, et al. Management and outcomes for elderly women with vulvar cancer over time. BJOG 2014;121:719-27.

0213-8573/14/28.2/60
Revisiones en Cancer
Copyright © 2014 Aran Ediciones, s. l.
Rev. Cancer (Madrid)
Vol. 28. N.º 2, pp. 60-68, 2014

Cáncer de pulmón en el paciente geriátrico

A. NAVARRO MENDIVIL, E. FELIP FONT

Servicio Oncología Médica. Hospital Vall d´Hebrón. Barcelona

RESUMEN

El cáncer de pulmón representa la primera causa de mortalidad por cáncer a nivel mundial. El cáncer no microcítico de pulmón (CPCNP) supone el 85 % del total, correspondiendo el 15 % restante al carcinoma microcítico (CPCP). La mitad de pacientes tiene al menos 70 años de edad al diagnóstico. Sin embargo, esta población está poco representada en los ensayos clínicos randomizados. Debido a que habitualmente el paciente geriátrico presenta comorbilidades concomitantes y mal estado general, se debe optimizar cuidadosamente la elección del tratamiento, teniendo en cuenta los beneficios esperados y los riesgos potenciales. El tratamiento quirúrgico es el tratamiento fundamental en el CPCNP en estadio localizado; el paciente geriátrico no debería ser excluido de recibir cirugía, una vez realizada una correcta evaluación de los riesgos. La radioterapia estereotáctica ablativa parece ser una buena alternativa a la cirugía. La quimioterapia adyuvante en pacientes geriátricos seleccionados puede ofrecer beneficio similar al evidenciado en el joven. La quimiorradioterapia concurrente para CPCNP localmente avanzado es la opción preferida si es factible. En enfermedad avanzada, si hay una alteración molecular, tal como la mutación de EGFR o la translocación de ALK, la terapia dirigida es el tratamiento de elección. En caso contrario, la quimioterapia basada en platino doblete o la monoterapia con un solo fármaco pueden estar indicadas en función del estado general del paciente. El CPCP en el paciente geriátrico con buen estado funcional debería ser manejado como en el paciente joven, si bien existe una falta de datos prospectivos.

PALABRAS CLAVE: Geriátrico. Adyuvante. Metastásico. Terapia dirigida.

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer related mortality worlwide. Non small cell lung cancer (NSCLC) accounts 85 % of cases, the remaining 15 % is due to small cell lung cancer (SCLC). Nearly half of the patients diagnosed of NSCLC are 70 years old. However, the elderly patients are under-represented in clinical trials. Due to they usually have concomitant comorbidities and poor general condition, clinicians must carefully optimize the treatment, taking into account the expected benefits and the potential risks. Surgical treatment is the cornstone of localized-stage NSCLC and the elderly should not be denie to receive surgery if indicated after performing an adecuate evaluation of risks. Stereotactic ablative radiotherapy seems to be a good alternative to surgery. Adjuvant chemotherapy in selected elderly patients may lead to the same benefit than the younger counterpart. Concurrent chemo-radiation for locally-advanced NSCLC is the preferred option if possible. In the advanced setting, if there is a driver alteration such as EGFR mutation or ALK translocation, targeted therapy is the treatment of choice. If not, doublet-platinum based chemotherapy or single-agent monotherapy may be indicated according to patient´s overall condition. SCLC in the elderly with good performance status should be managed as in younger patients, but there is a lack of prospective data to clarify this issue.

KEY WORDS: *Elderly. Adjuvant. Metastasic. Targeted therapy.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa la principal causa de muerte relacionada con cáncer en los países occidentales (1). El tratamiento de los pacientes con cáncer de pulmón viene determinado por el subtipo histológico, estadiaje, características moleculares y estado general (valorado según la escala ECOG PS). Dentro de los dos

grandes grupos de acuerdo a histología, el carcinoma de células no pequeñas (CPCNP) constituye el 85 % de los casos, mientras que el carcinoma de célula pequeña (CPCP) representa el 15 % restante. La mayoría de pacientes debutan con enfermedad avanzada al diagnóstico, de tal forma que la finalidad terapéutica es únicamente paliativa.

Datos aportados por el programa SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) demuestran que el 47 % de los pacientes afectos de cáncer de pulmón tiene al menos 70 años de edad (2). El envejecimiento está asociado a un incremento en la tasa de comorbilidades y a un deterioro de la función orgánica, lo cual puede alterar la farmacocinética y limitar la tolerabilidad a la terapia antineoplásica. El paciente geriátrico con cáncer, por tanto, frecuentemente presenta condiciones médicas y fisiológicas especiales que hacen prioritaria de individualización del tratamiento de acuerdo a la relación riesgo-beneficio de cada herramienta terapéutica (3).

A pesar de que en la práctica clínica diaria el paciente geriátrico representa un volumen asistencial muy significativo, está poco representado en la mayoría de ensayos clínicos (4). En este sentido, un análisis del NCCTG (North Central Cancer Treatment Group) demostró la necesidad de estudios específicos dirigidos a población geriátrica para conseguir aumentar el reclutamiento y de este modo poder tener nivel de evidencia consistente en este grupo de pacientes (5).

En este capítulo dedicado al manejo del cáncer de pulmón en el paciente geriátrico se realiza una revisión de los aspectos más relevantes de la patología, desde el tratamiento quirúrgico en el estadio localizado hasta la terapia dirigida en la enfermedad avanzada. De forma más limitada, se abordan aspectos generales del carcinoma microcítico de pulmón.

CARCINOMA NO MICROCÍTICO DE PULMÓN

ESTADIO LOCALIZADO

Tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para CPCNP estadio I, II y IIIA seleccionados, y representa la única estrategia terapéutica con potencial curativo (6). En las guías de la British Thoracic Society se enfatiza en no considerar la edad como un criterio relevante en sí mismo a la hora de valorar un paciente potencialmente candidato a tratamiento quirúrgico (7).

La lobectomía con linfadenectomía mediastiníca es el tratamiento de elección en pacientes con CPCNP en estadio localizado. Uno de los aspectos fundamentales a tener en cuenta es la morbimortalidad inherente al acto quirúrgico. En una revisión retrospectiva no se evidenciaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad postoperatoria según rangos de edad < 70 años, 70-80 años y > 80 años, si bien la mortalidad era significativamente mayor en el paciente geriátrico sometido a neumonectomía (8). En otro estudio retrospectivo en el que se revisaban datos de supervivencia obtenidos del registro SEER de pacientes sometidos a neumonectomía por CPCNP estadio I y II entre 1988 y 2010, la supervivencia a 5 años era del 49,8 % (IC 95 %, 45,3-54,8 %) para < 50 años; del 40,5 % (IC 95 %, 38,8-42,2 %) para 50-69 años; del 28,9 % (IC 95 %, 26,6-31,5 %) para 70-79 años; y del 18,8 % (IC 95 %, 14,2-24,8 %) para > 79 años ($p < 0,001$). El incremento en edad fue el factor predictivo más potente asociado a peor supervivencia global (HR: 1,34 por década de vida; $p < 0,001$) (9).

Existen datos que indican que resecciones quirúrgicas más limitadas, como la segmentectomía, podrían ser equivalentes a la lobectomía en pacientes con tumores menores de 2 cm de tamaño, y asociándose a menor tasa de morbimortalidad. En la última década se ha desarrollado la técnica de cirugía por videotoracoscopia (VATS), con resultados oncológicos equivalentes a la cirugía abierta y con menor tasa de complicaciones postoperatorias. En un estudio retrospectivo de 577 pacientes > 65 años afectos de CPCNP estadio I tratados con VATS *versus* segmentectomía abierta, se reporta una menor tasa de complicaciones postoperatorias (OR: 0,55, IC 95 %: 0,37-0,83), un menor riesgo de ingreso en unidad de cuidados intensivos (OR: 0,18, IC 95 %: 0,12-0,28) y una menor estancia hospitalaria (OR: 0,41, IC 95 %: 0,21-0,81) en el brazo de VATS en comparación con el de cirugía convencional. Los resultados de supervivencia, tanto global como cáncer-específica, no difirieron de forma significativa entre ambos grupos (10).

De todo ello se puede concluir que el tratamiento quirúrgico en el paciente geriátrico es una opción plausible si se realiza una correcta evaluación preoperatoria de función cardiorrespiratoria, comorbilidades y estado funcional basal. La lobectomía es el tratamiento estándar, si bien existen datos recientes que muestran datos de suprevivencia similares y menor tasa de morbimortalidad con resecciones.

Radioterapia radical

En pacientes con CPCNP en estadio localizado no aptos para resección quirúrgica la radioterapia radical se considera el tratamiento de elección, si bien la supervivencia es menor a la obtenida con el tratamiento quirúrgico (11). Estudios retrospectivos de tratamiento de radioterapia en pacientes geriátricos con CPCNP estadio I y II han reportado beneficio en supervivencia similar al obtenido en el paciente joven (12). En la última década se ha constatado la irrupción de la técnica de ablación estereotáctica. El grupo holandés ha actualizado datos de supervivencia en pacientes > 75 años afec-

tos de CPCNP en estadio I tratados con radioterapia, observando un aumento de supervivencia global, pasando de 17 meses en el periodo de 2001-2003 hasta 26 meses en el periodo de 2007-2009 (p = 0,001) y ello atribuible potencialmente al incremento del uso de radioterapia estereotáctica. En un estudio reciente, se reportaron datos de 24 pacientes octogenarios con CPCNP estadio I médicamente inoperables tratados con radioterapia estereotáctica, consiguiendo una supervivencia libre de enfermedad a los 24 meses del 77 % (IC 95 %, 61-97 %) y una supervivencia global a los 24 meses del 74 % (IC 95 %, 57-94 %) (13).

Por tanto, podríamos considerar el tratamiento de radioterapia con intención radical, especialmente con las nuevas técnicas de ablación estereotáctica, como una alternativa a la cirugía en el paciente geriátrico con CPCNP estadio I médicamente inoperable.

Quimioterapia adyuvante

En el paciente con CPCNP en estadio II y III resecado se recomienda quimioterapia adyuvante basada en cisplatino en base a estudios randomizados en los que se demostró un incremento significativo en supervivencia. En dichos estudios, la representatividad de la población geriátrica fue baja, por lo que en la práctica clínica diaria el nivel de evidencia en la toma de decisiones en esta subploblación se basa en análisis retrospectivos y extrapolación de datos obtenidos en el paciente joven, con la limitación obvia que ello supone.

En un análisis retrospectivo del estudio NCIC-BR10 se evaluó el impacto de la edad en la supervivencia, el cumplimiento del tratamiento de quimioterapia y la toxicidad asociada (14). En este análisis se consideró 65 años como punto de corte para consideración de paciente geriátrico. Se analizaron datos obtenidos de 327 pacientes jóvenes y de 155 pacientes geriátricos. El grupo de población geriátrica recibió comparativamente menos dosis de quimioterapia sin observarse diferencias significativas en toxicidad. En la población geriátrica se evidenció una mayor supervivencia global en el brazo de quimioterapia en comparación con el grupo control de observación (HR: 0,61, p = 0,04), si bien en el subgrupo de > 75 años (n = 23) la supervivencia fue peor que en el subgrupo de 65-75 años. Se deduce de ello un potencial rol de la quimioterapia adyuvante basada en cisplatino-vinorelbina en el paciente mayor de 65 años de edad.

En el metaanálisis LACE se incluyeron 4.584 pacientes categorizados en tres grupos de edad < 65 (n = 3.269, 71 %), 65-69 (n = 901, 20 %) y ≥ 70 (n = 414, 9 %) (15). Se analizó la eficacia y toxicidad de la quimioterapia y se comparó en estos tres grupos. El paciente de ≥ 70 años recibió de forma significativa menos dosis de cisplatino (p < 0,0001) y menos ciclos de tratamiento (p < 0,0001), pero aún así el beneficio en supervivencia fue similar al obtenido en los otros dos grupos de pacientes más jovenes. Las tasas de toxicidad fueron similares en todos los grupos de edad. Como era esperado, en el grupo de pacientes de ≥ 70 años hubo un mayor número de muertes por causas no relacionadas con cáncer (p < 0,0001).

En un estudio a partir del Ontario Cancer Registry, se recogieron datos de 6.304 pacientes sometidos a resección quirúrgica entre 2001 y 2006 (16). El 44 % tenía al menos 70 años de edad. Cuando se analizó este subgrupo de población geriátrica, se evidenció que la administración de quimioterapia adyuvante había pasado de un 3 % en el periodo de 2001-2003 hasta un 16 % en el periodo de 2004-2006. La tasa de toxicidad severa asociada a quimioterapia fue similar en ambos grupos (< 70 y > 70 años). Asimismo, la supervivencia a 4 años en el paciente > 70 años aumentó en el periodo de 2004-2006 en comparación con el periodo de 2001-2003 posiblemente por la mayor implantación del tratamiento de quimioterapia adyuvante. En el congreso ASCO en 2011, Gu y cols. presentaron un trabajo en el cual reportaron, a partir del registro SEER, datos de 3.324 pacientes entre 1992 y 2005, afectos de CPCNP estadios II-IIIA resecados y > 65 años (17). El tratamiento adyuvante más empleado fue carboplatino (79 %) en comparación con cisplatino (16 %), con datos de beneficio en supervivencia similar para ambos tratamientos.

Se debe tener en cuenta que toda la evidencia científica disponible en el contexto de adyuvancia en CPCNP en el paciente geriátrico está basada en análisis retrospectivos y que ello puede conllevar sesgos de selección y por tanto la extrapolación de los resultados de la población general a la población geriátrica se debe realizar con cautela. Teniendo en cuenta dichas consideraciones, aparentemente el tratamiento de quimioterapia adyuvante podría ofrecer un beneficio similar al obtenido en el paciente joven; el carboplatino puede suponer una alternativa al cisplatino.

CPCNP ESTADIO LOCALMENTE AVANZADO

Diferentes estudios randomizados han demostrado la superioridad del tratamiento concurrente de quimiorradioterapia en comparación con el esquema secuencial, en pacientes con CPCNP estadio III irresecable. En estos estudios se demostró que el paciente geriátrico presentaba mayor mielosupresión y mayor toxicidad no hematológica que el joven. El paciente geriátrico en el estudio NCCTG 94-24-52 (18) tuvo mayor frecuencia de neumonitis; en el estudio RTOG 94-10 (19), de esofagitis; y en el estudio CALGB9130 (20), más toxicidad renal. A pesar del aumento de toxicidad observado, estos estudios sugieren que el paciente geriátrico con buen estado general puede obtener similar beneficio en supervivencia al evidenciado en el paciente joven.

Todos estos datos sugieren que el paciente geriátrico con buen estado general afecto de CPCNP estadio III debería recibir tratamiento multimodal si es factible, y preferiblemente dentro de ensayos clínicos específicos.

CPCNP ESTADIO AVANZADO

El tratamiento de quimioterapia en el paciente geriátrico afecto de CPCNP avanzado se asocia a una mayor toxicidad y ello ha conllevado en su menor uso en comparación con el paciente joven. Se han llevado a cabo diferentes estudios randomizados de quimioterapia focalizadas en el paciente geriátrico que han mostrado un beneficio en términos de supervivencia similar al obtenido en el paciente joven. El tratamiento sistémico debería realizarse de forma individualizada de acuerdo a las características histológicas y moleculares del tumor. En caso de que el tumor posea alteración molecular para la cual se dispone de tratamiento dirigido, bien mutación en EGFR o bien translocación de ALK, la terapia diana debería el tratamiento empleado dado su mayor tasa de respuesta y mejor perfil de tolerabilidad en comparación con la quimioterapia (21).

Terapia dirigida

Mutación de EGFR

La presencia de mutaciones activantes de EGFR confiere hipersensibilidad al tratamiento con inhibidores tirosin-kinasa contra EGFR (EGFR-ITK). En pacientes con CPCNP avanzado con mutación de EGFR se recomienda el tratamiento con EGFR-ITK en primera línea, en base a estudios fase III pivotales que han llevado a la aprobación actual de erlotinib, gefitinib y, más recientemente, afatinib.

Los EGFR-ITK se testaron inicialmente en el paciente geriátrico y no tributario de tratamiento de quimioterapia, dado su mejor perfil de toxicidad, sin atender a criterios de selección molecular.

En un estudio fase II de erlotinib que incluyó 80 pacientes > 70 años afectos de CPCNP avanzado se objetivó una tasa de respuesta del 10 %, de estabilización del 41 % y una mediana de supervivencia de 10,9 meses (22).

Un análisis retrospectivo del estudio BR.21, ensayo fase III doble ciego de erlotinib o placebo en CPCNP avanzado refractario, estudió la potencial influencia de la edad en el beneficio a erlotinib (23). En la población total del estudio había 163 pacientes geriátricos y 568 pacientes jovenes. No se evidenciaron diferencias significativas en supervivencia ni en tasa de respuesta entre ambos grupos de edad. En comparación con el paciente joven, el geriátrico experimentó una mayor toxicidad grado 3-4 (35 % *versus* 18 %; $p < 0,001$) y una mayor tasa de discontinuación debido a toxicidad (12 % *versus* 3 %; $p < 0,0001$).

Sin duda, el interés principal radica en el tratamiento con EGFR-ITK en población seleccionada por presencia de mutación activante de EGFR.

En un estudio japonés que incluyó 30 pacientes con CPCNP avanzado EGFR mutado, el tratamiento con gefitinib obtuvo una tasa de respuesta radiológica del 66 % y, más significativamente, de los 22 pacientes que inicialmente presentaban un ECOG PS de 3 o 4, en 15 de ellos (68 %) el ECOG PS mejoró a 0 o 1. La mediana de supervivencia global fue de 18 meses (24).

Dado el buen perfil de toxicidad y la eficacia obtenida en este subgrupo de población geriátrica, resulta prioritaria la determinación del estado mutacional de EGFR, y en caso de presencia de mutación asociada a sensibilidad, el tratamiento con EGFR-ITK está recomendado como primera elección.

Translocación de ALK

En un 3-5 % del total de pacientes afectos de CPCNP avanzado se halla la translocación del gen ALK. Existe evidencia en base a estudios fase III de la actividad de crizotinib en población con translocación ALK en situación de refractariedad a quimioterapia (25). En primera línea de tratamiento de CPCNP avanzado ALK+ recientemente en el congreso de ASCO 2014 se han comunicado los datos del estudio PROFILE1014 de crizotinib *versus* doblete de quimioterapia, mostrando beneficio en tasa de respuesta y supervivencia libre de progresióm para el brazo de crizotinib. A pesar de la baja representatividad de la población geriátrica en estos estudios (16 % en el estudio PROFILE 1007 en brazo de crizotinib), dado el buen perfil de toxicidad y la eficacia obtenida, resultaría prioritario el tratamiento con crizotinib en el paciente con CPCNP avanzado ALK+.

Quimioterapia con agente único

En pacientes geriátricos y con ECOG PS 2, el tratamiento con agente único de quimioterapia fue uno de los primeros planteamientos evaluados. Se ha demostrado su impacto positivo en supervivencia global sin ocasionar deterioro en parámetros de calidad de vida. Actualmente el tratamiento con fármacos de tercera generación en monoterapia, como vinorelbina, gemcitabina, docetaxel y paclitaxel es una opción considerada en las guías clínicas.

El estudio italiano fase III ELVIS (Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study) es el primer estudio randomizado que demostró beneficio del tratamiento de quimioterapia en población geriátrica, tanto en supervivencia como en calidad de vida (26). Este estudio incluyó 191 pacientes ≥ 70 años que fueron randomizados a recibir vinorelbina *versus* sólo tratamiento de soporte.

Aproximadamente un 25 % de los pacientes presentaban un ECOG PS 2. En el brazo de vinorelbina se evidenció una mayor supervivencia global (28 *versus* 21 semanas, *hazard ratio* [HR] 0,65, IC 95 % 0,45-0,93). Asimismo en el brazo de quimioterapia se objetivó una mayor puntuación en parámetros de calidad de vida y una mejoría de la sintomatología relacionada con la neoplasia. En este estudio, el tratamiento con vinorelbina se asoció con perfil aceptable de toxicidad, con una tasa de neutropenia grado 3/4 del 10 %, de anemia grado 2/3 del 16 %, y como principales toxicidades no hematológicas, la astenia y el estreñimiento.

El grupo japonés desarrolló el estudio WJTOG 9904, ensayo fase III incluyendo 182 pacientes ≥ 70 años que fueron randomizados a recibir cuatro ciclos de docetaxel 60 mg/m^2 trisemanal o vinorelbina 25 mg/m^2 esquema día 1 y 8 cada 21 días (27). La mayoría de pacientes presentaba un ECOG PS de 0 o 1. En el brazo dedocetaxel se objetivó una mayor tasa de respuesta (23 % *versus* 10 %, p = 0,019) y una mayor supervivencia libre de progresión (5,5 *versus* 3,1 meses, p < 0,001) en comparación con el brazo de vinorelbina. Sin embargo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia global entre ambos brazos (14,3 *versus* 9,9 meses, HR 0,78, IC 95 % 0,56-1,08, p = 0,138). El tratamiento con docetaxel demostró un impacto significativo en cuanto a mejoría de clínica de hiporexia y astenia si bien se asoció con una mayor tasa de neutropenia severa (83 % *versus* 69 %).

Fidias y cols. reportaron un estudio fase II de paclitaxel semanal con 35 pacientes de 70-85 años de edad afectos de CPCNP avanzado (28). La tasa de respuesta fue del 23 %, la mediana de tiempo hasta fracaso de tratamiento fue de 5,2 meses y la mediana de supervivencia global fue de 10,3 meses. En cuanto a toxicidad grado 3/4, se objetivó una tasa de neutropenia del 5,8 %, de hiperglucemia del 17,6 %, de neuropatía del 5,8 % y de infección del 8,8 %.

En un estudio fase II de gemcitabina se incluyeron 52 pacientes afectos de CPCNP avanzado (29). Se reportó una tasa de respuesta del 38.5 % y de estabilización del 36,5 %, una mediana de supervivencia libre de progresión de 22 semanas y una supervivencia global de 34 semanas, así como una mejoría estadísticamente significativa en parámetros de calidad de vida tras los tres primeros ciclos de gemcitabina (p = 0,045). El perfil de toxicidad fue aceptable.

Leong y cols. publicaron un estudio fase II randomizado de tres brazos de tratamiento en monoterapia (gemcitabina, vinorelbina o docetaxel) que incluyó 134 pacientes con CPCNP avanzado con ECOG PS 2-3 y/o ≥ 70 años (30). Las tasas de respuesta fueron del 16 %, 20 % y 22 % para gemcitabina, vinorelbina y docetaxel, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

Quimioterapia de combinación libre de platino

Dado el perfil de toxicidad asociada al tratamiento con cisplatino y sus potenciales limitaciones de uso en el paciente geriátrico con comorbilidades, se desarrollaron estudios randomizados para valorar la eficacia de combinaciones de agentes de quimioterapia, sin incluir platino.

El grupo italiano reportó el estudio MILES (Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study) en el cual 698 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento con gemcitabina, vinorelbina o una combinación de ambos. Todos los pacientes eran ≥ 70 años y un 20 % de ellos presentaba un ECOG PS 2 (31). El regimen de combinación no consiguió aumentar de forma significativa la tasa de respuesta en comparación con cualquiera de los brazos de monoterapia, bien vinorelbina o gemcitabina (21 %, 18 % y 16 %, respectivamente). Tampoco se reportó un aumento en supervivencia global (30, 36 y 28 semanas, respectivamente). La calidad de vida fue similar en los tres brazos.

En otro estudio que comparó el tratamiento de docetaxel semanal *versus* la combinación de docetaxel y gemcitabina en 350 pacientes geriátricos afectos de CPCNP avanzado, la terapia de combinación no aumentó supervivencia en comparación con docetaxel semanal (32). Ambos esquemas mostraron un perfil aceptable de toxicidad.

Con el nivel de evidencia disponible actualmente, no se recomienda la quimioterapia de combinación libre de platino para el tratamiento del CPCNP avanzado en el paciente geriátrico.

Quimioterapia de combinación basada en platino

Los regímenes de quimioterapia de combinación basados en platino representan el estándar en pacientes jóvenes y con buen estado general afectos de CPCNP avanzado sin mutación de EGFR ni translocación de ALK. Existen datos obtenidos de análisis retrospectivos que evidencian un beneficio en supervivencia del tratamiento de quimioterapia en combinación similar para los pacientes > 65 años en comparación con los jóvenes (33,34). Se han desarrollado estudios randomizados prospectivos dirigidos de forma específica a población geriátrica y/o con ECOG PS 2.

El grupo cooperativo francés desarrolló un estudio fase III (IFCT-0501) que incluyó 451 pacientes de 70-89 años de edad con CPCNP avanzado (35). Aproximadamente un 30 % de los pacientes presentaban ECOG PS 2. Se realizaba randomización a recibir cuatro ciclos de carboplatino más paclitaxel o a terapia con agente único con gemcitabina o vinorelbina. Posteriormente a la progresión, en ambos brazos, los pacientes recibían tratamiento con erlotinib. A los 30 meses de segui-

TABLA I

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA LIBRE DE PLATINO MÁS REPRESENTATIVOS EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Estudio clínico	*Brazos de tratamiento*	*Número de pacientes*	*Tasa de respuesta (%)*	*Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)*	*Mediana de supervivencia global (meses)*
ELVIS (ELVIS Group) (26)	Vinorelbina	76	20 %	NR	6,5
	Tratamiento de soporte	78	NR	NR	4,9
WJTOG 9904 Kudoh et al. (27)	Docetaxel	91	23 %	5,5	14,3
	Vinorelbina	91	10 %	3,1	9,9
MILES Gridelli et al. (31)	Vinorelbina	233	18 %	4,5	8,5
	Gemcitabina	233	16 %	4,3	6,5
	Vinorelbina + gemcitabina	232	21 %	4,8	7,4
Hainsworth et al. (32)	Docetaxel + gemcitabina	174	25 %	4,8	5,5
	Docetaxel semanal	171	17 %	2,9	5,1

NR: no reportado.

miento, el brazo de combinación obtuvo una mediana de supervivencia global significativamente superior en comparación con el brazo de monoterapia (10,3 *versus* 6,2 meses, HR 0,64, IC 95 % 0,52-0.78) así como una mayor tasa de supervivencia (45 % *versus* 25 %), una mayor supervivencia libre de progresión (6,0 *versus* 2,8 meses, HR 0,51). La tolerancia al tratamiento fue aceptable en ambos brazos, si bien se evidenció una mayor tasa de neutropenia grado 3/4 en el brazo de combinación (48 % *versus* 12 %). En cuanto a la mortalidad potencialmente atribuible al tratamiento, se registraron diez muertes en el brazo de combinación (4,4 %) y tres en el brazo de monoterapia (1,3 %).

El grupo cooperativo italiano desarrolló dos estudios fase I/II con el objetivo de evaluar la seguridad de dosis reducidas de cisplatino en combinación con gemcitabina o vinorelbina (36). Cisplatino fue seguro y activo a una dosis de 60 mg/m^2 en combinación con gemcitabina y a una dosis de 40 mg/m^2 con vinorelbina. En el brazo de combinación con gemcitabina, el 83,3 % de los pacientes fueron tratados sin evidenciarse toxicidad inaceptable. La tasa de respuesta fue del 43,5 % (IC 95 % 30,6- 56,8) y la mediana de supervivencia libre de progresión y global, de 25,3 y 43,6 semanas, respectivamente. Por ello, actualmente se está llevando a cabo el estudio MILES-3 en el cual los pacientes son randomizados 1:1 a recibir gemcitabina o cisplatino/gemcitabina. Otro estudio, el MILES-4, va dirigido a pacientes con histología no escamosa y la randomización es a uno de los cuatro brazos de tratamiento: gemcitabina, cisplatino/gemcitabina, pemetrexed o cisplatino/pemetrexed. Los resultados de ambos estudios demostrarán el potencial rol del cisplatino en este contexto.

En otro estudio dirigido a población > 70 años y con ECOG PS 0-2, 181 pacientes fueron randomizados a recibir tratamiento con carboplatino en combinación con gemcitabina o paclitaxel (37). El objetivo principal del estudio era calidad de vida, sin encontrar diferencias entre ambos grupos de tratamiento. Se llevó a cabo una evaluación geriátrica (*comprehensive geriatric assessment* –CGA–) sin encontrar asociación entre puntuación en dicha escala y beneficio a tratamiento. Para los brazos de combinación con gemcitabina y paclitaxel, se evidenció una tasa de toxicidad grado 3/4 del 75 % y del 60 %, una tasa de respuesta del 27 % y 19 %, una mediana de supervivencia libre de progresión de 4,7 y de 4,5 meses y una mediana de supervivencia global de 8,6 y de 6,9 meses, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas.

Por tanto, el tratamiento con doblete de quimioterapia representa una potencial opción de tratamiento a valorar en el paciente geriátrico con ECOG PS 0-2 seleccionado.

Quimioterapia de combinación con bevacizumab

En pacientes afectos de CPCNP avanzado con histología no escamosa y buen ECOG PS, el estudio ECOG4599 demostró un aumento significativo en su-

pervivencia global con la adición de bevacizumab a la combinación de carboplatino-paclitaxel. Un análisis retrospectivo de dicho estudio ha objetivado que en los pacientes >70 años la adición de bevacizumab se asocia con una mayor toxicidad y mayor mortalidad relacionada con el tratamiento (6,3 % *versus* 2,6 %) (38). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en tasa de respuesta (29 % *versus* 17 %), ni en mediana de supervivencia libre de progresión (5,9 *versus* 4,9 meses), ni en mediana de supervivencia global (11,3 *versus* 12,1 meses).

El otro estudio pivotal de bevacizumab en CPCNP avanzado en primera línea, el estudio AVAiL, demostró beneficio en supervivencia libre de progresión con la adición de bevacizumab a la combinación de cisplatino-gemcitabina. En un subanálisis del estudio se objetivó que el beneficio en pacientes ≥ 65 años fue similar al evidenciado en el paciente joven, sin diferencias estadisticamente significativas en supervivencia global ni tampoco en toxicidad (39).

Un estudio observacional en base a datos obtenidos a partir del registro SEER analizó 1.500 pacientes ≥ 65 años tratados con carboplatino-paclitaxel con o sin bevacizumab en 2006-2007 (40). No se hallaron diferencias significativas en supervivencia con la adición de bevacizumab (mediana de supervivencia, 9,7 *versus* 8,9 meses; tasa de supervivencia a 12 meses, 39,6 % *versus* 40,1 %).

En un estudio alemán multicéntrico fase III reportado en el congreso ASCO en 2013, 251 pacientes de ≥ 65 años de edad fueron randomizados a recibir pemetrexed más bevacizumab (PB) o pemetrexed más carboplatino más bevacizumab (PBC) (41). En ambos brazos, los pacientes recibían terapia de mantenimiento con bevacizumab, quedando a criterio del investigador la continuación del tratamiento con pemetrexed. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos ni en mediana de supervivencia libre de progresión (6,8 *versus* 4,8 meses), ni en supervivencia global (15,8 *versus* 12,0 meses).

De acuerdo a la evidencia disponible, no existen datos que apoyen el uso de bevacizumab en el paciente geriátrico afecto de CPCNP avanzado.

CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN

El carcinoma de célula pequeña de pulmón (CPCP) supone un 15 % del total de casos de cáncer de pulmón. Aproximadamente un tercio de los pacientes tienen ≥ 70 años de edad al diagnóstico. En el CPCP localizado, el tratamiento de quimiorradioterapia es de elección. En el paciente geriátrico se debe valorar cuidadosamente el riesgo de esofagitis y neumonitis (42,43). Los avances en las técnicas de irradiación podrían tener un impacto disminuyendo la toxicidad asociada. Para el tratamiento del CPCP en estadio avanzado, la combinación de cis o carboplatino y etopósido se considera estándar, ofrece una tasa de respuesta del 60-80 % y una mediana de supervivencia global de 8-13 meses (44). De nuevo, los datos en el paciente geriátrico son escasos debido a la baja representatividad de esta subploblación en los estudios randomizados. Existen datos retrospectivos que sugieren que el paciente geriátrico podría obtener un beneficio en supervivencia similar al evidenciado en el paciente joven, pero con mayor toxicidad. En un análisis retrospectivo con datos obtenidos del registro SEER, se analizaron entre 1992 y 2001, 10.428 pacientes de

TABLA II

ESTUDIOS RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINO MÁS REPRESENTATIVOS EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

Estudio clínico	*Brazos de tratamiento*	*Número de pacientes*	*Tasa de respuesta (%)*	*Mediana de supervivencia libre de progresión (meses)*	*Mediana de supervivencia global (meses)*
IFCT 0501 Quoix et al. (35)	Vinorelbina o gemcitabina	226	10 %	2,8	6,2
	Carboplatino + paclitaxel semanal	225	27 %	6,0	10,3
MILES2P Gridelli et al. (36)	Cisplatino + gemcitabina	60 (fase II)	43 %	6,3	10,9
	Cisplatino + vinorelbina	61 (fase II)	36 %	5,3	8,3
NVALT-3 Biesma et al. (37)	Carboplatino + gemcitabina	90	27 %	4,7	8,6
	Carboplatino + paclitaxel	91	19 %	4,5	6,9

≥ 65 años afectos de CPCP. Se constató un beneficio de 6 meses de incremento en supervivencia en pacientes que recibian quimioterapia, incluso en la población de ≥ 80 años (45).

CONCLUSIONES

El cáncer de pulmón en el paciente geriátrico representa un importante problema de salud pública. Debido a las comorbilidades inherentes a la edad, el manejo terapéutico de esta población requiere de una valoración exhaustiva de riesgos-beneficios de cada herramienta. Una adecuada selección de pacientes es fundamental para poder ofrecer el tratamiento más correcto en cada caso. La edad en si misma no ha de ser un criterio relevante a la hora de considerar un determinado planteamiento terapéutico. Existe evidencia de que el paciente geriátrico correctamente seleccionado obtiene un beneficio en supervivencia similar al evidenciado en el joven respecto al tratamiento quirúrgico, a la quimioterapia adyuvante, a la quimiorradioterapia concurrente en enfermedad localmente avanzada y a la poliquimioterapia en estadio avanzado, así como al tratamiento tanto radical de quimiorradioterapia como paliativo de quimioterapia en el carcinoma microcítico. Actualmente, y debido al mayor conocimiento de la biología molecular de esta enfermedad, resulta mandatorio la determinación de todas las alteraciones moleculares predictivas de respuesta a terapia dirigida; a día de hoy, la mutación de EGFR y la translocación de ALK.

CORRESPONDENCIA:
Alejandro Navarro Mendivil
Servicio Oncología Médica
Hospital Vall d´Hebrón
Passeig de la Vall d´Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: alexnavarro84@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
2. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: An analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. J Clin Oncol 2007;25:5570-7.
3. Repetto L, Venturino A, Fratino L, et al. Geriatric oncology: A clinical approach to the older patient with cancer. Eur J Cancer 2003;39:870-80.
4. 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.
5. Jatoi A, Hillman S, Stella P, et al. Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the north Central Cancer Treatment Group. J Clin Oncol 2005;23:9113-9.
6. Scott WJ, Howington J, Feigenberg S, et al. Treatment of non small cell lung cancer stage I and stage II: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2007;132(3 Supl.):234S-42S.
7. Lim E, Baldwin D, Beckles M, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. Thorax 2010;65(Supl. 3):iii 1-27.
8. Pagni S, McKelvey A, Riordan C, et al. Pulmonary resection for malignancy in the elderly: is age still a risk factor? Eur J Cardiothorac Surg 1998;14:40-4; discussion 44-5.
9. Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, et al. Survival in the elderly after pneumonectomy for early-stage non-small cell lung cancer: A comparison with nonoperative management. J Am Coll Surg 2014;218(3):439-49.
10. Smith C, Kale M, Mhango G, et al. Comparative outcomes of elderly stage I lung cancer patients treated with segmentectomy via video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection. J Thorac Oncol 2014;9(3):383-89.
11. Hurria A, Kris MG. Management of lung cancer in older adults. CA Cancer J Clin 2003;53(6):325-41.
12. Yellen SB, Cella DF, Leslie WT. Age and clinical decision making in oncology patients. J Natl Cancer Inst 1994;86:1766-70.
13. Sandhu A, Lau S, Rahn D, et al. Stereotactic body radiation therapy in octogenarians with stage I lung cancer. Clin Lung Cancer 2013; (13):S1525-7304.
14. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. J Clin Oncol 2007;25(12):1553-61.
15. Fruh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2008;26(21):3573-81.
16. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: A population-based study in Ontario, Canada. J Clin Oncol 2012;30:1813-21.
17. Gu F, Strauss GM, Wisnivesky JP. Platinum-based adjuvant chemotherapy (ACT) in elderly patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) in the SEER-Medicare database: Comparison between carboplatin- and cisplatin-based regimens. ASCO Meeting Abstracts 2011;29:7014.
18. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. J Clin Oncol 2003;21:3201-6.
19. Langer CJ, Hsu J, Curran WJ, et al. Elderly patients with locally advanced non-small cell lung cancer (LA NSCLC) benefit from combined modality therapy, secondary analysis of radiation therapy oncology group (RTOG) 94-10. Proc ASCO 2002;21:299a.
20. Rocha Lima CM, Herndon 2nd JE, Kosty M, et al. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: An evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. Cancer 2002;94:181-7.
21. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. J Thorac Oncol 2013;8(7):823.
22. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2007;25:760-6.
23. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, et al. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: An analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. J Clin Oncol 2008;26(14):2350-7.
24. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27(9):1394.

25. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med 2013;368:2385-94.
26. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study (ELVIS) Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999;91:66-72.
27. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006;24:3657-63.
28. Fidias P, Supko JG, Martins R, et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2001;7:3942-9.
29. Bianco V, Rozzi A, Tonini G, et al. Gemcitabine as single agent chemotherapy in elderly patients with stages III-IV non-small cell lung cancer (NSCLC): A phase II study. Anticancer Res 2002;22(5):3053-6.
30. Leong SS, Toh CK, Lim WT, et al. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. J Thorac Oncol 2007;2(3):230-6.
31. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced nonsmall-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 2003;95:362-72.
32. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C, et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced non small cell lung cancer: A randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. Cancer 2007;110(9):2027-34.
33. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2002;346:92-8.
34. Fossella F, Pereira JR, von Pawel J, et al. Randomized, multinational, phase III Study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 Study Group. J Clin Oncol 2003;21(16):3016-24.
35. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet 2011;378:1079-88.
36. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non small-cell lung cancer: The MILES-2P studies. J Clin Oncol 2007;25:4663-9.
37. Biesma B, Wymenga ANM, Vincent A, et al. Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin-gemcitabine or carboplatin-paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. Ann Oncol 2011; 22:1520-7.
38. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: Analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. J Clin Oncol 2008;26:60-5.
39. Leighl N, Zatloukal P, Mezger J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based therapy in elderly patients with advanced or recurrent nonsquamous non-small cell lung cancer in the phase III BO17704 study (AVAiL). J Thorac Oncol 2010;5:1970-6.
40. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, et al. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. JAMA 2012;307(15):1593.
41. Schuette W, et al. A randomized phase III trial of pemetrexed and bevacizumab versus pemetrexed, bevacizumab, and carboplatin as first-line treatment for elderly patients with advanced nonsquamous, non-small cell lung cancer (abstract 8013). American Society of Clinical Oncology 2013 meeting.
42. Siu LL, Shepherd FA, Murray N, et al. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 1996;14:821-8.
43. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ, et al. Results of combined modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. Cancer 2005;103:2349-54.
44. Simon GR, Turrisi A. Management of small cell lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. Chest 2007;132(3 Supl.):324S-339S.
45. Caprario LC, Kent DM, Strauss GM. Effects of chemotherapy on survival of elderly patients with small-cell lung cancer: Analysis of the SEER-Medicare Database. J Thorac Oncol 2013;8(10):1272-81.

0213-8573/14/28.2/69
Revisiones en Cancer
Copyright © 2014 Aran Ediciones, s. l.
Rev. Cancer (Madrid)
Vol. 28. N.º 2, pp. 69-74, 2014

Cáncer de próstata en el anciano

M.A. CLIMENT, M.J. JUAN, M. CHILET

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

El cáncer de próstata es el más prevalente de los tumores masculinos y afecta de forma predominante a pacientes de edad avanzada. La mediana de edad de presentación es 68 años. Los pacientes mayores son una población heterogénea en cuanto a su situación funcional y el número y gravedad de diferentes enfermedades que presentan. Tanto las guías terapéuticas como los ensayos clínicos realizados no suelen tener en cuenta a esta población de forma adecuada. La valoración geriátrica integral es la mejor manera de valorar a estos pacientes, pero tiene el inconveniente de requerir mucho tiempo para poder aplicarla apropiadamente. El grupo de trabajo en cáncer de próstata de la SIOG (Sociedad Internacional de Geriatría Oncológica) establece que los factores más importantes para evaluar el estado de salud en los pacientes ancianos con cáncer de próstata son la existencia de comorbilidades, el estado de dependencia y el estado de nutrición, de forma que clasifica a los pacientes como sanos, vulnerables, frágiles y demasiado enfermos. Los tratamientos deberían adaptarse según la situación de paciente.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Pacientes ancianos. Valoración geriátrica. Tratamiento.

ABSTRACT

Prostate cancer is the most prevalent of male cancers. It is meanly a disease of older men because de median age at diagnosis is 68 years. Older patients are heterogeneous because of different functional status and de number and severity of co-morbidities associated with age. Moreover, neither in therapeutic guidelines nor in clinical trials older patients are sufficiently represented. Comprehensive geriatric assessment is the best tool to evaluate older patients, but it is time consuming. SIOG (International Society of Geriatric Oncology) Prostate Working Group established that the most important factors to consider for the evaluation of health status in older men with prostate cancer were co-morbidities, dependence status, and nutritional status. These tools enable older men with prostate cancer to be classified into one of four health status categories: Healthy or fit, vulnerable, frail or too sick. Treatments should be adapted to health status of the patients.

KEY WORDS: *Prostate cancer. Older patients. Geriatric assessment. Treatment.*

INTRODUCCIÓN

El porcentaje de pacientes de edad avanzada con diagnóstico de cáncer aumenta en los países industrializados en la medida en que se eleva la expectativa de vida y esta tendencia seguirá aumentado en el futuro con toda probabilidad. El cáncer de próstata es el más prevalente de los tumores masculinos y afecta de forma predominante a pacientes de edad avanzada. La mediana de edad de presentación es 68 años y dos tercios de las muertes se producen en hombres mayores de 75 años. Representa la segunda causa de muerte por cáncer en EE. UU. y la tercera en Europa (1,2). Las guías clínicas publicadas hasta el momento no suelen hacer mención de los tratamientos recomendables para pacientes de edad avanzada que, por otra parte, suelen ser pacientes con comorbilidades más o menos graves y con una cantidad de tratamientos asociados importante. Estas comorbilidades y sus tratamientos, junto al deterioro funcional que suele acompañar a estos ancianos, puede aumentar el

riesgo de que presenten toxicidad importante asociada a los tratamientos oncológicos, así como un aumento del riesgo de muerte (3-7). En una serie de modelos predictivos de mortalidad se ha descrito que la edad mayor de 70 y de 80 años es factor predictivo de mortalidad tanto en pacientes que están hospitalizados como en los que no (8-10). Además del origen del tumor, la anatomía patológica o el estadio tumoral, los oncólogos decidimos los tratamientos que debemos administrar en función de la edad como factor importante, pero no solemos tener tan en cuenta la presencia de comorbilidades o el deterioro funcional o cognitivo de los pacientes. La realidad clínica es que hay una gran heterogeneidad entre pacientes de una misma edad y es importante manejar herramientas que nos posibiliten evaluar la situación funcional real de estos ancianos.

Además, el problema se agrava porque los pacientes mayores no se han visto proporcionalmente representados en las poblaciones incluidas en los ensayos clínicos que han servido para la aprobación de nuevos fármacos, lo que limita la extrapolación de los datos obtenidos en los mismos a la práctica clínica habitual (11-13). Esta incertidumbre clínica lleva en muchas ocasiones a infratratar a algunos pacientes o, por el contrario, a provocar toxicidades innecesarias a otros, con la falta de eficacia que puede suponer en el primer caso o el deterioro en la calidad de vida del paciente en el segundo. Los pacientes mayores que son incluidos en los estudios clínicos aleatorizados suelen tener un buen estado general *(fit)* y, por el contrario, no suelen estar representados los pacientes más vulnerables que tienen más predisposición a presentar efectos secundarios y tienen peor pronóstico. Además, en los ensayos clínicos, normalmente no se utilizan herramientas de valoración geriátrica. Es importante saber que la mayoría de los pacientes con edad superior a 65 años sufren de enfermedades concomitantes, pérdidas funcionales, síndromes geriátricos y enfermedades físicas que llegan afectar al 74 % de las pacientes con cáncer de mama y hasta el 86 % de los pacientes con cáncer colorrectal (14). La evaluación geriátrica de los pacientes ancianos puede ayudar a determinar su elegibilidad para ser incluidos en ensayos clínicos, la elección de tratamientos y la posible vulnerabilidad a la hora de presentar posible efectos secundarios, muy por encima del dato de la edad y del estado general medido por el ECOG o el índice de Karnofsky. Aunque la reducción de la mortalidad es un objetivo importante en todos los pacientes, otros objetivos como la capacidad de llevar una vida independiente con buena calidad de vida pueden ser tanto o más importantes y podrían ser un objetivo a tener en cuenta en los resultados de los ensayos clínicos. Así, la repercusión de los tratamientos en la calidad de vida o en la posibilidad de llevar una vida independiente, se debe investigar también, en vistas a poder tomar buenas decisiones clínicas y, además, que el paciente pueda intervenir en las decisiones que le atañen como actor principal de su enfermedad.

ESCALAS PARA LA VALORACIÓN GERIÁTRICA DE LOS PACIENTES ANCIANOS

Debido a la heterogeneidad de los pacientes ancianos respecto a su estado funcional y posible eficacia y tolerancia a los tratamientos, se han elaborado diferentes escalas para poder evaluar la situación de los pacientes. La Evaluación Geriátrica Global –Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)– es la piedra angular de la evaluación geriátrica en oncología (15). Categoriza a los pacientes en frágil, vulnerable o *fit* y se ha demostrado que es un factor predictor de una muerte temprana tras la quimioterapia (16). Además puede usarse para identificar problemas específicos de los pacientes de edad, para poder realizar así una intervención médica adecuada en vistas a su solución o mejoría. La CGA se usa en la práctica clínica habitual oncogeriátrica y está recomendada por la SIOG (Sociedad Internacional de Geriatría Oncológica) y la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (17). Hay partes de esta Evaluación Geriátrica Global como la Escala de independencia en actividades de la vida diaria (ADL) o la de independencia en actividades instrumentales en la vida diaria (IADL) que se ha demostrado que tienen valor pronóstico en la población general y también en la oncológica (18,19). Debido a la duración que supone la evaluación geriátrica global en una consulta clínica, que siempre tiene limitaciones de tiempo, se ha intentado encontrar herramientas y cuestionarios más sencillos y fáciles de aplicar que determinen la población anciana realmente tributaria de realizar una Evaluación Geriátrica Global (20-22). Hay instrumentos validados que se han propuesto para este menester como The Vulnerable Elders Survey and G8 (21,22). La función de estas escalas simplificadas es distinguir con la mayor eficacia posible aquellos pacientes que requerirían una evaluación geriátrica global de aquellos en los que no sería necesaria, ya que muchos pacientes ancianos están sanos y podrían ser tratados con tratamientos estándar sin modificaciones importantes debido a su buen estado general y funcional. Incluso, cada día se observan resultados mejores en pacientes no considerados totalmente adecuados *(fit)* para los tratamientos, lo que sugiere que la gente mayor sana debería ser excluida del proceso de evaluación geriátrica estándar.

El grupo de trabajo para cáncer de próstata de la SIOG establece tres factores clave para la evaluación del paciente anciano con cáncer de próstata que afectan a su supervivencia: comorbilidades (determinada mediante el Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics), dependencia (determinada mediante la escala de ADL y IADL: Activities Daily Life e Instrumental Activities in Daily Life) y el estado nutricional (determinado mediante el porcentaje de pérdida de peso durante los tres meses últimos previos a la evaluación). Si se determina con estas herramientas que el paciente es frágil o vulnerable, sería candidato a realizarse una evaluación geriátrica global,

con la intención de determinar de forma más precisa las condiciones reales del enfermo, si es posible una intervención geriátrica que posibilite un tratamiento activo adecuado para su proceso oncológico o, por el contrario, es un paciente que debe ser tratado de forma paliativa debido a la baja eficacia prevista con los tratamientos y la toxicidad que puede revelarse con el tratamiento.

RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE TRABAJO EN CÁNCER DE PRÓSTATA DE LA SOCIEDAD INTERNACIONAL DE GERIATRÍA ONCOLÓGICA (SIOG)

DEFINICIÓN DE LOS DIFERENTES ESTADOS DE SALUD

La SIOG establece que los factores más importantes que deben ser considerados para la evaluación del estado de salud de un paciente anciano diagnosticado de cáncer de próstata deben ser la presencia de comorbilidades, o enfermedades intercurrentes, el grado de dependencia y el estado nutricional.

Las enfermedades intercurrentes son un factor de supervivencia reconocido en pacientes con cáncer de próstata (23) y se ha considerado que el Cumulative Illnes Score Rating-Geriatrics (CISR-G) es la mejor herramienta para evaluarlas, por encima del índice de Charlson, ya que también tiene en cuenta las enfermedades no letales. Clasifica las comorbilidades de acuerdo a su gravedad y su grado de control médico de la siguiente manera: Grado 0: sin problemas; grado 1: actualmente es un problema leve o fue anteriormente un problema grave; grado 2: gravedad moderada que requiere tratamiento de primera línea; grado 3: enfermedad grave o constante o problema crónico incontrolable; gado 4: muy grave o que requiere tratamiento inmediato o fallo de órgano terminal o fallo funcional importante.

Hay evidencias que el grado de deterioro funcional en las actividades de la vida diaria influye en la de los pacientes mayores. La dependencia puede ser evaluada de manera sencilla mediante las escalas ADL y IADL. La escala ADL puntúa la habilidad del paciente en hacer actividades de la vida diaria como bañarse, vestirse, ir al servicio, moverse, comer o la continencia. Cualquier deterioro se considera fuera de la normalidad en una paciente con cáncer de próstata con excepción de la incontinencia. La escala de IADL se establece con actividades que requieren un nivel cognitivo más alto. Cuatro ítems de la escala son aplicables a los hombres con cáncer de próstata: el manejo del dinero, el manejo de la medicación, ser capaz de usar transporte y ser capaz de usar el teléfono. Presentar un único deterioro en una actividad se considera fuera de la normalidad.

Por último, la malnutrición se ha mostrado relacionada con un aumento de las tasas de mortalidad en pacientes ancianos (24). El estado nutricional se puede evaluar de forma sencilla con la variación del peso durante los tres últimos meses: se considera un buen estado nutricional si ha perdido menos del 5 % del peso, en riesgo de malnutrición si ha perdido entre el 5 y 10 % y malnutrición importante si es mayor del 10 %.

Estas herramientas permiten la clasificación de los pacientes mayores con cáncer de próstata en cuatro categorías: sano o *fit,* vulnerable, frágil y terminal.

- *Sano:* el paciente no presenta ninguna comorbilidad seria (grados 0-2 de la escala CISR-G), es independiente funcionalmente (no hay dependencias en la escala ADL y IADL) y no tiene signos de malnutrición. El estado de salud de estos pacientes se considera suficientemente bueno como para tolerar cualquier tratamiento oncológico considerado estándar
- *Vulnerable:* el paciente es dependiente en uno o dos ítems de la escala IADL pero en ninguna de la ADL, o presenta una enfermedad intercurrente descontrolada (grado 3 de la escala CISR-G) o está en riesgo de malnutrición (pérdida de peso en los últimos tres meses de entre el 5 y 10 %). Los problemas médicos de estos pacientes pueden ser solucionados mediante intervención geriátrica, tras la resolución de los cuales pueden recibir cualquier tratamiento oncológico estándar.
- *Frágil:* el paciente es dependiente en uno o más ítems de la escala ADL, se presenta con dos o más comorbilidades descontroladas (al menos dos enfermedades intercurrentes grado 3 de la escala CISR-G o una comorbilidad con grado 4) o presenta malnutrición grave, es decir, una pérdida de peso en los tres últimos meses mayor del 10 %. Los pacientes de este grupo se deberían beneficiar de una intervención geriátrica y pueden ser tratados con tratamientos oncológicos adaptados.
- *Terminales o demasiado enfermos:* el paciente tiene un estado de salud muy deteriorado debido a la combinación de diferentes situaciones y probablemente sólo sea tributario de tratamientos paliativos.

Estos grupos son los que se recomienda tener en cuenta tanto para los tratamientos de la enfermedad localizada como la diseminada, mucho más allá de la edad como parámetro único.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

El objetivo del tratamiento es curativo, pero hay evidencia tanto en EE. UU. como en Europa que los pacientes ancianos reciben menos tratamientos curativos (25,26). La decisión terapéutica debe tener en cuenta el riesgo de morir por el cáncer de próstata (grado y estadio del tumor), el riesgo de morir por otro motivo (que depende de las comorbilidades que presente el paciente más que de la edad), los efectos adversos potenciales del tratamiento y los deseos del paciente. La prostatectomía radical mejora las expectativas vitales en los pacientes ancianos con pocas comorbilidades y con enfermedad moderadamente diferenciada o indiferenciada. En los

pacientes con enfermedades intercurrentes graves, el riesgo de morir por cáncer de próstata debe ser balanceado con el riesgo de morir por otro motivo. El riesgo de complicaciones postoperatorias inmediatas también parece más relacionado con las enfermedades intercurrentes que con la edad, al contrario que la incontinencia a largo plazo que parece más relacionado con la edad cronológica. La radioterapia externa tiene resultados parecidos de eficacia en población anciana frente a más joven. El tratamiento con deprivación androgénica en pacientes con tumores localizados tiene un beneficio modesto en la supervivencia de los pacientes, excepto en pacientes con elevaciones de PSA superiores a 50 ng/ml y con un tiempo de doblaje de PSA corto. Junto a esta falta de evidencia, se suma el efecto de la deprivación androgéncia en la densidad ósea y aumento de fracturas, la diabetes y la morbilidad cardiovascular (27-29). Este grupo de pacientes sería tributario de tratamiento con bisfosfonatos si hay disminución de la densidad ósea. En resumen, los pacientes sanos o vulnerables del grupo de mal pronóstico de D´Amico con una posibilidad de supervivencia de más de 10 años probablemente se beneficien de un tratamiento con intención curativa, mientras que los que pertenecen al grupo de bajo riesgo y posiblemente los de riesgo intermedio podrían beneficiarse de una actitud de seguimiento activo.

TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD AVANZADA

El tratamiento estándar es la deprivación androgénica ya sea con orquiectomía o análogos de la LHRH. En el momento que se produce la progresión a este tratamiento se debe realizar la retirada del tratamiento antiandrógeno si se ha administrado de forma conjunta. En el momento en que la enfermedad se define como resistente a la castración no hay evidencia sobre si debe mantenerse el tratamiento con los análogos de la LHRH pero los estudios recientes con nuevos tratamientos hormonales requieren su mantenimiento para poder mantener su eficacia. En todo paciente mayor en el que se instaura una deprivación androgénica debe realizarse un estudio de densidad mineral-ósea e iniciar tratamiento con suplementos con calcio y vitamina D o incluso bisfosfonatos en casos necesarios.

La edad no es contraindicación por sí misma para recibir tratamiento con quimioterapia. El beneficio del tratamiento con docetaxel en el estudio realizado contra mitoxantrone fue consistente entre los diferentes grupos de edad presentando unos *hazard ratios* de beneficio en la supervivencia similares entre los pacientes mayores y menores de 68 años (30,31). En la práctica real, el tratamiento con docetaxel trisemanal está asociado a una mayor tasa de neutropenia, frente al semanal que tiene una frecuencia superior de astenia. En la práctica clínica habitual, los pacientes sanos o vulnerables suelen ser tratados con el esquema trisemanal con mayor frecuencia que los pacientes frágiles que son tratados en mayor medida con el esquema semanal (32).

NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN (CPCR) EN POBLACIÓN ANCIANA

En los últimos años se ha aprobado un número importante de nuevos fármacos para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. El cabazitaxel (33), el acetato de abiraterona (34,35), la enzalutamida (36) y el radioisótopo Ra223 (37) han demostrado claramente un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia de estos pacientes.

De todas formas, los estudios pivotales realizados no han contemplado la posibilidad de incluir pacientes que se hayan sometido a una valoración geriátrica global. Aunque casi todos los estudios no tenían una edad límite que impidiera la inclusión y permitían que pacientes con estado general algo deteriorado (ECOG 2) fueran aleatorizados, los criterios de exclusión de la mayoría de ellos no permitieron que recibieran tratamiento del estudio pacientes con enfermedades intercurrentes no totalmente controladas (cardiopatías, hipertensión arterial, etc.). De la misma manera, no se valoró en ninguno de ellos el estado funcional de los pacientes. Todo esto hace que la extrapolación de los resultados pueda ser realizada a pacientes mayores sanos o *fit* e incluso a pacientes valorados como vulnerables, pero que no dispongamos de datos sobre la eficacia de estos tratamientos en pacientes frágiles. De cualquier manera, siempre puede obtenerse información sobre la población anciana basándose en un único criterio de valoración que es la edad, y de los pacientes con estado general alterado con el único criterio de la valoración mediante la escala ECOG de 2.

Respecto a la edad, en el estudio COU-AA-301 que evaluó la eficacia de abiraterona + prednisona comparada con placebo + prednisona en pacientes con CPCR que habían recibido y progresado tras tratamiento con docetaxel, el *hazard ratio* de beneficio en la supervivencia global (14,9 *vs*. 9,3 meses) de los pacientes con una edad superior a 75 años (un 28 % del total) es de 0,52 (0,38-0,71), una disminución del riesgo incluso mayor que en la población más joven (34). Del mismo modo, en el estudio COU-AA 302, que aleatoriza a los pacientes que no han recibido quimioterapia con taxotere a recibir abiraterona o placebo ambas con prednisona, el beneficio observado en la supervivencia libre de progresión radiológica, se mantiene en los pacientes mayores de 75 años –14,9 *vs*. 8,2 meses; HR 0,64 (0,48-0,84)– (35). Lo mismo sucede en el estudio AFFIRM realizado pacientes con CPCR que habían recibido y progresado tras tratamiento con docetaxel y que fueron aleatorizados a recibir enzalutamida o placebo. La disminución de riesgo de muerte o beneficio en la supervivencia expresada mediante el

hazard ratio fue similar en los paciente mayores de 65 años –18,4 *vs*. 13,9 meses; HR: 0,63 (0,51-0,78)– que en los menores de dicha edad –no alcanzado *vs*. 12,4 meses. HR: 0,63 (0,46-0,87)– (36). También en pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia con cabazitaxel se observa algo parecido. Los pacientes en progresión durante o tras docetaxel se aleatorizaron en el estudio TROPIC a recibir tratamiento con cabazitaxel + prednisona o mitoxantrone + prednisona como brazo control. En el estudio por subgrupos según la edad, el beneficio en la supervivencia global es similar tanto en pacientes mayores como menores de 65 años, siendo incluso la cifra de disminución de riesgo medida como *hazard ratio* algo mayor para los pacientes mayores (0,62 mayores de 65 años; 0,81 menores de 65 años) (33). El perfil de tolerancia observado con estos tratamientos es bueno, ya que el porcentaje de pacientes que experimentan efectos adversos es bajo, su gravedad leve y su manejo es sencillo. Por este motivo no es esperable que aparezcan problemas importantes cuando se emplean en pacientes ancianos. Sin embargo, no se dispone hasta el momento de información sobre la tolerancia específica de estos tratamientos en población anciana o con determinadas enfermedades intercurrentes. Sólo tenemos información respecto al cabazitaxel, con el que se observa una mayor incidencia de neutropenia y diarrea en la población más mayor. Estos efectos secundarios se minimizaron con retrasos y disminuciones de dosis y se recomienda el uso profiláctico de G-CSF en pacientes mayores de 65 años o que presenten otros factores de riesgo (radioterapia previa en pelvis o antecedente de neutropenia febril cuando el paciente fue tratado con docetaxel).

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos con ECOG 2 (capaces de llevar una vida ambulatoria pero incapaces de hacer un trabajo aunque sea ligero) corresponderían de forma más aproximada a pacientes con un cierto deterioro causado por la enfermedad misma, por la edad o por enfermedades concomitantes, sin poder saber por este simple criterio cuál es el origen de esta situación del estado general. Nos podría dar una idea aproximada a falta de saber la valoración geriátrica de los mismos. En el estudio AFFIRM que compara enzalutamida con placebo en pacientes con CPCR que hubieran recibido docetaxel, 102 de los 1.097 pacientes entraron con ECOG 2. Aunque lógicamente presentan una menor mediana de supervivencia, se objetiva un beneficio en los pacientes que reciben enzalutamida –10,7 meses *vs*. 7,2 meses; HR 0,65 (0,39-1,07)– (36). En el estudio COU-AA-301 descrito anteriormente se incluyó un 10 % de pacientes con ECOG 2. La mediana de supervivencia en este subgrupo de pacientes fue similar entre los que recibieron abiraterona + prednisona que en los que recibieron prednisona sólo –7,3 *vs*. 7,0 meses; HR 0,77 (0,5-1,17)–. Aunque el beneficio del tratamiento no parece tan evidente en estos pacientes, sólo supone un análisis de subgrupos por lo que este dato no supone una falta de eficacia de la abiraterona sino que plantea la hipótesis que implica la necesidad de profundizar en la eficacia de los tratamientos en estos pacientes (34). En el estudio COU-AA-302, no se incluyeron pacientes con ECOG 2 (35). Respecto al estudio TROPIC que comparó cabazitaxel frente a mitoxantrone sólo incluyó 62 pacientes con ECOG 2 y aunque el HR de beneficio en la supervivencia es algo mejor que en los pacientes con mejor estado general (0,81; 0,48-1,38), se observa una mayor supervivencia en los pacientes tratados con cabazitaxel. Una mención aparte merece el estudio ALSYMPCA que randomiza a los pacientes con CPCR a recibir 6 dosis con Ra223 o placebo (37). Los criterios de inclusión permitieron pacientes con dolor ya tratados con docetaxel o bien, que no se consideraran tributarios a dicho tratamiento o que el paciente se negara a recibir quimioterapia. Un 43 % de los pacientes que participaron en el estudio no había sido tratado con docetaxel. Se observó un beneficio en la supervivencia en ambos grupos de pacientes a favor del tratamiento con Ra 223. La mediana de supervivencia entre los pacientes sin tratamiento con docetaxel fue de 11,5 meses para los pacientes en el grupo de tratamiento con placebo frente a 16,1 meses en los que recibieron Ra 223 (HR: 0,74). Aunque algunos de estos pacientes puede que fueran vulnerables o frágiles y no fueran tributarios de recibir tratamiento con quimioterapia por este motivo, no se realizó evaluación geriátrica de los mismos, por lo que no podemos extrapolar fácilmente los resultados. De todas formas, el tratamiento con Ra 223 se ha demostrado activo en pacientes que no se consideraron adecuados para el tratamiento con docetaxel y parece ser una alternativa terapéutica para esta población de pacientes sintomáticos. El estudio, aunque incluye un 28 % de pacientes mayores de 75 años, no aporta información adicional sobre este subgrupo. El beneficio, sin embargo, se mantiene en el grupo de pacientes con ECOG 2.

En conclusión, es importante realizar una valoración geriátrica en los pacientes ancianos con cáncer de próstata tal y como recomienda la SIOG para valorar si los pacientes están sanos y pueden recibir el tratamiento estándar para la enfermedad como cualquier otro paciente, o si bien presentan un estado de vulnerabilidad o fragilidad que requiere tratamiento específico, así como adaptaciones terapéuticas en el tratamiento de su cáncer de próstata. No disponemos de estudios realizados en pacientes frágiles o vulnerables con los nuevos tratamientos aprobados para tratar los pacientes con CPCR. Aunque presentan un buen perfil de tolerancia con escasa toxicidad asociada, se precisan estudios específicos en estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:
Miguel Ángel Climent
Servicio de Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología
C/ Profesor Beltrán Báguena, 8
46009 Valencia
e-mail: macliment@fivo.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 2008;58:71-96.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, et al. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007;18:581-92.
3. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis 1987;40:373-83.
4. Fried LP, Guralnik JM. Disability in older adults: Evidence regarding significance, etiology, and risk. J Am Geriatr Soc 1997;45:92-100.
5. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, et al. Association of comorbidity with disability in olderwomen: The Women's Health and Aging Study. J Clin Epidemiol 1999;52:27-37.
6. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. Ann Epidemiol 1996;6:376-80.
7. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: A population-based study. Cancer 1998;82:2123-4.
8. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA 2006;295:801-8.
9. 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;285:2987-94.
10. Carey EC, Covinsky KE, Lui LY, et al. Prediction of mortality in community-living frail elderly people with long-term care needs. J Am Geriatr Soc 2008;56:68-75.
11. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Under representation of patients 65 years of age or older in cancer treatment trials. N Engl J Med 1999;341:2061-7.
12. Murthy VH, Krumholz HM, Gross CP. Participation in cancer clinical trials: Race-, sex-, and age-based disparities. JAMA 2004;291:2720-6.
13. 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.
14. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. Oncologist 2000;5:224-37.
15. Koroukian SM, Murray P, Madigan E. Comorbidity, disability, and geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving home health care. J Clin Oncol 2006;24(15):2304-10.
16. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated by first-line chemotherapy for cancer. J Clin Oncol 2012;30:1829-34.
17. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, et al. 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.
18. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist 1969;9:179-86.
19. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: A prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol 2005;23:6865-72.
20. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: Comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. J Clin Oncol 2010;28:2046-50.
21. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pelissier S, et al. Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. Ann Oncol 2012;23:2166-72.
22. Extermann M, Green T, Tiffenberg G, et al. Validation of the Senior Adult Oncology Program (SAOP) 2 screening questionnaire. Crit Rev Oncol Hematol 2009;69:183-5.
23. Tewari A, Johnson CC, Divine G, et al. Long-term survival probability in men with clinically localized prostate cancer. A case-control, propensity modeling study stratified by race, age, treatment and comorbidities. J Urol 2004;171:1513-9.
24. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, et al. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. Crit Rev Oncol Hematol 2008;67:243-54.
25. Bubolz T, Wasson JH, Lu-Yao G, et al. Treatments for prostate cancer in older men: 1984-97. Urology 2001;58:977-82.
26. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, et al. Greater influence of age than co-morbidity on primary treatment and complications of prostate cancer patients: An in-depth population-based study. Prostate Cancer Prostatic Dis 2006;9:179-84.
27. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, et al. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005;352:154-64.
28. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Clin Oncol 2006;24:4448-56.
29. D'Amico AV, Denham JW, Crook J et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. J Clin Oncol 2007;25:2420-5.
30. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008;26:242-5.
31. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004;351:1502-12.
32. Droz JP, Chaladaj A. Management of metastatic prostate cancer: The crucial role of geriatric assessment. BJU Int 2008;101(Supl. 2):23-9.
33. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: A randomised open-label trial. Lancet 2010;376:1147-54.
34. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.
35. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013;368:138-48.
36. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367(13):1187-97.
37. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2013;369:213-23.

0213-8573/14/28.2/75
Revisiones en Cancer
Copyright © 2014 Aran Ediciones, s. l.
Rev. Cancer (Madrid)
Vol. 28. N.º 2, pp. 75-85, 2014

Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano

B. GARCÍA PAREDES, J. SASTRE VALERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) representa un importante problema de salud a nivel mundial, con una incidencia y mortalidad que aumentan con la edad. Sin embargo, y a pesar de ser una enfermedad mayoritariamente de ancianos, estos constituyen un grupo infradiagnosticado, infratratado y no representado dentro de los ensayos clínicos, por lo que disponemos de pocos datos basados en la evidencia científica que guíen la toma de decisiones en estos pacientes. Aunque los ancianos con cáncer con buen estado funcional y escasas comorbilidades parecen beneficiarse de los tratamientos oncológicos de manera similar a sus homólogos más jóvenes, existe una gran incertidumbre sobre el abordaje de los pacientes muy ancianos o aquellos con cierto grado de fragilidad. Teniendo en cuenta que constituyen un grupo muy heterogéneo, se debe individualizar el tratamiento en base a una adecuada valoración médica y geriátrica que permita establecer un balance entre los riesgos y los beneficios y planificar adecuadamente el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Ancianos. Quimioterapia. Tratamientos de diana molecular. Valoración geriátrica integral.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) represents a major health problem worldwide, with an incidence and mortality rates that increase with age. However, despite being mostly a disease of the elderly, these patients are under-diagnosed, under-treated and not represented within clinical trials, so there are few available data based on the scientific evidence to guide decision-making in this group. Even though elderly cancer patients with good functional status and few comorbidities seem to benefit from the oncological treatments in a similar way as their younger counterparts, there is great uncertainty about the approach of the very elderly or those with certain fragility degree. Taking into account that old people with cancer constitute a very heterogeneous group, treatment should be individualized based on an appropriate medical and geriatric assessment to establish a balance between treatment risks and benefits, and to design an optimal therapeutic approach.

KEY WORDS: *Colorectal cancer. Elderly. Chemotherapy. Targeted therapies. Comprehensive geriatric assessment.*

ANCIANOS Y CÁNCER COLORRECTAL: IMPORTANCIA DEL PROBLEMA

El cáncer colorrectal (CCR) representa un importante problema de salud a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) es el tercer tumor maligno más frecuente en hombres y el segundo en mujeres, representando el 9,7 % de todos los cánceres y la cuarta causa de muerte por esta enfermedad (GLOBOCAN 2012). En España el problema es incluso más importante: si consideramos ambos sexos de manera conjunta, constituye la neoplasia más frecuente (14,5 %) y la segunda causa de mortalidad por cáncer (13,7 %). Además, se prevé un aumento de la incidencia en las dos próximas décadas que afectará principalmente a los ancianos, con un 67 % de incremento frente a un 11 % en los jóvenes (1). Y es que con una media de edad al diagnóstico de 71 años, el CCR es una enfermedad asociada con el envejecimiento. Se estima que el 50 % de los casos aparecen en pacientes por encima de los 70 años (considerado en el momento actual el punto de corte para definir a los ancianos oncológicos), en los que

representa la segunda causa de muerte por cáncer. El aumento de la incidencia y de la mortalidad del CCR asociado con la edad obedece a varias razones (2) (Tabla I).

Sin embargo, a pesar de la magnitud del problema, los ancianos con CCR constituyen un grupo infradiagnosticado, infratratado y no representado dentro de los ensayos clínicos (3). Por ello, disponemos de pocos datos basados en la evidencia científica que guíen la toma de decisiones en estos pacientes (4), cuyo manejo está sesgado por el simple hecho de su edad cronológica, a pesar de que este parámetro no ha demostrado ser un buen estimador de la esperanza de vida, la reserva funcional o el riesgo de complicaciones con los tratamientos oncológicos. Por tanto, además de la edad, es fundamental tener en cuenta otros parámetros a la hora de definir el abordaje terapéutico de los pacientes ancianos con cáncer.

ABORDAJE DE LOS PACIENTES ANCIANOS CON CÁNCER DE COLON: FACTORES A TENER EN CUENTA

El proceso de envejecimiento conlleva una serie de cambios a nivel fisiológico, morfológico, psicológico y socioeconómico que no son uniformes, puesto que están influenciados por factores genéticos y ambientales, de modo que personas con la misma edad cronológica pueden tener diferente edad biológica. Es decir, los pacientes ancianos constituyen un grupo heterogéneo en múltiples aspectos: estado de salud y reserva funcional, presencia de enfermedades concomitantes, riesgo de polimedicación, situación cognitiva y emocional, presencia de síndromes geriátricos, red de soporte familiar y social, y situación económica.

Estos cambios asociados con el envejecimiento pueden afectar a la eficacia, a los riesgos y a la capacidad de los pacientes para completar los tratamientos oncológicos, por lo que es necesario emplear estrategias de valoración y de manejo específicas para este grupo de enfermos (5).

Los parámetros utilizados tradicionalmente por los oncólogos para evaluar la situación funcional de los pacientes con cáncer (como el *performance status*) son insuficientes en el caso de los ancianos. En estos, la valoración geriátrica integral (VGI) constituye una herramienta multidimensional que permite integrar los principios de la evaluación geriátrica en el cuidado de los pacientes oncológicos ancianos con el objetivo de identificar, prevenir y manejar aquellos problemas de salud que condicionen vulnerabilidad (6). Además permite desarrollar intervenciones multidisciplinares para seleccionar mejor a los pacientes, optimizar el tratamiento oncológico, mejorar el cumplimiento terapéutico, la supervivencia y reducir los eventos adversos (Tabla II). Junto con su utilidad en la práctica clínica, la VGI ha demostrado ser una herramienta valiosa en el contexto de la investigación, al estratificar a los enfermos en diferentes categorías en función de su expectativa de vida y del riesgo de experimentar complicaciones con los tratamientos oncológicos (Tabla III), lo que permite comparar cohortes más homogéneas de pacientes dentro de los ensayos clínicos (7).

TABLA I

FACTORES ASOCIADOS CON EL AUMENTO DE LA INCIDENCIA Y DE LA MORTALIDAD DEL CCR EN ANCIANOS

Aumento de la incidencia
– *Aumento de la esperanza de vida*
– *Envejecimiento de la población:* asociado con un deterioro de distintas funciones fisiológicas y con un incremento en la incidencia de varias enfermedades, entre ellas el cáncer
Aumento de la mortalidad
– *Mayor probabilidad de fallecimiento por otras causas no relacionadas con el cáncer (tasa anual del 5-10 %)*
– *Características de los pacientes:* presencia de comorbilidades, deterioro funcional, socioeconómico, etc.
– *Características del tumor:* presentación en estadios avanzados, con factores de mal pronóstico (obstrucción y perforación intestinal)
– *Factores dependientes del tratamiento:* mayor tasa de cirugías urgentes, asociadas con mayor riesgo quirúrgico y peores resultados oncológicos; menor empleo de quimioterapia adyuvante y paliativa

TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE COLON EN ANCIANOS

Los ancianos con cáncer de colon están infratratados con respecto a sus homólogos más jóvenes debido, en gran medida, a la ausencia de evidencia científica sólida que guíe la toma de decisiones en este grupo de enfermos. Históricamente, los ancianos y los pacientes frágiles con cáncer han sido excluidos de muchos ensayos clínicos, o bien representan un pequeño porcentaje de la población incluida en los mismos, que oscila entre el 20 % y el 30 % según algunos estudios (8). Por tanto, la mayoría de la evidencia científica de la que disponemos procede de análisis de subgrupos o de meta-análisis de ensayos clínicos randomizados (generalmente retrospectivos, no planificados y con pequeño tamaño muestral, que definen al grupo de ancianos según su edad cronológica), así como de estudios observacionales prospectivos y retrospectivos basados en registros poblacionales, por lo que los datos pueden estar sesgados. Afortunadamente, en los últimos años se han llevado a cabo ensayos clínicos específicamente diseñados para pacientes ancianos y/o frágiles, algunos de los cuales

TABLA II

ELEMENTOS DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL (VGI)

Parámetro evaluado	*Método de evaluación*
Funcionalidad	– Performance estatus – Actividades básicas de la vida diaria (ADL. Escala de Katz) – Actividades instrumentales de la vida diaria (IADL)
Comorbilidad (riesgo de mortalidad)	– Charlson Comorbidity Index (CCI) – Adult Comorbidity Evaluation-27 Index (ACE-27) – Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) – OARS Multidimensional Functional Assessment Questionnaire
Funciones cognitivas	– Mini-Mental State Examination (MMSE) – Blessed Orientation-Memory-Concentration Test (BOMC) – Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (más sensible en deterioro cognitivo moderado) – Drug Burden Index (evaluar el efecto de ciertos fármacos sobre el estado físico y mental de los ancianos)
Estado emocional	– Escala de Depresión Geriátrica (GDS)
Estado nutricional	– Mini-Nutritional Assessment (MNA) – Índice de masa corporal (IMC) – Pérdida de peso
Polifarmacia	N.º de medicaciones, uso de medicaciones inapropiadas, posibilidad de interacciones y de reacciones adversas – Criterios de Beers – Medication appropriateness index (MAI) – Criterios STOPP/START (identifican prescripciones inapropiadas y omisiones de prescripción respectivamente)
Condiciones socioeconómicas	Condiciones de vida/cuidador/soporte familiar y económico
Presencia de síndromes geriátricos (mayor prevalencia en pacientes con cáncer)	– Demencia (ver funciones cognitivas) – Depresión (ver estado emocional) – Delirio (Confusion Assessment Method - CAM; Memorial Delirium Assessment Scale - MDAS; Nursing Delirium Screening Scale - Nu-DESC) – Ansiedad (Distress Thermometer - DT; NCCN Distress Management Panel; Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) – Fatiga (muchas veces asociada con depresión) – Caídas/fracturas espontáneas (osteoporosis; Bone Health in Cancer Care) – Incontinencia – Situación de abandono o malos tratos
Estimación de la expectativa de vida	En base al estado funcional, comorbilidades, estado mental y la presencia o ausencia de síndromes geriátricos Tabla de vida de Walter y Covinsky
Tolerancia al tratamiento neoplásico	– CCI – ACE-27 – CIRS – MAX2 Index – Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score – Scoring Algorithm by Hurria et al.

han incorporado herramientas de valoración geriátrica (9,10), que han aportando nueva evidencia en la que basar la toma de decisiones terapéuticas en este, cada vez más numeroso, grupo de pacientes.

En líneas generales, los datos de los ensayos confirman que, para la cohorte de pacientes ancianos "sanos" (es decir, aquellos con buen estado funcional y escasas comorbilidades como son los incluidos en los ensayos clínicos), la eficacia y

TABLA III

GRUPOS DE ANCIANOS DEFINIDOS POR LA VGI

Estado funcional	*Criterios*	*Decisión terapéutica*
Grupo 1: normal estado funcional	– Completamente independientes – No comorbilidades importantes	Tratamiento a dosis plenas
Grupo 2: estado funcional intermedio	– Dependientes para una o más actividades instrumentales de la vida diaria o con – Alguna comorbilidad importante	Valorar reducción inicial de la dosis
Grupo 2: pacientes frágiles	– Dependientes para una o más actividades básicas de la vida diaria – Tres o más comorbilidades importantes – Uno o más síndromes geriátricos	Valorar únicamente tratamiento de soporte (pacientes no candidatos a quimioterapia)

la toxicidad de los tratamientos oncológicos son equivalentes a los del grupo de pacientes más jóvenes, por lo que se les pueden ofrecer las mismas opciones terapéuticas (11). Sin embargo, estos pacientes no son representativos de la población general de ancianos oncológicos, haciendo difícil extrapolar los datos de eficacia y seguridad de este grupo al resto.

En el otro extremo del espectro están aquellos ancianos considerados "frágiles", fácilmente identificables, que no deberían ser sometidos a terapias agresivas puesto que debido a su escasa reserva funcional, tienen peor tolerancia a la quimioterapia.

Y por último, el grupo probablemente más numeroso de pacientes mayores y a la vez el más difícil de definir e identificar, está constituido por aquellos individuos con una situación funcional intermedia y alguna comorbilidad, en los que la realización de una valoración geriátrica integral (VGI) puede aportar una información crítica en la toma de decisiones.

A la hora de planificar el tratamiento de los pacientes ancianos con cáncer de colon es importante definir claramente los objetivos del tratamiento (curación, aumento de supervivencia, control sintomático, mejoría de la calidad de vida), así como valorar adecuadamente si los beneficios esperados superan a los riesgos, en un grupo con una esperanza de vida disminuida y menor tolerancia al estrés. Además, antes de adoptar una decisión terapéutica es importante informar adecuadamente al paciente (si desea recibir información) y tener en cuenta su opinión y preferencias. Una vez iniciado el tratamiento, es esencial monitorizar de manera estrecha la toxicidad del mismo para poder intervenir de manera precoz, así como emplear adecuadamente los tratamientos de soporte y realizar ajustes de la dosis de los citostáticos en base a la función hepática y renal (importante en el caso de la capecitabina), y a la presencia de efectos secundarios.

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El empleo de tratamiento adyuvante en pacientes con CCR estadio III constituye uno de los avances más importantes de la Oncología Médica debido al dramático incremento que conlleva en supervivencia libre de recaída y supervivencia global.

A pesar de que el porcentaje de pacientes ancianos mayores de 70-75 años que reciben tratamiento adyuvante ha ido aumentando a lo largo del tiempo (19 % en 1995 y 50 % en 2001), en la actualidad estas cifras continúan siendo bajas, disminuyendo la probabilidad de recibir adyuvancia a medida que aumenta la edad (75 % entre 65 y 80 años y menor del 40 % en los mayores de esta edad) (12). Además, más del 30 % de pacientes mayores que inician dicho tratamiento lo discontinúan precozmente (antes de los 6 meses considerados estándar) (13) o bien reciben dosis más bajas y potencialmente subterapéuticas de los fármacos, lo que puede tener un importante impacto negativo en la supervivencia (menos del 10 % de los oncólogos inician el tratamiento con dosis plenas en pacientes con 75 años con buen estado general). Se han descrito algunos factores relacionados con una menor probabilidad de recibir adyuvancia o de que el tratamiento sea subóptimo en pacientes ancianos (Tabla IV).

A día de hoy continúa siendo un desafío identificar a aquellos pacientes mayores de 70 años para los que el tratamiento adyuvante es necesario, seguro y eficaz, siendo la toxicidad de los fármacos empleados y la expectativa de vida dos parámetros importantes a la hora de evaluar el potencial beneficio del tratamiento.

Varios estudios publicados hace una década compararon la evolución de los pacientes ancianos tratados con quimioterapia adyuvante basada en *5-fluorouracilo* dentro de ensayos clínicos randomizados, con la de sus homólogos más jóvenes, mostrando beneficios en supervivencia y tiempo a la recurrencia, así como patrones de toxicidad similares en ambos grupos etarios, al menos para los pacientes menores de 80 años. Uno de los estudios más relevantes fue el análisis realizado por Sargent y cols. de los datos individuales de una muestra de 3.351 pacientes (506 mayores de 70 años) con CCR estadios II y III procedentes de 7 ensayos clínicos randomizados (14). Del mismo modo, el tratamiento adyu-

vante con *capecitabina* parece ser, al menos, tan eficaz y bien tolerado como el 5-fluorouracilo por los pacientes mayores de 70 años, como demuestra un subanálisis del estudio fase III X-ACT (15).

Por otra parte, varios estudios observacionales basados en registros poblacionales con un número significativo de pacientes, analizaron los potenciales beneficios del tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo en el escenario de la práctica clínica diaria, confirmando los resultados de los ensayos clínicos randomizados (16-18).

Sin embargo, en el momento actual el estándar de tratamiento adyuvante del CCR estadio III incluye *oxaliplatino* en combinación con *fluoropirimidinas* en base a los resultados de los ensayos MOSAIC, NSABP C07 y XELOXA que demostraron un beneficio en supervivencia libre de recidiva y supervivencia global (esta última sólo en el estudio MOSAIC) a favor del tratamiento con oxaliplatino. Sin embargo, en ancianos, el beneficio de la adición de este fármaco es controvertido. Mientras que el estudio observacional de Sanoff y cols. encontró una tendencia a una mayor supervivencia en estos pacientes con la adición de oxaliplatino a fluoropirimidinas (HR 0,82; 95 % CI 0,51-1,33, que corresponde a un beneficio absoluto del 5 % a 3 años) (18), otros tres estudios: un subanálisis no planificado del estudio NSABP C07 (19), otro de pacientes entre 70 y 75 años del estudio MOSAIC (20) y, por último, el estudio de la base de datos ACCENT (21), no encontraron un beneficio significativo en supervivencia global a favor del oxaliplatino en pacientes mayores de 70 años (en la última actualización del estudio ACCENT se sugería un posible beneficio en supervivencia libre de enfermedad en este grupo de pacientes). Sin embargo, es posible que exista un pequeño incremento en supervivencia con la adición del oxaliplatino que, en el grupo de ancianos, quede contrarrestado por la presencia de comorbilidades (que acortan la supervivencia) y por la toxicidad del tratamiento (más frecuente en pacientes mayores de 75 años) que puede ocasionar un deterioro funcional y afectar negativamente a la calidad de vida (especialmente la neurotoxicidad). Por lo tanto, la decisión de recomendar oxaliplatino asociado a fluoropirimidinas como tratamiento adyuvante en pacientes ancianos debe realizarse de manera individualizada y tras una cuidadosa valoración geriátrica.

TABLA IV

FACTORES QUE IMPACTAN SIGNIFICATIVAMENTE EN EL EMPLEO DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

Factores demográficos
Edad avanzada
Sexo masculino
Estado marital (solteros)
Bajo estatus socioeconómico
Presencia de comorbilidades
Insuficiencia cardiaca
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
Diabetes
Úlceras
Enfermedad vascular periférica
Parálisis neurológica
Insuficiencia renal crónica
Fractura de cadera
Demencia
Enfermedad cerebrovascular
Fibrilación auricular
Tromboembolismo venoso
Dependencia socio-familiar
Rechazo al tratamiento
Miedo a los efectos secundarios y al deterioro de la calidad de vida

TRATAMIENTO PALIATIVO

Afortunadamente, los avances oncológicos logrados durante los últimos 20 años han conducido a una mejoría sin precedentes en nuestra capacidad para tratar a los pacientes con cáncer de colon metastásico, ofreciendo la posibilidad de curación a un grupo seleccionado con enfermedad oligometastásica, y la oportunidad de vivir dos o más años a aquellos cuya enfermedad no es susceptible de rescate quirúrgico. El estándar de tratamiento de la enfermedad diseminada consiste en quimioterapia (fluoropirimidinas o con sin oxaliplatino o irinotecán) y fármacos de diana molecular.

QUIMIOTERAPIA

La tolerancia y la eficacia de las fluoropirimidinas, el oxaliplatino, el irinotecán y el raltitrexed son aceptables, y no significativamente diferentes entre los ancianos y los pacientes jóvenes según los datos disponibles.

Durante más de 40 años el *5-fluorouracilo (5-FU)* fue el único fármaco activo en cáncer de colon metastásico, con medianas de supervivencia en torno a los 10-12 meses. En ancianos, la eficacia y buena tolerancia a este fármaco quedó claramente establecida a finales de los años 90 en varios estudios retrospectivos (22). Más recientemente, en la década pasada, dos estudios analizaron los datos de un número importante de pacientes ancianos que habían participado en varios ensayos clínicos europeos (23) y americanos (24). Ambos estudios demostraron un beneficio similar al obtenido en pacientes más jóvenes, tanto en eficacia como en perfil de toxicidad (en el estudio del grupo americano del North Central Cancer Treatment Group se comunicó un discreto aumento de toxicidad, principalmente diarrea, estomatitis e infección en los mayores de 65 años respecto a los más jóvenes).

Con respecto a las *fluoropirimidinas orales* (UFT y capecitabina) surgieron con el objetivo de mimetizar la infusión intravenosa de 5-FU, consiguiendo similar eficacia, pero con las ventajas de no precisar la colocación de un catéter central, necesitar menos visitas al hospital y ofrecer mayor comodidad a los pacientes, así como un perfil de toxicidad favorable.

La primera en aparecer fue el *UFT,* una combinación de tegafur (profármaco del 5-FU) y uracilo (inhibidor competitivo de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa). Varios estudios fase II (entre ellos tres españoles) han evaluado la eficacia y tolerancia del UFT en monoterapia, en combinación con ácido folínico o con oxaliplatino, en pacientes ancianos, obteniendo unos resultados prometedores (tasa de respuestas entre el 13 % en monoterapia y el 51 % en combinación con oxaliplatino, con una mediana de supervivencia global de 12-14 meses), así como una aceptable tolerancia, siendo la diarrea y la mucositis los principales efectos secundarios grado 3-4 del fármaco en un pequeño porcentaje de pacientes (25,26). Sin embargo, en un estudio fase II más reciente del grupo ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), más del 50 % de los pacientes experimentó toxicidad grado 3-4.

La *capecitabina*, un profármaco oral del 5-FU que apareció posteriormente, también se ha establecido como una alternativa al 5-FU/leucovorin en ancianos, tanto en monoterapia como en combinación con oxaliplatino e irinotecán (esquema menos utilizado dada su mayor toxicidad). En monoterapia, un estudio español fase II demostró su eficacia (tasa de respuesta 24 %, tiempo a la progresión 7 meses, supervivencia global 11 meses) y buena tolerancia (12 % de eventos secundarios grado 3-4), en primera línea, en 51 pacientes ancianos, no candidatos a tratamientos de combinación (27). Sin embargo, un análisis retrospectivo de la población anciana del estudio CAIRO recomienda reducir inicialmente la dosis de capecitabina en monoterapia en los ancianos debido a la alta tasa de toxicidad grado 3-4 que se detectó en este estudio (28).

La incorporación del *oxaliplatino* y del *irinotecán* al armamentario terapéutico durante la década de los 90 supuso un incremento importante de la supervivencia para los pacientes con enfermedad incurable, alcanzado medianas entre 16 y 20 meses.

Varios análisis conjuntos de los datos de ensayos clínicos y estudios fase II parecen haber confirmado la eficacia y la seguridad de los tratamientos basados en irinotecán y oxaliplatino en pacientes ancianos, aunque generalmente el número de enfermos incluidos es pequeño (29).

Con respecto al *irinotecán* varios estudios han analizado los resultados del tratamiento en monoterapia o en combinación con 5-fluorouracilo y capecitabina en pacientes ancianos. En los estudios iniciales del fármaco en monoterapia, en segunda línea, se detectó un incremento significativo de la toxicidad (diarrea grado 3-4) en pacientes mayores de 65 años en comparación con los jóvenes (38,6 % *vs*. 18,8 %; $p < 0,008$) (30), por lo que los estudios pivotales y la ficha técnica adoptaron la recomendación de reducir la dosis en pacientes por encima de los 70 años. Sin embargo, otros estudios posteriores no encontraron ninguna diferencia ni en eficacia (tasa de respuesta 11,1 % *vs*. 9 %; $p = 0,585$ y SG 9,4 *vs*. 9 meses; $p = 0,74$) ni en tolerancia entre pacientes menores y mayores de 70 años, excepto mayor incidencia de neutropenia en estos últimos (no incluyeron pacientes mayores de 80 años) (31). Por tanto, no existe una fuerte evidencia clínica que apoye la recomendación de la reducción inicial de la dosis en base a la edad.

En relación con los esquemas de poliquimioterapia, varios autores han estudiado, de manera retrospectiva, los subgrupos de pacientes ancianos que han participado en ensayos clínicos randomizados con diferentes esquemas de combinación de irinotecán y fluoropirimidinas (5-FU en bolo o en infusión; capecitabina), y comparado los resultados con los de los más jóvenes, no encontrando diferencias significativas ni en eficacia ni en toxicidad entre ambos grupos, excepto un modesto incremento de la tasa de neutropenia, astenia, toxicidad digestiva y deshidratación en el grupo de pacientes ancianos. El mayor estudio retrospectivo publicado hasta la fecha realizó un análisis combinado de los datos de 599 pacientes mayores de 70 años de un total de 2.691 que participaron en cuatro estudios en primera línea, que compararon CTP-11/5-FU/leucovorin *versus* 5-FU/leucovorin (32). La adición de irinotecán demostró el mismo beneficio en ambos grupos de edad, tanto en tasa de respuestas como en supervivencia libre de progresión, con una tendencia no significativa a una mayor supervivencia global en el grupo de ancianos. Asimismo, la toxicidad fue la esperada.

Además, se han llevado a cabo varios estudios fase II prospectivos en primera línea, alguno de ellos español (33), con varios esquemas de combinación de irinotecán, que han incluido diferentes poblaciones de pacientes ancianos con respecto a la edad, al estado funcional y a la presencia de comorbilidades. Sin embargo, todos ellos han obtenido resultados prometedores en eficacia (tasa de respuesta 35-36,6 %; tiempo a la progresión: 7-8 meses y supervivencia global 14-15,3 meses), con un aceptable perfil de toxicidad (mayor tasa de neutropenia, astenia, diarrea y deshidratación). La combinación de irinotecán con capecitabina, aunque eficaz, presenta mayor toxicidad (especialmente neutropenia, diarrea y deshidratación severa), a pesar de la reducción de la dosis de ambos fármacos en alguno de los estudios, así como una tendencia no significativa a una menor supervivencia y menor percepción de mejoría en el estado global de salud en el grupo de pacientes ancianos, con respecto a otros esquemas como CAPOX (34).

En segunda línea de tratamiento, los resultados también son prometedores (tasa de respuesta 30-33 %; tiempo a la progresión: 4,5-5,5 meses; supervivencia global 11,5-12 meses), aunque basados en estudios con un número muy pequeño de pacientes > 70 años, por lo que los datos son difícilmente extrapolables (35).

Aún están pendientes de publicar los resultados definitivos de un estudio fase III randomizado del grupo francés "Fédération Francophone de Cancérologie Digestive" (FFCD 2001-02), que evaluó el papel del tratamiento en monoterapia con 5-FU/LV en infusión frente a la combinación de dicho fármaco con irinotecán en 282 pacientes mayores de 75 años (9). Aunque la tasa de respuestas fue significativamente superior en la rama con irinotecán (27,4 % *vs*. 46,3 %; p = 0,002), ni la supervivencia libre de progresión (5,2 *vs*. 7,3 meses; HR 0,84; CI 95 %: 0,66-1,07; p = 0,15), ni la supervivencia global fueron estadísticamente diferentes entre ambas ramas (14,2 *vs*. 13,3 meses; HR 0,96; CI 95 %: 0,75-1,24), con mayor toxicidad grado 3-4 en la rama de combinación (52,2 % *vs*. 76,3 %). Además este estudio ha sido uno de los primeros en incluir la valoración geriátrica integral como herramienta para detectar, de manera prospectiva, factores predictores de eficacia y tolerancia a la terapia citotóxica, encontrándose que aquellos pacientes con deterioro cognitivo y/o dependencia para las actividades instrumentales de la vida diaria presentan mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios severos (36).

Al igual que sucede con el irinotecán, los datos publicados sugieren que el cociente eficacia/seguridad se mantiene en los pacientes ancianos tratados con esquemas basados en *oxaliplatino* con respecto a los más jóvenes. Los dos estudios retrospectivos con mayor número de pacientes ancianos incluidos (213 y 614 respectivamente), con CCR metastásico tratados con FOLFOX en primera y segunda línea, no detectaron diferencias en cuanto a la eficacia del tratamiento entre los pacientes jóvenes y los ancianos, ni en la incidencia de toxicidad neurológica. Únicamente la toxicidad hematológica fue superior en el grupo de pacientes mayores de 70 años en ambos estudios, así como la frecuencia de estomatitis y diarrea en el primero (37,38). Otros estudios, entre ellos el estudio pivotal de oxaliplatino en primera línea, también han descrito un mayor riesgo de presentar diarrea severa entre los pacientes ancianos tratados con FOLFOX con respecto a los jóvenes.

En la misma línea de los estudios anteriores, y con resultados de eficacia y toxicidad comparables, el grupo español TTD llevó a cabo una análisis comparativo de los resultados de pacientes mayores de 70 años (n = 109) respecto a los más jóvenes (n = 239) que recibieron tratamiento de primera línea con combinaciones basadas en oxaliplatino dentro del ensayo fase III 03/TTD/01 (39).

Además de estos análisis retrospectivos, se han publicado varios estudios fase II prospectivos en pacientes ancianos tratados, en primera línea, con combinaciones de oxaliplatino con capecitabina (XELOX/CAPOX) (40), con 5-FU/leucovorin en infusión (FOLFOX), con 5-FU/leucovorin con el oxaliplatino bifraccionado, o con 5-FU en infusión de 48 horas (esquema del grupo español TTD) (41), que reproducen, a grandes rasgos, los resultados anteriormente mencionados.

Adicionalmente, el Medical Research Council (MRC) inglés ha llevado a cabo un ensayo clínico randomizado fase III, el estudio FOCUS2, especialmente diseñado para incluir pacientes de mayor edad (43 % > 75 años y 13 % > 80 años) y frágiles, no candidatos a recibir quimioterapia a dosis plenas (inicio del tratamiento con el 80 % de la dosis, con posibilidad de escalada posterior) (10). Incluyó 459 pacientes, randomizados a 4 ramas diferentes: dos con fluoropirimidinas en monoterapia (5-FU y capecitabina) y dos de combinación con oxaliplatino. Con respecto al tratamiento en monoterapia, la sustitución del 5-FU por capecitabina no conllevó una mejoría en la calidad de vida (evaluada a las 12 semanas de tratamiento con respecto a la basal), pero sí se asoció con un aumento significativo de la toxicidad severa (40 % *vs*. 30 %; p = 0,03). Estos datos contrastan con los de un estudio retrospectivo observacional con 4.250 pacientes mayores de 66 años tratados en primera línea con los mismos esquemas, en los que las ramas que llevaban 5-FU presentaban mayor tasa de complicaciones que las que contenían capecitabina (42). Con respecto a las ramas de tratamiento combinado, la adición de oxaliplatino a fluoropirimidinas, a pesar de aumentar la tasa de respuesta, no demostró un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (5,8 meses *vs*. 4,5 meses, p = 0,07), ni la supervivencia global, aunque tampoco incrementó la toxicidad (38 % *vs*. 32 %; p = 0,17). Al igual que el estudio francés FFCD 2001-02, el estudio FOCUS2 incluyó la realización de una valoración geriátrica para identificar factores predictores de resultados en los pacientes ancianos y frágiles.

Por último dentro de este apartado de quimioterapia, al menos un estudio fase II ha evaluado la eficacia (tasa de respuesta del 22 % y de estabilización del 48 %) y la tolerancia (13 % de eventos adversos grado 3-4) del tratamiento con *raltitrexed* en monoterapia en pacientes mayores de 70 años (43). Representa una buena alternativa a las fluoropirimidinas en enfermos con antecedentes de cardiopatía y adecuada función renal.

FÁRMACOS DE DIANA MOLECULAR

La incorporación de los agentes de diana molecular dirigidos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (bevacizumab) o el receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab), ha permitido optimizar aún más los buenos resultados obtenidos con la quimioterapia, alcanzando medianas de supervivencia

de hasta 30 meses en algunos estudios, sin incrementar el perfil de toxicidad asociado a la quimioterapia.

Al igual que sucede con los estudios con citostáticos, la proporción de pacientes ancianos incluida en los estudios pivotales con fármacos de diana molecular es pequeña, tratándose, en general, de pacientes muy seleccionados, con buen estado general y sin grandes comorbilidades, que obtienen resultados similares a los de la población más joven.

Con respecto al *bevacizumab,* gran parte de información de la que disponemos en relación con su utilidad en pacientes ancianos con CCR procede de estudios observacionales basados en registros poblacionales (44); de los análisis de subgrupos de grandes ensayos clínicos randomizados (28,45); del análisis conjunto de los datos de varios de estos ensayos, lo que permite aumentar el tamaño muestral, y por tanto la validez de los datos (46,47); y, por último, de los estudios de uso expandido (BRITE, BEAT y ARIES), que incluyen una población de pacientes más parecida a la que atendemos en la práctica clínica diaria (48,49). Todos ellos han mostrado, de manera más o menos homogénea, similares resultados de eficacia con respecto a la población más joven (incluso en el grupo de ancianos de más de 75 años) a favor de las ramas de tratamiento con bevacizumab, consiguiéndose incrementos en la supervivencia libre de progresión y global (en algunos de los estudios no alcanzó la significación estadística, con una tendencia a una peor supervivencia con la edad). Con respecto a la toxicidad, los datos también fueron equiparables, a excepción de un incremento en la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales en la población anciana que recibió tratamiento con bevacizumab, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo.

Junto con estos estudios retrospectivos, se han llevado a cabo varios ensayos clínicos prospectivos en pacientes ancianos, la mayoría pequeños estudios fase II en primera línea de tratamiento, que han comunicado similares conclusiones a los estudios anteriormente expuestos (50). Además de estos ensayos fase II, recientemente se han publicado los resultados del estudio AVEX, el primer ensayo fase III randomizado que ha evaluado de manera prospectiva el papel de un agente biológico en combinación con capecitabina, frente a capecitabina sola, en el tratamiento de primera línea de pacientes ancianos (≥ 75 años) con CCR metastásico no candidatos a quimioterapia de combinación (51). El estudio ha demostrado un incremento en supervivencia libre de progresión (objetivo primario) a favor del tratamiento con bevacizumab (9,1 *vs*. 5.1 meses; HR 0,53; $p < 0,001$), y en tasa de respuestas (19,3 % *vs*. 10 %; $p = 0,042$), con una tendencia no significativa a un incremento en supervivencia global (20,7 *vs*. 16,8 meses; HR 0,79; $p = 0,182$), datos en concordancia con los estudios anteriores. Los eventos secundarios fueron los esperados para ambos fármacos.

Por último, un pequeño estudio fase II italiano ha sugerido la viabilidad y seguridad de utilizar, en pacientes ancianos, un abordaje de mantenimiento con bevacizumab tras un tratamiento de inducción con quimioterapia y el antiangiogénico (52). Podría constituir un abordaje apropiado para pacientes con baja carga tumoral y sin grandes factores de riesgo, que permitiría aumentar el intervalo libre de quimioterapia, reducir la toxicidad y mantener la calidad de vida, sin afectar de manera significativa a la supervivencia.

En relación con los fármacos anti-EGFR, ninguno de los estudios llevados a cabo con *cetuximab* (BOND, EPIC, MABEL, CRYSTAL, OPUS) estableció un límite de edad como criterio de exclusión, incluyendo la mayoría entre un 30 % y un 40 % de pacientes con más de 65 años. Al igual que ha sucedido con otros fármacos, tanto los análisis de subgrupos como los análisis agrupados de los datos de algunos de estos estudios, han sugerido que tanto el beneficio en supervivencia como la toxicidad de este fármaco son independientes de la edad, aunque generalmente con un discreto aumento de algunos de los efectos secundarios en el grupo de ancianos (53). Además, al menos un estudio observacional alemán con algo más de 300 pacientes ancianos pretratados, con deterioro del estado funcional y varias comorbilidades (es decir, más parecidos a los que se ven en la práctica clínica diaria) tampoco encontró diferencias entre estos pacientes y sus homólogos más jóvenes ni en eficacia ni en seguridad (54).

Por otra parte, algunos estudios fase II, entre ellos dos españoles del grupo TTD, evaluaron el papel del cetuximab, en primera línea, en pacientes mayores de 70 años sin criterios de fragilidad, uno de ellos en monoterapia (obteniéndose resultados desalentadores en eficacia, por lo que no parece una buena estrategia en pacientes con buen estado general) (55), y el segundo en combinación con capecitabina (observándose una alta tasa de paroniquia severa que obligó a reducir la dosis de capecitabina) (56).

Al igual que sucedió con cetuximab, los principales estudios con *panitumumab* no establecieron un límite de edad entre los criterios de exclusión, con casi un 40 % de pacientes mayores de 65 años que obtuvieron el mismo beneficio que sus compañeros más jóvenes (excepto menor supervivencia libre de progresión sin impacto en la supervivencia global en el estudio PRIME), con un perfil de toxicidad similar. Hasta el momento, y en espera de los resultados del estudio fase II FRAIL del grupo español TTD (que ha incluido 33 ancianos frágiles tratados con panitumumab en monoterapia), no se ha publicado ningún estudio prospectivo del fármaco en este grupo etario.

Los dos últimos fármacos de diana molecular en incorporarse al arsenal terapéutico de la enfermedad avanzada han sido el *aflibercept* y el *regorafenib*. Con respecto al primero, recientemente se han publicado los resultados

TABLA V

ABORDAJE DE LOS PACIENTES ANCIANOS CON CCR METASTÁSICO

	Quimioterapia con dobletes
Pacientes "sanos"	– FOLFOX/XELOX/FOLFIRI, en función de la preferencia del paciente y el perfil de efectos secundarios
Pacientes con síntomas secundarios a la enfermedad	– Se puede comenzar con 1-3 ciclos de fluoropirimidina y después añadir irinotecán u oxaliplatino o bien directamente con dobletes con reducción del 20 % de la dosis, y escalada posterior si el tratamiento ha sido bien tolerado
Pacientes frágiles	Estrategias de tratamiento dirigidas a minimizar la toxicidad manteniendo la calidad de vida y sin producir un efecto deletéreo sobre la supervivencia:
Pacientes con poca carga tumoral o paucisintomáticos	– *Monoterapia (fluoropirimidinas)* – *Estrategias de tratamiento secuencial* – *Estrategias de mantenimiento* – *"Vacaciones terapéuticas"*

de un análisis planificado de subgrupos teniendo en cuenta diversos factores, entre ellos la edad, observándose el mismo beneficio a favor de la rama de tratamiento con *aflibercept* en todos los grupos etarios (28,2 % de pacientes entre 65-75 años y 5,4 % > 75 años), aunque con un incremento del riesgo de experimentar reacciones adversas en el grupo de ancianos (57).

Con respecto a los dos estudios de *regorafenib*, de momento no disponemos de datos específicos de la población de pacientes ancianos. El grupo español TTD tiene un estudio fase II en marcha con regorafenib en primera línea, para enfermos frágiles, bien ancianos o aquellos con comorbilidades, no candidatos a tratamiento con poliquimioterapia. Tendremos que esperar para ver si este fármaco tiene algún papel en dicho escenario.

Aunque en el momento actual no se ha definido cuál es la mejor secuencia de tratamiento en el contexto de la enfermedad metastásica no subsidiaria de cirugía una posible propuesta para pacientes ancianos sería la que figura en la tabla V (58).

CONCLUSIONES

Debido al aumento de la esperanza de vida y al envejecimiento de la población, el cáncer colorrectal (CCR), una enfermedad que afecta mayoritariamente a ancianos, representa un importante problema de salud en los países desarrollados, con una incidencia que se prevé que aumente en las dos próximas décadas, y una mortalidad incrementada con respecto al grupo de pacientes jóvenes. Sin embargo, a pesar de la magnitud del problema, en la actualidad disponemos de escasa evidencia científica de primer nivel que guíe la toma de decisiones en estos pacientes. Los ancianos con CCR constituyen un grupo heterogéneo con unas características especiales que hacen necesaria una evaluación individualizada. Para ello se hace necesario disponer de herramientas de fácil aplicación que permitan determinar la edad funcional de estos pacientes con el objetivo de seleccionar de manera adecuada a aquellos que van a ser subsidiarios de tratamiento, diseñar estrategias terapéuticas adaptadas, estratificar los resultados de los estudios en base a parámetros diferentes a la edad cronológica (como la esperanza de vida, el estado de salud, la situación funcional, cognitiva o socioeconómica), y desarrollar intervenciones orientadas a optimizar el tratamiento oncológico, implementando las medidas de soporte y reduciendo los riesgos del tratamiento.

Para finalizar, se debe potenciar la realización de ensayos clínicos randomizados en la línea de los estudios FOCUS 2 y FFCD 2001-02, que incluyan pacientes ancianos con comorbilidades y distintos grados de deterioro funcional (habitualmente excluidos de los ensayos clínicos), y que utilicen herramientas de valoración geriátrica, permitiéndonos disponer de datos más fidedignos que puedan ser extrapolados al conjunto de la población de ancianos.

CORRESPONDENCIA:
Beatriz García Paredes
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Doctor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: begarpa@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal Cancer Statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014;64:104-17.
2. Coburn MC, Pricolo VE, Soberderg CH. Factors affecting prognosis and management of carcinoma of the colon and rectum in patients more than eighty years of age. J Am Coll Surg 1994;179(1):65-9.

3. Serra-Rexach JA, Jimenez AB, García-Alhambra MA, et al. Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients. Oncologist 2012;17(10):1277-85.
4. Papamichael D Audisio R, Horiot JC, et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. Ann Oncol 2009;20(1):5-16.
5. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. Oncologist 2000;5(3):224-37.
6. Hurria A, Lichtman SM, Gardes J, et al. Identifying vulnerable older adults with cancer: Integrating geriatric assessment into oncology practice. J Am Geriatr Soc 2007;55(10):1604-8.
7. Brunello A, Sandri R, Extermann M. Multidimensional geriatric evaluation for older cancer patients as a clinical and research tool. Cancer Treat Rev 2009;35(6):487-92.
8. 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(7):1383-9.
9. Mitry E, Venat-Bouvet L, Phelip J, et al. Randomized phase III in elderly patients comapring LV5LV2 with or without irinotecan for 1st line treatment of metastatic colorectal cancer (FFCD 2001-02). 37th ESMO Congress Abstract book. Ann Oncol 2012;23(Supl. 9):529PD.
10. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): An open-label, randomised factorial trial. Lancet 2011;377(9779):1749-59.
11. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. J Clin Oncol 1999;17(8):2412-8.
12. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. JAMA 2010;303(11):1037-45.
13. Neugut AI, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. J Clin Oncol 2006;24(15):2368-75.
14. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 2001;345(15):1091-7.
15. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. Ann Oncol 2012;23(5):1190-7.
16. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population-based cohort study of elderly patients with stage III Colon cancer. J Clin Oncol 2002;20(19):3992-8.
17. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. Ann Intern Med 2002;136(5):349-57.
18. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. J Clin Oncol 2012;30:2624-34.
19. Yothers G, O´Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: Updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. J Clin Oncol 2011;29(28):3768-74.
20. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. J Clin Oncol 2012;30(27):3353-60.
21. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT database. J Clin Oncol 2013;31(20):2600-6.
22. Chiara S, Nobile MT, Vicenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: Results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 1998;42(4):336-40.
23. Folprecht G, Cunningham D, Ross O, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol 2004;15(9):1330-8.
24. D´Andre S, Sargent DJ, Cha SS, et al. 5-fluorouracil-based chemotherapy for advanced colorectal cancer in elderly patients: A North Central Cancer Treatment Group Study. Clin Colorectal Cancer 2005;4(5):325-31.
25. Abad A, Aranda E, Navarro M. Two consecutive studies using oral UFT based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer. Rev Oncología 2000;2:154-8.
26. Rosati G, Cordio S, Tucci A, et al. Phase II trial of oxaliplatin and tegafur/uracil and oral folinic acid for advanced or metastatic colorectal cancer in elderly patients. Oncology 2005;69(2):122-9.
27. Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: An Oncopaz Cooperative Group Study. J Clin Oncol 2005;23(13):3104-11.
28. Venderbosch S, Doornebal J, Teerenstra S, et al. Outcome of first line systemic treatment in elderly compared to younger patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective analysis of the CAIRO and CAIRO2 studies of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG). Acta Oncol 2012;51(7):831-9.
29. Aparicio T, Desramé J, Lecomte T, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. Br J Cancer 2003;89(8):1439-44.
30. Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, et al. A multicenter, phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma. Cancer 1999;85(4):786-95.
31. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. Br J Cancer 2004;91(8):1453-8.
32. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: Combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26(9):1443-51.
33. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, et al. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Study. J Clin Oncol 2005;23(15):3545-51.
34. Rosati G, Cordio S, Bordonaro R, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: Findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. Cancer 2009;115(12):2617-29.
35. Botto HG, Botto ME. Combination or irinotecan (I) and 5-fluorouracil, leucovorin (5 FU/LV) in first and second line treatment in elderly patients with metastatic colo-rectal cancer (MCRC). J Clin Oncol 2005;24:306s (Abstr 3743).
36. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: Ancillary results of FFCD 2001-02 phase iii study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. J Clin Oncol 2013;31(11):1464-70.
37. Tabah-Fisch I, Maindrault-Goebel F, Benavides M, et al. Oxaliplatin/5 FU/LV is feasible, safe and active in elderly colorectal cancer (CRC) patients. Proc Am Soc Clin Oncol 2002;21:556.
38. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. J Clin Oncol 2006;24(25):4085-91.
39. Sastre J, Aranda E, Massutí B, et al. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based

combinations: Comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. Crit Rev Oncol Hematol 2009;70(2):134-44.
40. Feliu J, Salud A, Escudero P, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. Br J Cancer 2006;94(7):969-75.
41. Benavides M, Pericay C, Valladares-Ayerbes M, et al. Oxaliplatin in combination with infusional 5-fluorouracil as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors. Clin Colorectal Cancer 2012;11(3):200-6.
42. Satram-Hoang S, Lee L, Yu S, et al. Comparative effectiveness of chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer. J Gastrointest Cancer 2013;44(1):79-88.
43. Feliu J, Mel JR, Camps C, et al. Raltitrexed in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer: An active and low toxicity regimen. Eur J Cancer 2002;38(9):1204-11.
44. Hofheinz R, Grothe W, Tummes D, et al. Bevacizumab in the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: Mature results from a large community-based observational study. J Clin Oncol 2012;Supl. 4:Abstr 566.
45. Price TJ, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. Ann Oncol 2012;23(6):1531-6.
46. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. J Cancer Res Clin Oncol 2010;136(5):737-43.
47. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2009;27(2):199-205.
48. Kozloff MF; Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: Results from the BRiTE observational cohort study. Oncology 2010;78(5-6):329-39.
49. Kozloff MF, Bekaii-Saab TS, Bendell JC, et al. Effectiveness of first- or second-line bevacizumab (BV) treatment (tx) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in ARIES, an observational cohort study (OCS). J Clin Oncol 2011;29 (Supl.; abstr 3625).
50. Feliu J, Safont MJ, Salud A, et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2010;102(10):1468-73.
51. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14 (11):1077-85.
52. Rosati G, Avallone A, Aprile G, et al. XELOX and bevacizumab followed by single-agent bevacizumab as maintenance therapy as first-line treatment in elderly patients with advanced colorectal cancer: The boxe study. Cancer Chemother Pharmacol 2013;71(1):257-64.
53. Folprecht G, Köhne C, Bokemeyer C, et al. Cetuximab and 1st-line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): A pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. Ann Oncol 2010;21 Abstr597P.
54. Jehn CF, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer 2012;106(2):274-8.
55. Sastre J, Aranda E, Grávalos C, et al. First-line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish Group for Digestive Tumor Therapy (TTD). Crit Rev Oncol Hematol 2011;77(1):78-84.
56. Sastre J, Grávalos C, Rivera F, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: Clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. Oncologist 2012;17(3):339-45.
57. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. Eur J Cancer 2014;50(2):320-31.
58. Sanoff HK, Goldberg RM. How we treat metastatic colon cancer in older adults. J Geriatr Oncol 2013;4(4):295-301.

0213-8573/14/28.2/86
Revisiones en Cancer
Copyright © 2014 Aran Ediciones, s. l.
Rev. Cancer (Madrid)
Vol. 28. N.º 2, pp. 86-96, 2014

Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente anciano

P. GARCÍA ALFONSO, A. CALVO FERRÁNDIZ, M. BLANCO CODESIDO

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

Los tumores gastrointestinales ocurren en más del 75 % de los casos en personas mayores de 65 años, especialmente en la séptima y octava década de la vida. Los síntomas de presentación son superponibles a los que padecen pacientes más jóvenes y no se han identificado rasgos etiopatogénicos distintivos. Sin embargo, el pronóstico suele ser inferior al de pacientes más jóvenes, en parte debido a la detección en estadios más avanzados, a que en ocasiones no se establece un diagnóstico histológico y de extensión adecuado, al menor porcentaje de pacientes que reciben tratamiento y a la presencia de comorbilidades.

Aunque las estrategias terapéuticas se han desarrollado en pacientes más jóvenes, los estudios disponibles indican que la mayoría de los tratamientos pueden aplicarse en la mayoría de ocasiones a pacientes ancianos con la misma seguridad y eficacia. En ausencia de datos de estudios aleatorizados, el tratamiento de estos enfermos debe programarse de forma individualizada valorándose su fragilidad y estado funcional. Los casos han de ser evaluados en comités multidisciplinares y debe lograrse un adecuado control de las comorbilidades antes de iniciarse el tratamiento, sin negarles las distintas opciones terapéuticas exclusivamente en función de su edad.

PALABRAS CLAVE: Cáncer digestivo no colorrectal. Tratamiento. Paciente geriátrico.

ABSTRACT

Gastrointestinal tumours are diagnosed in more than 75 % of occasions in individuals older than 65 years old, with a peak increase in its incidence during the seventh and eighth decades of life. No major differences in presentation symptoms or ethiopatogenia have been identified. However, prognosis is somewhat inferior to that of their younger counterparts, probably due to late detection, to the fact that histological and proper staging workup studies are not always performed, to the lower percentage of patients that receive treatment and to the higher proportion of patients with comorbidity.

Even though therapeutic strategies have been developed in younger patients, available studies suggest that most treatments can be applied in elderly patients, with a similar safety and efficacy.

In the absence of randomized data, the treatment of elderly patients should be examined on a case by case basis paying special attention to their frailty and functional status. Each case should involve multidisciplinary consultation and an optimal control of comorbidities should be achieved prior to treatment; since age should not preclude patients from receiving the different treatments available.

KEY WORDS: Non-colorectal gastrointestinal cancer. Treatment. Elderly patients.

INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer aumenta con la edad y es la principal causa de muerte de hombres y mujeres de 65 a 70 años. Los datos de incidencia en España en 2012 eran de 215.534 casos y de ellos alrededor de 2/3 partes son pacientes mayores de 65 años, con una tasa estandarizada por edad de 215,5 casos por 100.000 habitantes por año, y un riesgo de presentar cáncer antes de los 75 años de 25,1 %. La predicción para 2015 es de 227.076 casos, con un crecimiento de nuevos casos que se produce en mayor medida a costa de la población mayor de 65 años (1).

El cáncer en el anciano es una situación clínica cada vez más frecuente, dado el envejecimiento de la población mundial y el aumento de la expectativa de vida. Sin

embargo, las comorbilidades, el *performance status* del paciente y otros predictores de respuesta terapéuticos condicionan que con frecuencia se les deniegue tratamiento específico o que este se suspenda prematuramente.

Otro grave problema que afecta a los pacientes ancianos es que habitualmente son excluidos o infra-representados en los ensayos clínicos. Solo el 25-30 % de los participantes en los estudios son ancianos, dada la percepción de que van a tolerar peor la quimioterapia y que sufrirán más efectos tóxicos (2,3). Es cierto que la disfunción de órganos se incrementa con la edad y las comorbilidades son mucho más frecuentes entre los pacientes de 70 a 75 años. Sin embargo, la edad cronológica no es un criterio válido para la selección de tratamiento.

El problema del tratamiento del paciente aciano es especialmente frecuente en los tumores digestivos ya que estos suponen un 20 % de todas las neoplasias y originan el 22 % de las muertes por cáncer en los países occidentales (4). Los cánceres gastrointestinales ocurren en más del 75 % de los casos en personas mayores de 65 años. La incidencia se incrementa bruscamente en la séptima y octava década de la vida, convirtiéndose en uno de los problemas más graves y frecuentes de salud pública.

CÁNCER GASTROESOFÁGICO

Los cánceres originados en el tracto gastrointestinal superior, a nivel del esófago, unión esofagogástrica y estómago constituyen un importante problema de salud pública. En los países occidentales se ha producido un cambio dramático en la distribución de estos tumores siendo más frecuente la afectación de la unión esofagogástrica (5).

El cáncer gástrico constituye la 2.ª causa de muerte relacionada con cáncer y es el más frecuente en algunas áreas endémicas como Japón, México y países de América Latina. La incidencia de este tumor aumenta con la edad y la mayor incidencia se observa en la 7.ª década de la vida. La prevalencia de los cánceres de esófago y estómago es 60,9 y 63,6 % respectivamente. En relación a la distribución por género en los pacientes jóvenes menores de 40 años la proporción de hombres y mujeres es 1:1 con tendencia a un aumento en la incidencia en las mujeres; pero en la población anciana el predominio es masculino (1:12). La localización predominante en los ancianos es el tercio distal o inferior, con una incidencia del 42 al 63 %, a diferencia de los jóvenes. Los carcinomas gástricos sincrónicos son más prevalentes en los pacientes ancianos y su incidencia se incrementa con la edad (6).

El cáncer de esófago ocupa el 8.º lugar en incidencia a nivel mundial siendo los países de más prevalencia Asia, África y norte de Francia. En los países occidentales la mayoría son adenocarcinomas siendo el tipo escamoso el 30 % de todos los casos (7).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía radical es el único tratamiento curativo hasta la actualidad, pero sólo se puede ofrecer al 40 % de pacientes. La supervivencia a 5 años con cirugía radical en las series occidentales es del 20 %. La técnica habitual es la resección abierta con gastrectomía y linfadenectomía D2. Las series publicadas de tratamiento quirúrgico en pacientes ancianos encuentran, en general, resultados similares a los de la población no anciana y en algunas mayor morbimortalidad.

Un estudio alemán retrospectivo con 363 pacientes analizados distribuidos en tres grupos de edad (< 60 años, 60-75 y > 75 años) encontró en los ancianos una disminución en la tasa de gastrectomía total (74, 54, 46 %; $p < 0,05$) y de linfadenectomía D2 (78, 53, 31 %; $p < 0,05$). La tasa de mortalidad a 30 días en los tres grupos de edad fue 0, 1, y 8 % respectivamente ($p < 0,05$). Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia relacionada con el cáncer a 5 años (61,53, 61 %; $p = 0,199$). Esta serie confirma la eficacia de la cirugía en pacientes ancianos y como la selección quirúrgica adaptada al riesgo del paciente puede ser eficaz en ancianos con elevada comorbilidad (8).

Un estudio americano ha revisado 8.637 pacientes mayores de 65 años operados de cáncer gástrico no metastásico a través de la base de datos SEER 1998-2006. Encontraron que el 61 % de las cirugías se realizaron en mayores de 65 años, de los que en menos del 30 % recibieron una linfadenectomía adecuada o radioterapia adyuvante. Además la edad avanzada se asoció a una peor mortalidad especifica por cáncer ($p = 0,047$). La mortalidad específica por cáncer fue mayor en las localizaciones proximales. Los resultados indican que las recomendaciones terapéuticas estándar no se aplican de forma sistemática a la población anciana (9). El tratamiento quirúrgico en octogenarios se ha relacionado con mayor morbilidad sin un beneficio en la supervivencia (10,11). Sin embargo, en las últimas décadas se han producido avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas que han conseguido disminuir la morbilidad y mortalidad operatoria, de forma que en algunas series no hay diferencias en la mortalidad entre los menores y mayores de 80 años sin morbilidades preexistentes, aunque la mortalidad es literalmente mayor en los de mayor edad (12,13).

Hay una tendencia a realizar gastrectomía subtotal en vez de total por ser esta menos agresiva, con menor morbimortalidad, aunque en el estudio de Saidi y cols. no se han encontrado diferencias entre la tasa de gastrectomías totales respecto a las subtotales entre los mayores y menores de 70 años. Algunos autores reportan que los pacientes octogenarios pueden tolerar cirugías agresivas con disección de órganos adyacentes (14).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

La quimioterapia adyuvante en los estudios occidentales no ha demostrado objetivamente incremento en la

supervivencia global. Sin embargo, dos estudios asiáticos fase III (ACTSCG y el CLASSIC) con S1 y con XELOX respectivamente han demostrado beneficio en la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico estadios II y III operados con gastrectomía radical y disección ganglionar D2. Estos estudios soportan el uso de quimioterapia adyuvante en pacientes con disección D2, aunque no se ha confirmado en pacientes occidentales (15,16).

Se han publicado metaanálisis que examinan el impacto de la quimioterapia adyuvante y los más recientes muestran una ventaja significativa en la supervivencia con la quimioterapia postoperatoria (17). Un reciente metaanálisis del Global Advanced/ Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration Group incluyó 17 ensayos randomizados y 3.838 pacientes, encontrando un beneficio en la supervivencia global con la quimioterapia adyuvante basada especialmente en 5-FU (HR 0,82, 95 % CI, 0,75-0,9; p 0,001). Los datos referentes a pacientes ancianos en los ensayos clínicos de adyuvancia son escasos para establecer conclusiones sobre su beneficio (18).

La quimioirradiación adyuvante postoperatoria es el estándar terapéutico en EE. UU. y está aceptado en Europa sobre todo para pacientes de alto riesgo y con cirugía insuficiente sin una linfadenectomía D1. Está fundamentada en el estudio americano del Interprupo 0116, en el que se obtuvo un incremento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) con el esquema 5-FU/LV Clínica Mayo y radioterapia *vs*. Control (19). En este estudio la mediana de edad fue de 60 años y no hay datos que indiquen una peor tolerancia al tratamiento para los ancianos, si bien hay que tener en cuenta que este esquema posee una elevada toxicidad y que un 35 % de los pacientes no completan el esquema de quimioirradiación. A pesar de las limitaciones de tolerancia de este esquema no hay datos objetivos para no administrar quimioirradiación adyuvante a los ancianos con cáncer gástrico resecado radicalmente de alto riesgo.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO Y PERIOPERATORIO

El estudio MAGIC (British MRC Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy) es un estudio fase III randomizado en 503 pacientes con cáncer gástrico operable que recibieron 3 ciclos de quimioterapia ECF antes y después de la cirugía *vs*. cirugía solo. La quimioterapia neoadyuvante consiguió una infraestadificación tanto en la T (54 *vs*. 36 %) como en la N (80 *vs*. 71 %). Con una mediana de seguimiento de 4 años la quimioterapia neoadyuvante obtiene un beneficio en supervivencia global (HR de muerte, 0,75; IC95 % 0,60-0,93; p 0,009). La tasa de supervivencia a 5 años fue del 36 % en el brazo de la quimioterapia vs. 23 % en el de sólo cirugía. Estos datos demostraron un beneficio en la supervivencia con la quimioterapia perioperatoria comparada con la cirugía del 13 % con una reducción del riesgo de muerte del 25 % (20). No se produjo incremento de la morbilidad ni de la mortalidad operatoria con la quimioterapia neoadyuvante, que fue del 46 y del 6 % respectivamente en ambos brazos. En este estudio sólo el 20 % de los pacientes tenían 70 años o más y en el estudio multivariable este subgrupo se benefició igualmente del tratamiento neoadyuvante que el resto de los pacientes. Hay que destacar que sólo el 42 % de los pacientes completaron la quimioterapia adyuvante; si bien la toxicidad del esquema ECF es menor que la del 5-FU/LV más radioterapia del estudio del intergrupo.

Otro estudio más reciente, el FNCLCC/FFCD, ha evaluado la quimioterapia perioperatoria con cisplatino/5-FU en 224 pacientes con adenocarcinoma de esófago inferior o unión esofagogástrica y un 25 % de casos de cáncer gástrico, consiguiendo un incremento en la tasa de resecciones, en la supervivencia libre de progresión y en supervivencia global. La tasa de supervivencia global a 5 años fue del 38 % para los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria y del 24 % en el brazo de cirugía sola (p = 0,02). La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 34 % y del 19 % respectivamente (21).

No es posible comparar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante del estudio MAGIC y del FNCLCC/FFCD, con la de la quimioirradiación postoperatoria del estudio del intergrupo ya que metodológicamente son distintos. Ambos abordajes terapéuticos son aceptables para los ancianos y la elección dependerá de la experiencia de cada centro.

TRATAMIENTO PREOPERATORIO DEL CÁNCER DE ESÓFAGO Y DE LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA

La tendencia terapéutica en el cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica localmente avanzado ha sido el tratamiento preoperatorio en adenocarcinomas en base a los resultados del estudio de Walsh y cols. Encontraron que el 25 % de los pacientes asignados a tratamiento multimodal tuvieron respuesta patológica completa después de la resección y 32 % estuvieron vivos a los 3 años a diferencia del 6 % de los pacientes tratados solo con cirugía (22).

La utilización de quimioirradiación concurrente con cisplatino y 5-FU ha demostrado eficacia en el cáncer escamoso de esófago seguido de cirugía. El tratamiento neoadyuvante facilita la cirugía al infraestadificar el tumor y potencialmente puede controlar la enfermedad micrometastásica (23). La población anciana puede beneficiarse del tratamiento neoadyuvante al igual que los pacientes jóvenes, aunque con un discreto incremento de la toxicidad. En un estudio de quimioirradiación con cisplatino/5-FU o con taxano los pacientes mayores de 70 años se beneficiaron por igual que los menores de 70 años sin encontrar diferencias en supervivencia a

3 años. La edad de 70 años no fue un factor predictivo en la mortalidad postoperatoria. Sin embargo, los pacientes mayores tuvieron mayor incidencia de transfusiones y de arritmias postoperatorias. Para los pacientes que no son candidatos a cisplatino/5-FU una alternativa es la combinación de carboplatino y paclitaxel como agentes radiosensibilizantes ya que tienen un perfil de toxicidad adecuado y obtienen un beneficio en la supervivencia, en particular en los pacientes con carcinoma escamoso (24).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA Y METASTÁSICA

La quimioterapia paliativa ha demostrado un beneficio en supervivencia global y en calidad de vida. La supervivencia es de 7,5 a 12 meses con quimioterapia y de 3 a 4 meses sin ella (25,26).

Sin embargo, pocas series evalúan la eficacia en pacientes ancianos. En un metaanálisis de estudios randomizados fase II y III en cáncer gástrico avanzado se demostró consistentemente un beneficio significativo en la supervivencia global *versus* el mejor tratamiento de soporte (HR, 0,37; 95 % CI, 0,24 a 0,55). Los esquemas de quimioterapia en combinación fueron superiores a la monoterapia (HR, 0,82; 95 % CI, 0,74 a 0,90) y las combinaciones que incluyeron 5-FU, antraciclinas y cisplatino consiguieron mejor supervivencia respecto a los regímenes sin antraciclinas (HR, 0,77 *versus* 0,82; 95 % CI, 0,62 a 0,95) (27,28). Aunque los pacientes ancianos estuvieron escasamente representados, los datos sugieren para estos un beneficio con los tripletes similar al de los pacientes jóvenes pero con más toxicidad.

El estudio randomizado fase III, TAX 325 (28) ha evaluado la combinación DCF (docetaxel, cisplatino, 5-FU) contra CF (cisplatino, 5-FU) en 457 pacientes. DCF fue superior en tasa de respuestas (37 *vs*. 25 %; p = 0,01), tiempo hasta la progresión (5,6 *vs*. 3,7 meses; p = 0,0004) y supervivencia global (10,2 *vs*. 8,5 meses; p = 0,0004) con una supervivencia a 2 años del 18 *vs*. 9 % (p = 0,02). La toxicidad grado ¾ ocurrió en el 81 % de pacientes con DCF y en el 75 % del grupo con CF. La toxicidad más frecuente fue la diarrea y la mucositis. La mortalidad a 60 días fue similar en ambos brazos (7 % para DCF y 9 % para CF). La combinación DCF es el esquema conocido más eficaz, sin embargo, su toxicidad obliga a seleccionar los pacientes con buen estado general y sin patología concomitante para su aplicación, por lo que no parece el régimen más adecuado para los pacientes ancianos.

Con vistas a disminuir la toxicidad se ha desarrollado un régimen modificado DCF (mDCF) en un estudio fase II con menores dosis de todos los fármacos con intervalos de administración de 14 días. Los resultados encontraron una menor tasa de neutropenia, de síntomas gastrointestinales y de hospitalizaciones relacionadas con toxicidad (29). Por lo tanto este esquema podría ser muy adecuado para la población anciana, si bien sería recomendable la realización de un estudio en esta población.

La sustitución del cisplatino por oxaliplatino y del 5-FU por capecitabina con el objetivo de facilitar la administración de este esquema ha sido analizado en el estudio fase III REAL II. En este estudio realizado por el UK National Cancer Research Institute, se evalúa la sustitución de cisplatino por oxaliplatino y la del 5-FU por capecitabina en un diseño 2 x 2 (53). Se han incluido 1.002 pacientes comparando el clásico ECF con el EOF, ECX y EOX. La capecitabina ha demostrado no ser inferior al 5-FU (HR 0,86 IC95 % 0,8; 0,99) y oxaliplatino tampoco fue inferior a cisplatino (HR 0,92 IC95 % 0,8, 1,1) para el objetivo primario que fue la supervivencia a un año en una comparación factorial 2 x 2. En los pacientes tratados con EOX la mediana de supervivencia y la supervivencia a un año (46 % y 11,2 meses) fue significativamente superior a las obtenidas por ECF calculado por intención de tratamiento (37,7 % y 9,9 meses) (p = 0,02). La tasa de respuestas fue 40,7 %, 46,4 %, 42,4 % y 48 % para ECF, ECX, EOF y EOX respectivamente. Oxaliplatino y capecitabina son ahora nuevas opciones de tratamiento que resultan especialmente atractivas para los pacientes ancianos, ya que tienen un perfil de toxicidad más adecuado con menos neutropenia, alopecia, toxicidad renal, tasa de tromboembolismo y la administración oral de la capecitabina más cómoda (30).

Un estudio fase III ha comparado CDDP/5-FU *vs*. CDDP/capecitabina en 316 pacientes con adenocarcinoma gástrico encontrando un beneficio significativo en tasas de respuestas y supervivencia libre de progresión para la combinación con capecitabina (31). Más reciente es la utilización de S-1 (tegafur con 5 cloro-2,4, dihi-dropirimidina) y oxanato potásico (proporción molar 1:0.4:1) que actúa inhibiendo el catabolismo de la dihidropirimidin-deshidrogeneasa. Los estudios japoneses obtienen tasas de respuesta superiores al 40 % y en combinación con cisplatino alcanza tasas de respuesta del 76 % (32). En la población asiática se ha demostrado actividad con S1 en pacientes con cáncer gástrico avanzado tanto en monoterapia como en combinación con cisplatino o con irinotecan consiguiendo un incremento en supervivencia global (13 y 11 meses respectivamente) y en supervivencia libre de progresión (6 y 5,8 meses respectivamente) (33,34). Sin embargo, en los países occidentales la combinación de S1 y cisplatino no ha demostrado una ventaja respecto al 5-FU más cisplatino (35) y por esta razón S1 no ha sido aprobado en EE. UU. y en Europa.

En un estudio fase III comparando IF (irinotecan más 5-FU) *vs*. CF (cisplatino más 5-FU) realizado en 337 pacientes con cáncer gástrico avanzado en primera línea de tratamiento, se observó una tendencia a prolongar la supervivencia libre de progresión sin alcanzar

la significación estadística (5 *vs*. 4,2 meses; HR 1,23; p = 0,088). No hubo diferencias significativas en supervivencia global. El perfil de toxicidad beneficiaba al esquema con irinotecan, a excepción de la diarrea grado ¾. Los resultados indican que esta combinación puede ser una alternativa adecuada para pacientes con contraindicación al cisplatino, situación más frecuente en la población anciana. Además irinotecan en monoterapia ha demostrado actividad en pacientes que han progresado a la primera línea con cisplatino (36).

No hay datos consistentes prospectivos sobre quimioterapia en la población anciana. Un estudio de revisión ha evaluado tres ensayos clínicos para establecer la eficacia y la tolerabilidad de la quimioterapia en pacientes ancianos con cáncer esofagogástrico (37). Se establecieron dos cohortes de edad en pacientes menores y mayores de 70 años. Se incluyeron 1.090 pacientes de tres estudios randomizados controlados evaluando combinaciones basadas en 5-FU. Los pacientes recibieron regímenes con cisplatino (ECF, MCF), con PVI 5-FU (5-fluorouracilo en infusión continua) ± mitomicina C (MMC) o FAM-TX. De los 1.080 pacientes, 257 (23,8 %) tenían 70 años o más. No hubo diferencias en la toxicidad grado ¾ entre las dos cohortes. No se encontraron diferencias significativas en tasa de respuestas objetivas y sintomáticas, y en supervivencia libre de enfermedad y global entre ambas cohortes. En el análisis multivariable los factores pronósticos independientes para supervivencia fueron *performance status* y enfermedad localmente avanzada pero no la edad. Este estudio agrupado confirma el beneficio para la quimioterapia paliativa en pacientes ancianos seleccionados. Otro estudio ha recopilado los datos de ancianos (más de 400) de ocho ensayos clínicos sin encontrar diferencias en supervivencia global, tasa de respuestas y toxicidad grado ¾ entre los pacientes mayores o no de 70 años (38).

La reciente evidencia de la sobreexpresión de proteína HER2 por inmunohistoquímica o por FISH en las células de la unión gastroesofágica condujo al desarrollo del estudio fase III de trastuzumab para cáncer gástrico, el cual estableció el tratamiento con trastuzumab como el nuevo estándar para cáncer gástrico HER2 + (39). La adicción del trastuzumab al cisplatino incrementó significativamente la mediana de supervivencia global respecto a 5-FU y cisplatino solo (13.8 versus 11,1 meses respectivamente), con HR 0,74 (95 % CI, 0,60-0,91; p 0,0046). La edad fue uno de los subgrupos especificados en la evaluación de la supervivencia global. El HR para supervivencia fue 0,66 (95 % CI, 0,49-0,88) indicando un beneficio significativo para los pacientes mayores de 60 años sin acompañarse de un incremento significativo de toxicidad. Sin embargo, dada la cardiotoxicidad del trastuzumab y las comorbilidades cardiovasculares en pacientes ancianos se debe recomendar una monitorización estricta de la disfunción sistólica.

Recientemente el estudio REGARD ha demostrado la actividad del ramucirumab (anticuerpo monoclonal anti VEGFR-2) en monoterapia al incrementar la supervivencia global en cáncer gástrico y de la unión esofagogástrica. Este estudio internacional, randomizado, controlado con placebo, ha incluido 355 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión esofagogástrica, sin límite de edad, que habían progresado a una primera línea de platino más fluoropirimidina. Los pacientes fueron randomizados a recibir ramucirumab o tratamiento de soporte en una relación 2:1. La mediana de supervivencia global fue de 5, 2 meses (2,3-9,9) en la rama del ramucirumab y de 3,8 (1,7-7,1) en la de placebo con HR 0,77 95 % CI 0,603-0,998; p = 0,042. Por lo tanto ramucirumab es el primer biológico en monoterapia que incrementa la supervivencia global en el cáncer gástrico avanzado (40). Otros tratamientos biológicos estudiados en cáncer gástrico aparecen en la tabla I.

En conclusión los pacientes ancianos pueden recibir quimioterapia paliativa con un beneficio similar al de la población no anciana, sin embargo es más necesario que en la población general, individualizar el esquema más adecuado en función de la toxicidad y las comorbilidades del paciente.

CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en varones y mujeres; y la segunda causa de muerte por tumores digestivos tras el cáncer colorrectal. La mayor incidencia ocurre en la séptima y octava década de la vida (7), por lo que el manejo de esta enfermedad en pacientes de edad avanzada cobra una relevancia especial.

La resección quirúrgica continúa siendo el único tratamiento potencialmente curativo, aunque tan sólo un 15-20 % de los pacientes son candidatos a cirugía radical (41). El pronóstico es malo, incluso tras una resección completa; siendo la supervivencia a los 5 años tras cirugía radical del 25-30 % para los pacientes sin afectación ganglionar y del 10 % para los que sí la tienen.

No se han identificado, en las series estudiadas, factores pronósticos clínico-patológicos diferentes en pacientes ancianos, aunque estos pacientes presentan un peor pronóstico (42). Tampoco se han identificado factores etiopatogénicos distintivos: suelen detectarse múltiples combinaciones complejas de mutaciones somáticas (mutaciones activadores de oncogenes como K-ras, inactivación de genes supresores de tumores como TP53, p16/CDKN2A y SMAD4, e inactivación de genes como hMLH1 y MSH2 que controlan la reparación del daño del DNA). Sin embargo, sí es más frecuente que en los pacientes ancianos no se establezca un diagnóstico histológico y de extensión adecuado, lo cual podría contribuir a su peor pronóstico (43).

TABLA I

TERAPIAS BIOLÓGICAS EN EL CÁNCER GÁSTRICO

Diana terapéutica	*Fármaco biológico*	*Eficacia en estudios fase III*
Tratamientos anti-angiogénicos		
Ac anti-VEGF	Bevacizumab	
Ac anti- VEGFR-2	Ramucirumab	SI
VEGFR TKI	Cediranib	
	Sorafenib	
	Sunitinib	
Tratamientos anti-EGFR		
Ac anti-EGFR	Cetuximab	
	Panitumumab	
	Matuzumab	
	Nimotuzumab	
EGFR TKI	Gefitinib	
	Erlotinib	
Ac anti HER-2	Trastuzumab	SI (estándar en HER-2 +)
TKI HER-2	Lapatinib	

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA: CIRUGÍA Y QUIMIO-RADIOTERAPIA

Pese a que constituye el único tratamiento potencialmente curativo, la cirugía radical presenta una tasa de mortalidad global del 5 % en centros experimentados (44). En cuanto al grupo de pacientes con edad avanzada, existen en la literatura datos contrapuestos; pues si bien según algunas series no detectan exceso de mortalidad, morbilidad o estancia hospitalaria en pacientes de entre 70 y 84 años sometidos a duodenopancreatectomía (45), otras detectaron una mayor morbimortalidad en mayores de 70 años, en parte atribuida a la presencia de comorbilidades (46). En ausencia de datos de estudios aleatorizados, estos enfermos deben recibir un tratamiento individualizado, su caso ha de ser evaluado en comités multidisciplinares y debe lograrse un adecuado control de las comorbilidades para optimizar los resultados de la cirugía, sin negarles un tratamiento curativo exclusivamente en función de su edad.

En cuanto al tratamiento adyuvante, las elevadas tasas de recidiva a distancia (> 80 %) y local (> 20 %), han determinado que tanto la quimioterapia sistémica, como la radioterapia y la quimio-radioterapia hayan sido estudiadas; aunque el tipo de tratamiento más adecuado continúa siendo objeto de debate.

Muy brevemente, el estudio GITSG demostró un aumento de supervivencia en los pacientes tratados con 5-FU y radioterapia *versus* observación tras la cirugía (mediana de 20 *versus* 11 meses). La mediana de edad de los pacientes del estudio fue de 64 años para los pacientes tratados y 59 para los no tratados. No se detectaron toxicidades específicas en los distintos grupos de edad, y esta no fue un factor pronóstico independiente para supervivencia, aunque sí lo fueron el ECOG y la extensión tumoral (47). En el ensayo clínico 40891 de la EORTC no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión (SLP) (48); mientras que los resultados del estudio ESPAC-1 (49), sugerían que el tratamiento con 5-FU/leucovorin es superior a la observación pero que el tratamiento con quimio-radioterapia podría ser innecesario e incluso producir un efecto deletéreo. Este último ensayo fue criticado, entre otros motivos, por la ausencia de un control de calidad de la radioterapia.

Por otra parte el estudio CONKO-001 (50) detectó diferencias estadísticamente significativas en SLP mediana de 13,4 frente a 6,9 meses; y supervivencia global (22,8 frente a 20,2 meses), en los pacientes que recibían gemcitabina frente a observación. El ensayo 9704 de la RTOG (51) evaluó el tratamiento adyuvante con gemcitabina o 5-FU antes y después de quimio-radioterapia basada en 5-FU, sin que se detectasen diferencias estadísticamente significativas en supervivencia; mientras que en el ESPAC-3 (52) no se detectaron diferencias en supervivencia tras el tratamiento adyuvante con 5-FU/LV frente a gemcitabina tras cirugía (medianas de 23,0 frente a 23,6 meses).

Por último, un metaanálisis reciente de 15 ensayos clínicos randomizados, no detectó diferencias en SLP, super-

vivencia global o supervivencia a los dos años entre los pacientes tratados con quimio-radioterapia tras cirugía o cirugía sola; mientras que sí se detectaron diferencias en las tres variables tras la administración de quimioterapia (53).

Por todo ello, se recomienda el tratamiento adyuvante en todos los pacientes con enfermedad resecada; ya sea basado exclusivamente en gemcitabina o añadiendo además quimio-radioterapia con fluoropirimidinas. No hay evidencia de que los pacientes ancianos no se beneficien del tratamiento adyuvante en la misma medida que el resto de pacientes (54,55). No obstante, si extrapolamos los datos de otras patologías que sí han sido estudiadas específicamente en este grupo de edad, como el cáncer de recto, la administración de quimio-radioterapia concurrente debe emplearse con precaución ya que puede ser necesario modificar la dosis de la quimioterapia durante la radioterapia con el fin de reducir la toxicidad (56).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA Y METASTÁSICA

El uso de la quimioterapia tradicionalmente se asociaba a tasas de respuesta objetiva del 10 % y medianas de supervivencia de 6 a 7 meses. Los estudios iniciales realizados con gemcitabina, sugerían tasas de respuesta bajas (6-11 %); sin embargo se detectó beneficio clínico en pacientes sin respuesta objetiva; por lo que se realizaron ensayos clínicos (inicialmente un fase II y posteriormente el ensayo clínico pivotal de registro), que incluían como variables primarias supervivencia global y beneficio clínico. En este último ensayo se aleatorizaron 126 pacientes que recibieron 5-FU o gemcitabina, y aunque no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el número de respuestas objetivas, la gemcitabina se asoció a beneficio clínico y aumento de supervivencia global (5,6 *versus* 4,4 meses) (57). En este ensayo la mediana de edad de los pacientes fue de 62 años y había pacientes que alcanzaban los 79 años (58). Además, distintos estudios han evaluado la tolerabilidad y eficacia de la quimioterapia basada en gemcitabina en pacientes de 75 años o más; que han sido similares a la presentada en pacientes más jóvenes.

El uso de gemcitabina en monoterapia continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes con estado funcional deteriorado, sin embargo, el uso de nuevas combinaciones ha demostrado aumentar supervivencia y mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad. El esquema FOLFIRINOX fue inicialmente estudiado en un ensayo fase II aleatorizado realizado en 176 pacientes. FOLFIRINOX se asoció con elevadas tasas de respuesta objetivas (39 frente a 11 % con gemcitabina en monoterapia) (59). El estudio se expandió a un fase III (ACCORD 11) que incluyó 342 pacientes, con ECOG 0-1 y bilirrubina < 1,5 x LSN. El estudio se interrumpió tras reclutar 250 pacientes, cuando se demostró en un análisis pre-especificado que se había alcanzado el objetivo primario (beneficio en supervivencia global). La mediana de supervivencia global fue de 11,1 meses con FOLFIRINOX frente a 6,8 meses con gemcitabina (HR 0,57; 95 % IC 0,45 a 0,73; p < 0,001). La tasa de respuestas fue también mayor con FOLFIRINOX (32 frente a 9 %), con una mediana de SLP de 6,4 frente a 3,3 meses. La toxicidad fue también significativamente mayor incluyendo la neutropenia grado 3 o 4 (46 *vs*. 21 %), la neutropenia febril (5,4 *versus* 1,2 %) trombocitopenia (9,1 *versus* 3,6 %); neuropatía sensitiva (9 *versus* 0 %), vómitos (15 *versus* 8 %), astenia (23 *versus* 18 %) y diarrea (13 *versus* 2 %) (60). Sin embargo, en este estudio se excluyeron los pacientes mayores de 76 años, y dada la toxicidad del esquema, su uso en pacientes de entre 65 y 75 debería valorarse individualmente.

Más recientemente se ha documentado la superioridad de gemcitabina-nab-paclitaxel frente a gemcitabina en monoterapia. En el estudio MPACT se incluyeron 861 pacientes con cáncer de páncreas metastásico que recibieron gemcitabina o gemcitabina-nab-paclitaxel. La mediana de supervivencia global fue de 8,5 frente a 6,7 meses; (p < 0,001; HR 0,72; 95 % IC, 0,062-0,84) (61). También se detectó mejoría en el resto de variables incluyendo tasa de respuestas y SLP. Las toxicidades grado 3 o mayores atribuidas a nab-paclitaxel fueron neutropenia, astenia y neuropatía. De los 421 pacientes con adenocarcinoma de páncreas del estudio aleatorizado que recibieron nab-paclitaxel en combinación con gemcitabina, el 41 % tenía 65 años o más y el 10 % tenía 75 años o más. En los pacientes de 75 años o más que recibieron el tratamiento combinado, hubo una incidencia mayor de reacciones adversas graves y de reacciones adversas que dieron lugar a la suspensión del tratamiento; por lo que de acuerdo con la información de la ficha técnica del producto, debe evaluarse cuidadosamente a los pacientes con adenocarcinoma de páncreas de 75 años o más antes de considerar el tratamiento.

Por otra parte, los resultados del estudio fase III randomizado en 569 pacientes comparando el esquema de gemcitabina con el mismo esquema más erlotinib demostró que añadir erlotinib se asociaba con un aumento significativo en supervivencia (HR: 0,81; IC95 %: 0,67-0,97; p = 0,025) y un incremento absoluto del 7 % de los pacientes que sobreviven al año, aunque la magnitud del efecto fue muy escasa (mediana de supervivencia de 6,24 frente a 5,91 meses); lo cual parece sugerir que tal vez sea tan sólo un subgrupo de pacientes todavía no identificado el que se beneficie del tratamiento (62).

Otros estudios fase III han evaluado la combinación de gemcitabina con otros agentes antidiana con resultados negativos. Ni la asociación de la gemcitabina con bevacizumab (CALGB 80303), ni con cetuximab (SWOG S0205) (64) o axitinib (65) ha conseguido incrementar la supervivencia global ni la SLP. El uso combinado de gemcitabina y 5-FU se ha estudiado también en distintos fase II y fase III, sin que se haya logrado demostrar un

beneficio en supervivencia de forma inequívoca (66-68), tampoco se detectaron resultados estadísticamente significativos en supervivencia para gemcitabina y cisplatino, gemcitabina e irinotecan o gemcitabina y oxaliplatino.

Sin embargo, no todos los pacientes se encuentran expuestos a todos los tratamientos con la misma probabilidad. En una revisión reciente de 16.694 pacientes con cáncer de páncreas diagnosticados entre 1993 y 2008, 48 % presentaban una edad superior a 70 años al diagnóstico. Se administró quimioterapia a un 38 % de los pacientes en comparación con un 69 % de los pacientes menores de 50 años; aunque un análisis multivariante demostró un beneficio similar en todos los grupos de tratamiento (HR 0,51; HR 0,55) (69). Del mismo modo, se revisaron los casos de pacientes con cáncer metastásico de páncreas mayores de 80 años del registro de cáncer de veteranos de EE. UU. desde 1995 a 2007, identificándose 440 pacientes. La mayoría de los pacientes (83 %) no recibió ningún tipo de tratamiento, mientras que un 12 % recibió exclusivamente quimioterapia. El análisis multivariante demostró que la quimioterapia se asoció con una mediana de supervivencia global superior en los pacientes que recibían tratamiento (4,9 meses; IC 95 % 3,57-5,77) frente a los que no (1,7 meses; IC 95 % 0,9-1,3) (HR 0,41, $p < 0,0001$); sugiriendo que aunque la mayoría de los pacientes mayores de 80 años no reciben tratamiento con quimioterapia, su uso se asocia a un aumento de supervivencia global (70).

Aproximadamente el 40 % de los pacientes presenta enfermedad localmente avanzada no metastásica. El tratamiento más adecuado en estos pacientes es controvertido. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia, quimio-radioterapia o quimioterapia. Tradicionalmente se recomienda un periodo inicial de quimioterapia antes de iniciar la quimio-radioterapia, para evitar la morbilidad de la radioterapia a los pacientes que presentan una rápida progresión peritoneal o hepática. Los esquemas de quimioterapia podrían ser los descritos más arriba. En ausencia de progresión podría contemplarse la quimio-radioterapia basada en fluoropirimidinas. A pesar de que debe realizarse reestadiaje para reevaluar la resecabilidad tras quimio-radioterapia, la frecuencia de resección completa y supervivencia a largo plazo es baja para pacientes inicialmente categorizados como irresecables. En los inicialmente categorizados en el límite de la resecabilidad, puede también contemplarse quimioterapia, quimio-radioterapia o una combinación de ambos de manera neoadyuvante, pues la probabilidad de una resección incompleta es alta; pese a que la evidencia procedente de ensayos clínicos aleatorizados es escasa.

CÁNCER DE VESÍCULA BILIAR Y VÍAS BILIARES

Es un tumor relativamente infrecuente cuya incidencia se incrementa con la edad con un pico en la séptima década de la vida. Las características clínicas no parecen diferir de la de los pacientes jóvenes.

El tratamiento de elección, de tratarse de un tumor localizado, es quirúrgico. Se recomienda realizar una colecistectomía, con resección hepática en bloque y linfadenectomía, con o sin excisión de los ductos biliares. Existen experiencias publicadas de cirugías con resección completa realizadas mediante cirugía laparoscópica (71). En pacientes geriátricos es especialmente importante valorar el estado general y las comorbilidades dado que la tasa de complicaciones quirúrgicas es elevada (72). Los pacientes ancianos obtienen el mismo beneficio que los pacientes jóvenes con la intervención quirúrgica (73).

Una vez realizada la resección quirúrgica existe escasa evidencia sobre tratamientos adyuvantes. Las opciones disponibles son:

- *Quimioirradiación en combinación con fluoropirimidinas (74)*. Esta opción se utiliza únicamente en los tumores extrahepáticos y de vesícula biliar.
- *Adyuvancia basada en gemcitabina*. Pueden utilizarze otras combinaciones: gemcitabina-oxaliplatino y gemcitabina-capecitabina (75,76).
- *Adyuvancia basada en fluoropirimidinas*. Pueden utilizarse capecitabina-cisplatino, capecitabina oxaliplatino, 5-FU oxaliplatino (77,78).

Dada la escasa evidencia del tratamiento adyuvante es importante considerar las toxicidades y el estado general del paciente oncológico anciano antes de recibir alguno de estos tratamientos.

En caso de tumores irresecables puede valorarse la posibilidad de tratamiento paliativo con quimioterapia. El esquema sobre el que existe mayor evidencia es cisplatino-gemcitabina (78). Es importante antes de administrarlo en un paciente de edad avanzada asegurar un adecuado aclaramiento de creatinina. No hay que olvidar que una cifra normal de creatinina en sangre en un paciente anciano puede corresponderse con un aclaramiento disminuido. Por este motivo es recomendable realizar una determinación del aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas antes de plantear un tratamiento basado en cisplatino en estos pacientes.

Otros esquemas que pueden utilizarse en pacientes ancianos son:

- *Tratamientos basados en gemcitabina*. Pueden utilizarze las combinaciones: gemcitabina-oxaliplatino y gemcitabina-capecitabina, así como la gemcitabina en monoterapia.
- *Tratamientos basados en fluoropirimidinas*. Pueden utilizarse capecitabina-cisplatino. capecitabina oxaliplatino, 5-FU oxaliplatino, así como el 5-FU y la capecitabina en monoterapia (75,76).

En los pacientes ancianos es importante considerar las posibles toxicidades, el estado general del paciente y las comorbilidades antes de decidirse por uno de estos tratamientos u optar por un tratamiento de soporte correcto.

HEPATOCARCINOMA

Es el tumor primario hepático más frecuente. Es la quinta causa de cáncer globalmente y la tercera causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y de estómago.

El tratamiento de elección inicial es quirúrgico. Los pacientes ancianos se benefician en la misma medida que los jóvenes de la resección quirúrgica (78,79).

La resecabilidad del tumor se evalúa según la afectación vascular, la existencia de remanente hepático apropiado para mantener una función adecuada, un estadio Child-Pugh A o B y la existencia o no de hipertensión portal. Si el paciente tiene un tumor resecable, debe intentarse una intervención quirúrgica.

Puede considerarse la realización de un trasplante hepático en pacientes mayores de 65 años, la edad por sí misma no contraindica la realización del trasplante (80). Los pacientes candidatos a trasplante deben tener un estadio Child-Pugh A, tumor menor de 5 cm de diámetro o menos de tres lesiones de 3 cm cada una, ausencia de invasión vascular mayor y ausencia de enfermedad extrahepática, así como ausencia de comorbilidades que contraindiquen la realización de un trasplante hepático (80).

En caso de que la enfermedad sea irresecable y el paciente no sea candidato a trasplante hepático pueden considerarse las siguientes opciones:

- Tratamiento con sorafenib.
- Tratamiento con resecciones parciales y/o quimioembolización.
- Tratamiento de soporte.

El sorafenib es un inhibidor múltiple de tirosin-kinasas que ha demostrado eficacia en varios ensayos aleatorizados para el tratamiento del hepatocarcinoma (81,82). No existen datos de eficacia en pacientes con Child-Pugh B o C, por lo que se recomienda extremar las precauciones en estos pacientes. Los pacientes ancianos obtienen el mismo beneficio que los jóvenes del tratamiento con sorafenib, con un perfil de toxicidad muy similar (83) o incluso menor que el de pacientes jóvenes (84).

El tratamiento con resecciones parciales y/o quimioembolización también es eficaz en aumentar la supervivencia global (85,86) y puede considerarse como una alternativa en pacientes seleccionados.

Es fundamental la valoración de la función hepática antes de considerar uno u otro tratamiento dado que es el principal factor de riesgo para la aparición de toxicidades y complicaciones. Los pacientes con mal estado general o mala función hepática deben recibir únicamente tratamiento de soporte.

CORRESPONDENCIA:
Pilar García Alfonso
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid
e-mail: pgarcaalfonso@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC; 2012.
2. Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, et al. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. Oncologist 2005;10:198-204.
3. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in C ancertreatment trials. N Engl J Med 1999;341:2061-7.
4. Ahlgren JD. Gastrointestinal Cancer in the elderly. Gastroenterology 1999;15(3):627-40.
5. Morris Brown L, Devesa S, Chow W-H. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. J Natl Cancer Inst 2008;100:1184-7.
6. Saito H, Osaki T, Murakami D, et al. Effect of age on prognosis in patients with gastric cancer. ANZ J Surg 2006;76:458-61.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics 2013. CA Cancer J Clin Oncol 2013;63:11-30.
8. Gretschel S, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, et al. Gastric cancer surgery in elderly patients. World J Surg 2006;30(8):1468-74.
9. Dudeja V, Habermann BE, Wei Zhong M, et al. Guideline Recommended Gastric Cancer Care in the Elderly: Insights into the Applicability of Cancer Trials to Real World. Ann Surg Oncol 2011;18:26-33.
10. Eguchi T, Takahashi Y, Ikarashi M, et al. Is extended lymph node dissection necessary for gastric cancer in elderly patients? Eur J of Surg 2000;166(12);949-53.
11. Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgery for gastric cancer in patients older than 80 years of age. Hepatogastroenterology 1998;45:268-75.
12. Katai H, Sasako M, Sano M, et al. The outcome of surgical treatment for gastric carcinoma in the elderly. Jpn J Clin Oncol 1998;28:112-5.
13. Kubota H, Kotoh T, Dhar DK, et al. Gastric resection in the aged (> or 080 years) with gastric carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. Aust N Z J Surg 2000;70:254-7.
14. Saidi RF, Bell JL, Dudrick PS. Surgical resection for gastric cancer in elderly patients: Is there a difference in outcome? J Surg Res 2004;118:15-20.
15. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al.; ACTS-GC Group. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007;357(18):1810-20.
16. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al.; CLASSIC trial investigators. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Lancet 2012;379(9813):315-21.
17. Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: A review and updated meta-analysis. Eur J Surg 2002;168:597-608.
18. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: A meta-analysis. JAMA 2010;303:1729-37.
19. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345:725-30.

20. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.
21. Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: An FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. J Clin Oncol 2011;29(13):1715-21.
22. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1996;335:462-7.
23. Leichman L, Steiger Z, Seydel HG, et al. Preoperative chemotherapy and radiation therapy for patients with cancer of the esophagus: A potentially curative approach. J Clin Oncol 1984;2:75-9.
24. Gaast AV, van Hagen P, Hulshof M, et al. Effect of preoperative concurrent chemoradiotherapy on survival of patients with resectable esophageal or esophagogastric junction cancer: results from a multicenter randomized phase III study. In: 46th ASCO Annual Meeting; June 4-8, 2010, Chicago, IL.
25. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. Ann Oncol 1997;8(2):163-8.
26. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non resecable gastric cancer. Br J Cancer 1995;71(3):587-91.
27. Wagner AD, Unverzagt S, GrotheW, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2010; doi:10.1002/ 14651858.CD004064.pub3.
28. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991-7.
29. Shah MA, Stoller R, Shibata S, et al. Random assignment multicenterphase II study of modified docetaxel, cisplatin, fluorouracil (mDCF) versus DCF with growth factor support (GCSF) in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma (GE). In: 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, 2010.
30. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008;358:36-46.
31. Kang YK, Kang WK, Shin DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: A randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009;20(4):666-73. doi: 10.1093/annonc/mdn717. Epub 2009 Jan 19.
32. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. Eur J Cancer 1998;34:1715-20.
33. KoizumiW, Narahara H, Hara T, et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer SPIRITS trial): a phase III trial. Lancet Oncol 2008;9:215-21.
34. Narahara H, Fujitani K, Takiuchi H, et al. Phase II study of a combination of S-1 and paclitaxel in patients with unresectable or metastatic gastric cancer. Oncology 2008;74:37-41.
35. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: The FLAGS trial. J Clin Oncol 2010;28:1547-53.
36. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008;19(8):1450-7.
37. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. Eur J Cancer 2006;42(7):827-34.
38. Jatoi A, Foster NR, Egner J, et al. Elderly patients with metastatic esophageal/ gastric cancer: A pooled analysis of age-based outcomes from 8 consecutive North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) therapeutic trials. In: 44th ASCO Annual Meeting Chicago, IL, 30th May-3rd June 2008.
39. Bang YJ, Van Cutsem Bang YJ, Van Cutsem E, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): A phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-97.
40. Fuchs C, Tomasek J, Yong C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2014;383(9911):31-9.
41. Li D, Morris JS, Liu J, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. JAMA 2009;301:2553-62.
42. Tas F, Sen F, Keskin S, et al. Prognostic factors in metastatic pancreatic cancer: Older patients are associated with reduced overall survival. Mol Clin Oncol 2013;1(4):788-92.
43. Hanada K, Hino F, Amano H, et al. Current treatment strategies for pancreatic cancer in the elderly. Drugs Aging 2006;23(5):403-10.
44. Crist DW, Sitzman JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality and survival after the Whipple procedure. Ann Surg 1987;206:358-65.
45. Brozzetti S, Mazzoni G, Miccini M, et al. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. Arch Surg 2006;141(2):137-42.
46. Scurtu R, Bachellier P, Oussoultzoglou E, et al. Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients. J Gastrointest Surg 2006;10(6):813-22.
47. Klinkenbijl JH, Jeekel J, Sahmoud T, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: Phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. Ann Surg 1999;230:776-82.
48. Smeenk HG, van Eikck CHJ, Hop WC, et al. Long-term survival and metastatic pattern of pancreatic and periampullary cancer after adjuvant chemoradiation or observation: Long-term results of EORTC trial 40891. Ann Surg 2007;246:734-40.
49. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al.; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004;350:1200-10.
50. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. JAMA 2007;297:267-77.
51. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil versus gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoraditation following resection of pancreatic adenocarcinoma: A randomized controlled trial. JAMA 2008;299:1019-26.
52. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluoracil plus folinic acid versus gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. JAMA 2010;304:1073-81.
53. Ren F, Xu YC, Wang HX, et al. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, for resectable advanced pancreatic adenocarcinoma: Continue or stop? Pancreatology 2012;12:162-9.
54. Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 1985;120:899-903.
55. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. Cancer 1987;59:2006-10.
56. Hurria A, Browner IS, Cohen HJ. Senior Adult Oncology Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2012;10(2):162-209.

57. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: A randomized trial. J Clin Oncol 1997;15:2403.
58. Hentic O, Dreyer C, Rebours V, et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2011;17(30):3497-502.
59. Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R. Randomized phase II trial comparing folfirinox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial (abstract 4516). J Clin Oncol 2007;25:210s.
60. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011;364:1817.
61. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. N Engl J Med 2013;369(18):1691-703.
62. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the NCIC Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007;25(15):1960-6.
63. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Proc Am Soc Oncol 2007;18S;(Abstr 4508).
64. Phipip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S005 study. Proc Am Soc Oncol 2007;18S:(Abstr LBA4509).
65. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: A double-blind randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2011;12(3):256-62.
66. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III study of gemcitabine in combination with fluorouracil versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 2002;20:3270.
67. Riess H, Helm A, Niedergethmann I. A randomised, multicenter, phase III trial of gemcitabine, 5-fluorouracil, folinic acid versus gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer (abstract). J Clin Oncol 2005;23:310s.
68. Di Costanzo F, Carlini P, Doni L, et al. Gemcitabine with or without continuous infusion 5-FU in advanced pancreatic cancer: A randomised phase II trial of the Italian oncology group for clinical research (GOIRC). Br J Cancer 2005;93:185.
69. Sehgal R, Alsharedi M, Larck C, et al. Pancreatic cancer survival in elderly patients treated with chemotherapy. Pancreas 2014;43(2):306-10.
70. Aldossa IT, Tashia T, Gonsalvesa W, et al. Role of chemotherapy in the very elderly patients with metastatic pancreatic cancer — A Veterans Affairs Cancer Registry analysis. J Geriatr Oncol 2011;2(3):209-14.
71. Gumbs AA, Jarufe N, Gayet B. Minimally invasive approaches to extrapancreatic cholangiocarcinoma. Surg Endosc 2013;27 (2):406-14.
72. Regimbeau JM, Fuks D, Le Treut YP, et al. Surgery for hilar cholangiocarcinoma: A multi-institutional update on practice and outcome by the AFC-HC study group. J Gastrointest Surg 2011;15(3):480-8.
73. Onoyama H, Ajiki T, Takada M, et al. Does radical resection improve the survival in patients with carcinoma of the gallbladder who are 75 years old and older? World J Surg 2002;26(11):1315-8.
74. Macdonald OK, Crane CH. Palliative and postoperative radiotherapy in biliary tract cancer. Surg Oncol Clin N Am 2002;11 (4):941-54.
75. Horgan AM, Amir E, Walter T, et al. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2012;30(16):1934-40.
76. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. Oncologist 2008;13(4):415-23.
77. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010;362(14):1273-81.
78. Wang WL, Zhu Y, Cheng JW, et al. Major hepatectomy is safe for hepatocellular carcinoma in elderly patients with cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2014;26(4):444-51.
79. Taniai N, Yoshida H, Yoshioka M, et al. Surgical outcomes and prognostic factors in elderly patients (75 years or older) with hepatocellular carcinoma who underwent hepatectomy. J Nippon Med Sch 2013;80(6):426-32.
80. Prieto M, Clemente G, Casafont F, et al. Consensus document on indications for liver transplantation. 2002. Gastroenterol Hepatol 2003;26(6):355-75.
81. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359(4):378-90.
82. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: A phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009;10(1):25-34.
83. Jo M, Yasui K, Kirishima T, et al. Efficacy and safety of sorafenib in very elderly patients aged 80 years and older with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatol Res Feb 14.
84. Di Costanzo GG, Tortora R, De Luca M, et al. Impact of age on toxicity and efficacy of sorafenib-targeted therapy in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. Med Oncol 2013;30(1):446.
85. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35(5):1164-71.
86. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359(9319):1734-9.

Protocolos Multidisciplinarios

en oncología

Dr. Javier Espinosa Arranz

NOVEDAD EDITORIAL

Una obra única de la especialidad donde han participado más de 200 especialistas de las patologías implicadas

- Cerca de 1.000 págs.
- Disponible en versión electrónica (Android, iPad y PC)
- Descárgate nuestra app "Arán Ediciones"

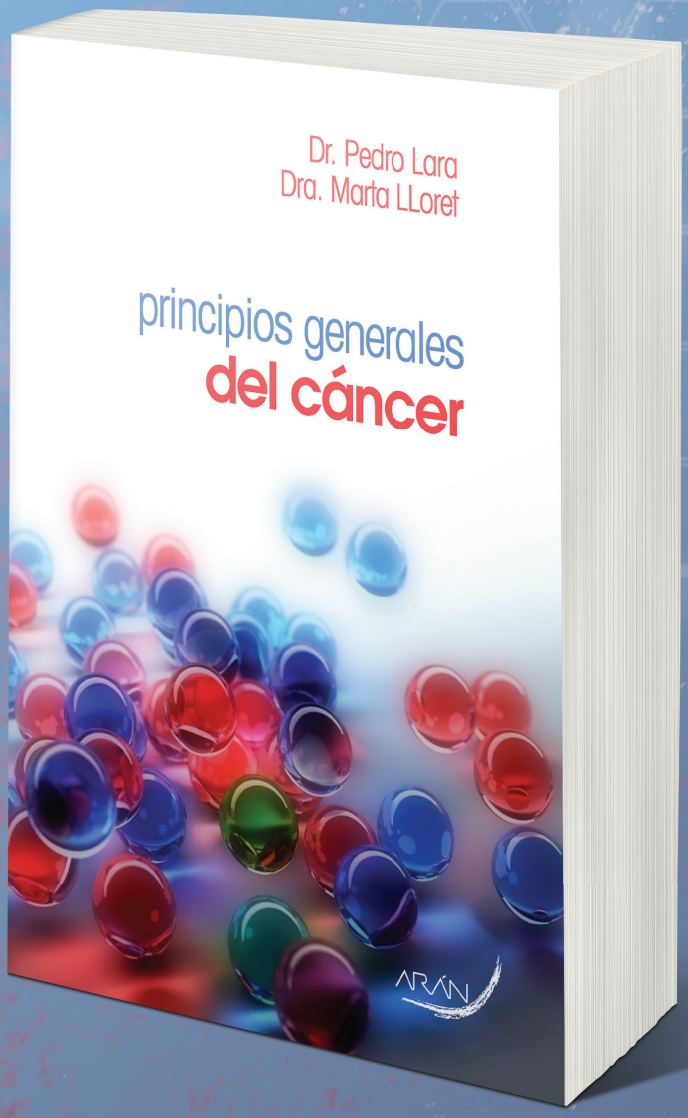
ARÁN

www.grupoaran.com

Castelló, 128 - 1º. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87
e-mail: publicaciones@grupoaran.com

principios generales del cáncer

Dr. Pedro Lara
Dra. Marta Lloret



- EDICIÓN: 2012
- ENCUADERNACIÓN: rústica cosida
- FORMATO: 170 x 240 mm

- Escrito por un amplio grupo de profesionales: profesores, clínicos e investigadores.
- Su objetivo es reunir de una manera sencilla y completa, los principios básicos del cáncer: biología, carcinogénesis y prevención, epidemiología, diagnóstico y estadiaje, y el tratamiento incluyendo las medidas de soporte.
- Estudio más detallado de los cánceres que, por su incidencia y/o mortalidad, merecen una atención especial.
- Libro de gran originalidad por su accesibilidad a cualquier profesional interesado en este campo.

ARÁN ediciones s.l.

www.grupoaran.com

Castelló, 128 - 1°. 28006 Madrid. Tel. 91 782 00 35. Fax 91 561 57 87
e-mail: publicaciones@grupoaran.com