

Cáncer ginecológico en la anciana

GLORIA MARQUINA, ARÁNZAZU MANZANO, ANTONIO CASADO

Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, TOD y Cáncer de Tiroides. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La incidencia de cáncer ginecológico se incrementa según avanza la edad y es cada vez más frecuente en pacientes ancianas por el aumento en la expectativa de vida y consecuente envejecimiento de la población. La valoración geriátrica tiene un papel clave en estas pacientes de edad avanzada para determinar su fragilidad o robustez. Las pacientes ancianas tienden a ser infratratadas respecto a las pacientes de menor edad y no suelen estar representadas en los ensayos clínicos. Existen escasos estudios realizados específicamente en población anciana.

PALABRAS CLAVE: Cáncer ginecológico. Ancianas. Paciente frágil. Comorbilidades. Oncogeriatría. Cirugía. Quimioterapia.

INTRODUCCIÓN

El incremento en la expectativa de vida de las mujeres se traduce en una mayor probabilidad de padecer cáncer ginecológico, concretamente, cáncer epitelial de ovario, endometrio, cérvix, vagina o vulva.

El cáncer epitelial de ovario tiene su pico de incidencia en la década de los 70 años con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años. La estimación de nuevos casos de cáncer de ovario en España para el año 2021 es de 3659 (1), de este número de pacientes más de un tercio de las pacientes tendrán una edad de 70 o más años al diagnóstico. En este artículo no mencionaremos el cáncer no-epitelial de ovario al

ABSTRACT

The incidence of gynecological cancer increases with age and is increasingly frequent in elderly patients due to the increase in life expectancy and consequent aging of the population. Geriatric assessment plays a key role in these elderly patients to determine their frailty or robustness. Elderly patients tend to be under-treated compared to younger patients and are often not represented in clinical trials. There are few studies carried out specifically in the elderly population.

KEYWORDS: Gynaecological cancer. Elderly. frail patient. Comorbidities. Oncogeriatric. Surgery. Chemotherapy.

tratarse de tumores que suelen diagnosticarse en pacientes jóvenes.

El cáncer de endometrio se suele diagnosticar en mujeres posmenopáusicas, y la mediana de edad al diagnóstico es de 68 años. Este tumor es el 6.º tipo de cáncer más común en mujeres a nivel global (2) y el 4.º tipo de cáncer más común en mujeres en España con una estimación de nuevos casos para 2021 de 6923 casos (1). Este número de nuevos diagnósticos es posible que se incremente en los próximos años por el envejecimiento de la población (3,4).

El cáncer de cérvix tiene una distribución bimodal por edades al diagnóstico: 30-39 años y 60-69 años. En España, la estimación de nuevos casos en 2021 es de

1942 (1) y se calcula que cerca de un 20 % de ellos son pacientes mayores de 65 años. La mortalidad en estas pacientes aumenta conforme avanza la edad.

El cáncer de vulva y el cáncer de vagina son infrecuentes pero se suelen diagnosticar en pacientes ancianas. No disponemos de datos de incidencia en España.

Las pacientes ancianas con cáncer ginecológico suelen ser pacientes escasamente representadas en los ensayos clínicos pivotaes; en un estudio de 2004 se detectó que tan solo un 9 % de las pacientes incluidas en ensayos clínicos eran mayores de 75 años (5). Las razones por las que las pacientes ancianas no son incluidas en ensayos clínicos son múltiples, desde no cumplir criterios de inclusión debido a alteración en la función renal, ECOG, historia de un tumor primario previo, comorbilidades... hasta criterios del investigador por la edad de la paciente.

Según avanza la edad los pacientes pueden presentar comorbilidades que les confieran mayor fragilidad respecto al resto de población, pueden requerir tratamientos crónicos que puedan implicar interacciones farmacológicas con los tratamientos oncológicos o, según su reserva fisiológica, presentar mayor toxicidad a los tratamientos oncológicos. Para ello se han desarrollado herramientas para realizar una valoración geriátrica en los pacientes que pueden diferenciar pacientes ancianos en función de su fragilidad.

En este artículo repasaremos las peculiaridades del cáncer ginecológico en la paciente anciana centrándonos fundamentalmente en el cáncer epitelial de ovario, donde existe mayor evidencia en la literatura en pacientes ancianas. Repasaremos también cáncer de endometrio, cáncer de cérvix y cáncer de vulva. Nos centraremos en los estudios realizados en la paciente anciana y en herramientas que ayuden a una mejor aproximación terapéutica en este subgrupo de pacientes.

CÁNCER DE OVARIO

La edad es un factor pronóstico independiente en el cáncer de ovario (6); según datos de EURO CARE II, la supervivencia relativa a un año de la paciente disminuye según avanza la edad: 57 % en el grupo de pacientes de 65-69 años, 45 % en el grupo de 70-74 años, 43 % en el grupo de 75-79 años, 33 % en el grupo de 80-84 años y 25 % en el grupo de 85-99 años (7). Sin embargo, más allá de la edad biológica, el mayor factor de riesgo de muerte al año del diagnóstico es que la paciente no reciba un tratamiento estándar (8,9), bien sea por un manejo subóptimo o bien porque la toxicidad del tratamiento lleve a una limitación de la dosis y a finalizar el tratamiento de manera prematura.

Clásicamente se ha considerado que las pacientes con cáncer de ovario de edad avanzada son, *per se*, más frágiles solo por su edad y comorbilidades y, por lo tanto,

no candidatas a recibir un tratamiento estándar (10). Incluso en pacientes sin comorbilidades se tiende a utilizar un tratamiento menos agresivo tan solo por ser anciana. Según un estudio retrospectivo de cohortes realizado entre 1995 y 2008 por el Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés), las pacientes con cáncer de ovario presentan mejor pronóstico recibiendo un tratamiento óptimo (11). En aquellas en las que no se pueda realizar un tratamiento estándar, las pacientes que solo reciben quimioterapia presentan mejor supervivencia que aquellas que solo reciben tratamiento quirúrgico sin quimioterapia.

El 5.º Consenso en Cáncer de Ovario recomienda que las pacientes ancianas reciban un tratamiento estándar, incluyendo la opción de inclusión en ensayos clínicos independientemente de su edad. Recomiendan incorporar herramientas que identifiquen aquellas pacientes que pueden recibir tratamiento estándar de aquellas que, por su fragilidad y baja reserva fisiológica, presenten limitaciones médicas, funcionales o psicosociales para recibir un tratamiento estándar (12). De hecho, hay estudios que determinan que el tratamiento de la paciente debería basarse con la ayuda de una valoración geriátrica objetiva para mejorar los resultados en las pacientes ancianas con cáncer de ovario (9). El pronóstico de las pacientes ancianas diagnosticadas de cáncer de ovario y que presenten mayor fragilidad es significativamente peor (13).

En el cáncer de ovario disponemos de una herramienta para identificar a las pacientes ancianas y vulnerables, publicada en 2013, que complementa a las herramientas ya existentes para la valoración geriátrica de pacientes oncológicos: Geriatric Vulnerable Score (GVS) (14). Esta herramienta ha sido desarrollada por el grupo francés de cáncer de ovario y cuenta con una serie de ítems para valoración de la vulnerabilidad de la paciente (Tabla I). Una puntuación igual o superior a 3 implica que la paciente es vulnerable con mayor fragilidad según vaya obteniendo más puntuación. Esta herramienta es útil, si bien, una valoración multifuncional geriátrica sería la estrategia óptima para abordar multifactorialmente a la paciente anciana con cáncer de ovario.

A la hora del tratamiento quirúrgico, es primordial detectar la fragilidad de la paciente antes de planificar una cirugía oncológica en cáncer de ovario de cara a predecir morbilidad posoperatoria. En un estudio retrospectivo se utilizó la combinación del índice de fragilidad modificado y del "score" de complejidad de la cirugía, independientemente de la edad de la paciente, como herramientas para predecir morbilidad posoperatoria, y así identificar aquellas pacientes en las que era menos probable que fuesen a tolerar un tratamiento quirúrgico (15) (Tabla I). Se ha testado de manera prospectiva la realización de una valoración geriátrica abreviada en pacientes ancianas candidatas a cirugía oncológica para cáncer de ovario y seroso de endometrio sin lograr demostrar que sea predictiva de

mayor morbilidad posoperatoria (16). Este estudio tiene diferentes sesgos, entre otros, la inclusión de pacientes con patología benigna en la cohorte de pacientes candidatas a cirugía lo que conllevó menor tasa de complicaciones posoperatorias y, posiblemente, sea el motivo por el que el estudio fuese negativo. Consideramos que la valoración geriátrica previa a la cirugía en pacientes

ancianas es la mejor aproximación para detectar a las pacientes frágiles que puedan presentar una menor tolerancia a este tratamiento con mayor tasa de morbilidad posoperatoria.

El tratamiento quimioterápico estándar en cáncer de ovario en primera línea en estadios III y IV, independientemente de la edad de la paciente, es carboplatino

TABLA I
HERRAMIENTAS PARA EVALUAR LA FRAGILIDAD DE LA PACIENTE CON CÁNCER DE OVARIO

Herramienta	Ítems	Estudio en el que se ha testado	Resultado del estudio
GVS	<ul style="list-style-type: none"> – Score ADL-Katz < 6 – Score IADL-Lawton < 25 – Score HADS > 14 – Albuminemia < 35 g/L – Recuento linfocitario < 1 G/L 	Prospectivo	Útil en identificar pacientes con cáncer de ovario vulnerables de cara al tratamiento
Índice de fragilidad modificado (mFI) e índice de complejidad quirúrgica (GCS)	<p><i>mFI</i>: Cada una de las siguientes variables suma 1 punto:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Diabetes <i>mellitus</i> – Índice de funcionalidad ≥ 2 – Enfermedad pulmonar obstructiva crónica/ neumonía – Insuficiencia cardiaca congestiva – Infarto de miocardio – Intervención coronaria percutánea/colocación de <i>stent</i>, angina o hipertensión que requiera medicación – Enfermedad vascular periférica o dolor isquémico en reposo – Déficit sensitivo – Ataque isquémico transitorio o accidente cerebrovascular y accidente cerebrovascular con déficit <p><i>GCS</i>: cada procedimiento quirúrgico suma 1 o 2 puntos según su complejidad. 3 grupos de complejidad: baja (≤ 3), intermedia (4-7) y alta (≥ 8)</p>	Retrospectivo	Puede identificar pacientes con mayor riesgo de morbilidad posoperatoria
GA-GYN score	<ul style="list-style-type: none"> – Estatus funcional: ADL, IADL, Escala NRG self-reported Performance Rating – NRG Physician-rated Performance Rating Scale, número de caídas en los últimos 6 meses – Comorbilidades: Comorbidity Physical health section (Subscale of the OARS) – Psicológico: Mental Health Inventory-17 – Actividad social: MOS Social Activity Survey – Soporte social: MOS Social Support Survey: subescalas emocional, información y tangible – Nutrición: índice de masa corporal, porcentaje de pérdida de peso no intencionada en los últimos 6 meses 	Prospectivo	No predice complicaciones mayores posquirúrgicas tras cirugía primaria en cáncer de ovario

ADL: actividades de la vida diaria (por sus siglas en inglés); *GVS*: score de vulnerabilidad geriátrico; *HADS*: ansiedad y depresión en relación con el hospital; *IADL*: actividades instrumentales de la vida diaria (por sus siglas en inglés); *NRG oncology*: acrónimo del grupo cooperativo formado, a su vez por *NSABP*, *RTOG*, y *GOG*.

AUC5-6 + paclitaxel 175 mg/m² trisemanal. Las pacientes tienen más probabilidad de recibir los 6 ciclos de quimioterapia planificados sin toxicidad relevante si antes han sido sometidas a tratamiento quirúrgico primario (17).

En la paciente anciana se han testado otras opciones terapéuticas en primera línea de tratamiento para valorar si presentan mejores resultados en cuanto a eficacia y toxicidad respecto a la combinación de carboplatino y paclitaxel trisemanales: carboplatino y paclitaxel semanales, combinación de platino con otros agentes o monoterapia con platino (18).

El estudio MITO-5 es un estudio fase II que evaluó el tratamiento con carboplatino AUC2 y paclitaxel 60 mg/m² semanales días 1, 8 y 15 de cada 4 semanas en pacientes ancianas diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario estadios IC-IV, sin otras ramas comparadoras. Demostró un perfil de toxicidad aceptable en el 89 % de las pacientes incluidas (19).

En el estudio francés de Trédan y cols., se testó la combinación de platino con ciclofosfamida frente a carboplatino y taxol en ancianas, sin llegar a demostrar que la estrategia con ciclofosfamida fuese superior a taxol (20).

Sin duda alguna, el estudio que ha dado respuesta a cuál es el tratamiento más adecuado en primera línea de cáncer de ovario en la paciente anciana con criterios de fragilidad ha sido el estudio EWOC-1 (21). En este estudio se testó carboplatino AUC5-6 + paclitaxel 175 mg/m² trisemanal frente a carboplatino AUC5-6 en monoterapia y frente a carboplatino AUC2 + paclitaxel 60 mg/m² días 1, 8 y 15 de cada 4 semanas. Se incluyeron pacientes mayores de 70 años tan solo si tenían un GVS igual o superior a 3, esto es, pacientes ancianas y con criterios de fragilidad. Este estudio cerró prematuramente por demostrar que el tratamiento con carboplatino en monoterapia era menos activo frente a las combinaciones de platino, incluso este tratamiento era peor en términos de supervivencia en pacientes con GVS 4 o 5, esto es, en pacientes más vulnerables. Las pacientes que recibieron la combinación de carboplatino y taxol trisemanal presentaron una mejor supervivencia. En términos de toxicidad, las combinaciones de platino indujeron más neutropenia grado (G) ≥ 3 (32,5 % en carboplatino y paclitaxel semanal, 20 % en la combinación trisemanal con un 7,5 % de fiebre neutropénica); sin embargo, carboplatino en monoterapia indujo más anemia y trombopenia ≥ 3 (32,5 % y 15 % respectivamente). La toxicidad no hematológica (náuseas, vómitos, estreñimiento, diarrea, neuropatía periférica, alopecia) fue más evidente en las combinaciones de platino pero esto no se tradujo en un deterioro del estado general, que fue superior que en la rama de pacientes tratadas con platino en monoterapia (2,5 % en platino en combinación, 10 % en monoterapia).

El estudio EWOC-1 ha sido criticado porque más de un 90 % de las pacientes en las 3 ramas de tratamiento

no recibieron tratamiento quirúrgico o el tratamiento quirúrgico fue subóptimo. Esto probablemente fue debido a que la fragilidad de las pacientes implicase que no fuesen candidatas a cirugía primaria. En este sentido, se está desarrollando actualmente un ensayo clínico (PROADAPT-ovary/EWOC-2, NCT04284969) para llevar a cabo un acondicionamiento de la paciente desde el punto de vista nutricional y físico de cara a poder ser candidata a una cirugía oncológica, así como intervención en el posoperatorio inmediato y tras el alta de la cirugía (22).

En primera línea de tratamiento en cáncer de ovario, bevacizumab puede añadirse al tratamiento de platino en combinación siendo seguro y presentando similares datos de eficacia en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes independientemente de su edad o de su estado general (23). Además, este tratamiento antiangiogénico presenta similares datos de seguridad y de eficacia en la enfermedad recurrente tanto en la paciente joven como en la paciente anciana, tal y como indica un subanálisis realizado del estudio AURELIA (24), estudio que demostró el beneficio de la adición de bevacizumab a la monoterapia con paclitaxel, topotecán o gemcitabina en pacientes con cáncer de ovario y recurrencia platino-resistente.

En la enfermedad recurrente, el tratamiento en las pacientes ancianas no debería de diferir de aquel que se administra en las pacientes más jóvenes. En el estudio CALIPSO (25), estudio que demostró la no-inferioridad de la combinación de carboplatino AUC5 y doxorubicina liposomal pegilada 30 mg/m² frente a carboplatino AUC5 y taxol 175 mg/m², se realizó un subanálisis de las participantes mayores de 70 años y demostró que estas pacientes completaron el tratamiento asignado en la misma proporción que en las pacientes más jóvenes; como toxicidades, presentaron menos reacciones infusionales con carboplatino, similar tasa de toxicidad hematológica y mayor neuropatía G2 o superior respecto a las pacientes no ancianas.

En la recurrencia también se ha estudiado la preferencia de las pacientes ancianas alemanas a la hora de recibir un tratamiento oral o intravenoso con treosulfano, y es la vía intravenosa la elegida. Este tratamiento no es utilizado en nuestro medio por lo que los resultados no se pueden extrapolar a nuestras pacientes (26).

El estudio de mutaciones en BRCA debería realizarse en todas las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario no mucinoso, independientemente de su edad y de los antecedentes familiares oncológicos (27). La mutación en BRCA es un factor pronóstico y predictivo de respuesta a tratamiento con platinos y tratamiento con inhibidores de la poli-(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP). El uso de estos fármacos en el tratamiento de mantenimiento es seguro y eficaz en pacientes mayores de 70 años (28-30). Recientemente se han publicado en el Congreso Europeo de Oncología (ESMO) un suba-

nálisis preplanificado del estudio PAOLA, estudio que testaba el tratamiento de mantenimiento tras platino en primera línea con la combinación de bevacizumab y olaparib, un inhibidor de PARP frente a bevacizumab en monoterapia (31). En este subanálisis se estudiaba la seguridad y eficacia en las 292 pacientes mayores de 65 años que participaron en el estudio. En este subanálisis se observó que las pacientes obtuvieron un beneficio similar en datos de SLP con la combinación de olaparib y bevacizumab respecto a las pacientes menores de 65 años, a pesar de que las pacientes mayores de 65 años contaban con menor tasa de cirugía óptima. La eficacia y tolerancia del tratamiento fue similar en pacientes mayores y menores de 65 años con toxicidades como astenia, náusea, anemia e hipertensión (32).

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Las pacientes con cáncer de endometrio suelen diagnosticarse en la menopausia, con una edad al diagnóstico cercana a los 70 años, lo que implica que la mayoría de pacientes presenten comorbilidades como hipertensión, diabetes, obesidad, síndrome metabólico... (33).

La mayoría de pacientes con cáncer de endometrio se diagnostican en etapas tempranas, y es la cirugía el tratamiento fundamental a cualquier edad. La laparotomía ha dejado paso a la laparoscopia y a la cirugía robótica. Estas estrategias mínimamente invasivas son factibles, más seguras en la paciente anciana y permiten una mejor recuperación posoperatoria (34-38). Si bien, quizás la cirugía robótica sea la estrategia preferible en la paciente anciana (39-40). La edad superior a 75 años, la enfermedad pulmonar crónica y la realización de linfadenectomía en el acto quirúrgico son factores que pueden implicar una mayor probabilidad de morbilidad perioperatoria (34).

Se recomienda la realización de una valoración geriátrica en las pacientes ancianas con cáncer de endometrio de cara a que se adapte el tratamiento quirúrgico en función de la fragilidad y comorbilidades de la paciente (41).

La realización de linfadenectomía pélvica y paraaórtica en cáncer de endometrio está indicada si existe invasión mayor del 50 % del miometrio o la paciente presenta un cáncer de endometrio tipo 2. Este procedimiento conlleva una mayor morbilidad en la paciente. Según datos de un estudio de SEER, el porcentaje de pacientes que requería linfadenectomía disminuía según avanzaba la edad: 43,5 % en pacientes entre 65-69 años comparado con 37,5 % en pacientes de 80-84 años y 24,8 % en mujeres igual o mayores a 85 años. Por lo general, en los estudios publicados se omite la realización de linfadenectomía en las pacientes ancianas (34,37,42).

En pacientes con comorbilidades que no sean candidatas a tratamiento quirúrgico la administración de ra-

dioterapia externa (45 Gy) añadiendo o no braquiterapia (20 Gy en 5 fracciones) puede ser una opción (43).

En el caso de que la paciente sea clínicamente inoperable o no desee someterse a un tratamiento quirúrgico, ni sea candidata a un tratamiento radioterápico, se le puede ofrecer tratamiento con gestágenos logrando respuestas objetivas de hasta el 25 %. Este tratamiento puede ser: acetato de megestrol 160 mg/día o acetato de medroxiprogesterona 200 mg/día. Alternativamente podría utilizarse: tamoxifeno 20 mg/día o inhibidores de la aromatasas como el letrozol 2,5 mg/día (44).

El pronóstico del cáncer de endometrio es peor en las pacientes ancianas porque, entre otros factores, puede influir que las pacientes tarden en consultar por sangrado posmenopáusico o bien por la propia biología tumoral (45). En un estudio realizado en 2003 en 405 pacientes operadas de cáncer de endometrio mediante histerectomía simple seguida de radioterapia posoperatoria se observó que las pacientes mayores de 70 años presentaban una mayor tasa de recurrencia respecto a las pacientes de menor edad, independientemente de otros factores pronósticos (12 % en ≥ 70 años vs. 5 % en < 70 años; $p 0,03$) (46).

El tratamiento de primera línea en cáncer de endometrio consiste en quimioterapia basada en platino, con carboplatino y paclitaxel (47). Hasta donde nuestro conocimiento llega, no hay estudios específicos en población anciana en cáncer de endometrio avanzado.

CÁNCER DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix se relaciona en una alta proporción de pacientes con la infección por el virus papiloma humano (VPH); si bien la infección por VPH es más frecuente en mujeres jóvenes, se ha visto un incremento en la infección por VPH en pacientes de mayor edad (48). La incidencia del cáncer de cérvix se mantiene estable desde la tercera década de la vida hasta la octava década de la vida (48,49) y, aproximadamente, un cuarto de los casos de cáncer de cérvix se diagnostica en pacientes con edad igual o superior a 65 años (50). La histología más frecuente en cáncer de cérvix en pacientes ancianas es la escamosa seguida de la pobremente diferenciada (51). En cáncer de cérvix también se ha detectado una tendencia a no tratar a las pacientes con tratamiento estándar, quirúrgico o radioterápico (51,52), procurando estrategias menos agresivas.

El tratamiento del cáncer de cérvix en estadios localizados consiste en cirugía. En el caso de la paciente anciana la cirugía de preservación de fertilidad no es objeto de discusión como en pacientes en edad fértil. La seguridad de la realización de histerectomía radical en pacientes ancianas es controvertida. Estudios retrospectivos más antiguos indican que es segura y bien tolerada, con morbimortalidad similar a aquella objetivada en pacientes menores de 50 años (53); sin embargo, hay datos

más recientes que apuntan todo lo contrario, una mayor morbimortalidad en pacientes ancianas, con mortalidad posoperatoria 30 veces mayor en pacientes con edad igual o superior a 70 años comparado con pacientes menores de 50 años (54). Estos estudios no han sido realizados teniendo en cuenta la fragilidad o comorbilidades de las pacientes incluidas, por lo que sería fundamental realizar una valoración de fragilidad de la paciente en lugar de desestimar la realización de una cirugía solo por la edad de la paciente. En caso de que la paciente no sea candidata a cirugía por su fragilidad, la radioterapia exclusiva presenta buenos resultados con supervivencia global a 3 años superior a 65 % y supervivencia libre de recaída superior al 75 % (55).

En los últimos años ha existido mucho debate desde la publicación del estudio LACC sobre si la histerectomía radical laparoscópica implicaba mayor tasa de recurrencia en comparación con cirugía abierta en pacientes con cáncer de cérvix localizado (56); el estudio SUC-COR demostró que las tasas de recurrencia eran similares entre cirugía abierta o laparoscópica si en esta última no se utilizaba un manipulador para movilizar el útero y se realizaban procedimientos para evitar la diseminación tumoral en el momento de extracción del tumor a través de la colpotomía (57). En un subanálisis preplanificado del estudio LACC sobre el impacto en calidad de vida de la cirugía abierta respecto a la laparoscópica no demostró diferencias significativas entre ambos abordajes (58). No tenemos conocimiento de subestudios realizados exclusivamente en pacientes ancianas en este escenario.

En casos de enfermedad localmente avanzada (estadios IIB-III), el estándar de tratamiento es quimiorradioterapia concomitante. En población anciana, la selección de la paciente candidata a quimiorradioterapia es fundamental para discriminar en términos de fragilidad; hay estudios retrospectivos que abogan por realizar radioterapia externa y braquiterapia exclusivas en pacientes ancianas, con tasas de control de la enfermedad a 2 años superiores al 80 % (59,60). El tratamiento con braquiterapia es bien tolerado en pacientes mayores de 70 años, según estudios retrospectivos (61).

El tratamiento de primera línea en cáncer de cérvix consiste en quimioterapia basada en platino en combinación con bevacizumab (62). En el estudio que mostró el beneficio de la adición de bevacizumab a la combinación de platino, tan solo un 5 % de las pacientes eran mayores de 70 años. No tenemos conocimiento de publicaciones específicas en pacientes ancianas en este escenario.

En segundas líneas y sucesivas, la inmunoterapia puede ser de interés en cáncer de cérvix, sobre todo en pacientes de mayor edad por el buen perfil de toxicidad que presenta. Pembrolizumab ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) como tratamiento del cáncer de cérvix con progresión durante o tras la

quimioterapia que presenten una expresión de PDL-1 (CPS mayor o igual a 1) (63) tras la publicación del estudio KEYNOTE-158 (64). En este estudio se incluyeron pacientes hasta los 75 años pero no conocemos la cantidad exacta de pacientes de edad avanzada ni de sus comorbilidades, si bien, en el estudio se incluían pacientes con ECOG 0-1 por lo que se intuye que las pacientes incluidas de mayor edad tenían una buena situación basal.

CÁNCER DE VULVA

Estos tumores son raros (5-10 % de todos los cánceres ginecológicos) y especialmente incidentes en pacientes ancianas, siendo la mediana de edad al diagnóstico de 65-70 años. Suelen diagnosticarse en estadios localizados y la histología más frecuente es la escamosa. En las pacientes ancianas estos tumores no suelen estar relacionados con el VPH sino con el liquen escleroso o con la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), siendo los tumores p53+. En las pacientes más jóvenes, estos tumores están relacionados con la infección por VPH y con el tabaco (65). Las pacientes de mayor edad suelen presentar enfermedad más avanzada respecto a las pacientes más jóvenes (66).

El tratamiento del cáncer de vulva localizado consiste en cirugía con estatificación ganglionar. El cáncer de vulva avanzado se determina por afectación adenopática inguino-femoral, en cuyo caso se añade al tratamiento quirúrgico la linfadenectomía y tratamiento adyuvante con radioterapia o quimiorradioterapia. En pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica se debe considerar el tratamiento con quimiorradioterapia definitiva (67).

En un estudio retrospectivo realizado por SEER en 8553 mujeres diagnosticadas de cáncer de vulva, 4606 de esas pacientes eran mayores de 65 años; se detectó que las pacientes de más edad tenían menos probabilidad de ser sometidas a un tratamiento quirúrgico y solían recibir tratamiento con radioterapia. Las pacientes mayores de 50 años diagnosticadas de cáncer de vulva presentaban en este estudio una mayor mortalidad específica por este cáncer (68). Otro estudio retrospectivo evaluó el tipo de tratamiento al que eran sometidas las pacientes ancianas con cáncer de vulva detectando que solían recibir tratamientos inadecuados, no convencionales o, incluso, podían no recibir tratamiento. Un tratamiento menos agresivo influye en el pronóstico de la paciente (69).

Un metaanálisis de 7 estudios investigó si las pacientes ancianas tenían más probabilidad de fallecer por cáncer de vulva recurrente o por complicaciones en el tratamiento. En este metaanálisis la mayor parte de pacientes recibieron tratamiento con quimiorradioterapia preoperatoria o quimiorradioterapia con intención radi-

cal. El 87 % de las pacientes menores de 65 años no tenía evidencia de enfermedad tras el tratamiento respecto al 66 % de las pacientes mayores de 65 años. Un 3 % de las pacientes menores de 65 años fallecieron por la enfermedad tumoral o complicaciones del tratamiento respecto al 11 % en las mayores de 65 años. A pesar de estas diferencias en porcentajes no se logró la significación estadística (70).

CONCLUSIONES

El cáncer ginecológico en la paciente anciana constituye actualmente un reto terapéutico puesto que el enfoque integral de la paciente es fundamental para categorizar adecuadamente a la paciente en función de su vulnerabilidad de cara a ofrecer el tratamiento óptimo para ella. Cada vez disponemos de más estudios enfocados a la paciente anciana, estudios importantes para generar evidencia en esta subpoblación de pacientes.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Gloria Marquina
Unidad de Tumores Ginecológicos, Sarcomas, TOD y Cáncer de Tiroides
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: gloriamarquina@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021 (Internet). Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf [último acceso: julio 2021].
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;0:1-41.
- Zhang S, Gong TT, Liu FH, Jiang YT, Sun H, Ma XX, et al. Global, Regional, and National Burden of Endometrial Cancer, 1990-2017: Results From the Global Burden of Disease Study, 2017. *Front Oncol* 2019;9:1440.
- Costas L, Frias-Gomez J, Guardiola M, Benavente Y, Pineda M, Pavón M, et al. New perspectives on screening and early detection of endometrial cancer. *Int J Cancer* 2019;145(12):3194-206.
- Talarico L, Chen G, Pazdur R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol* 2004;22(22):4626-31.
- Thigpen T, Brady MF, Omura GA, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience. *Cancer* 1993;71: 606-14.
- Vercelli M, Capocaccia R, Quaglia A, Casella C, Puppo A, Coebergh JW. Relative survival in elderly European cancer patients: evidence for health care inequalities. The EURO CARE Working Group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35:161-79.
- Janda M, Youlden DR, Baade PD, Jackson D, Obermarir A. Elderly patients with stage III or IV ovarian cancer: should they receive standard care? *Int J Gynecol Cancer* 2008;18(5):896-907.
- Sabatier R, Calderon B Jr, Lambaudie E, Chereau E, Provansal M, Cappiello MA, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(5):815-22.
- Fourcadier E, Trétarre B, Gras-Aygon C, Ecarnot F, Daurès JP, Bessaoud F. Under-treatment of elderly patients with ovarian cancer: a population based study. *BMC Cancer* 2015;15:937.
- Lin JJ, Egorova N, Franco R, Prasad-Hayes M, Bickell NA. Ovarian Cancer Treatment and Survival Trends among Women Older Than 65 Years of Age in the United States, 1995-2008. *Obstet Gynecol* 2016;127(1):81-9.
- McGee J, Bookman M, Harter P, Marth C, McNeish I, Moore KN, et al.; participants of the 5th Ovarian Cancer Consensus Conference. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference: individualized therapy and patient factors. *Ann Oncol* 2017;28(4):702-10.
- Dion L, Mimoun C, Nyangoh Timoh K, Bendifallah S, Bricou A, Collinet P, et al. Ovarian Cancer in the Elderly: Time to Move towards a More Logical Approach to Improve Prognosis-A Study from the FRANCOGYN Group. *J Clin Med* 2020;9(5):1339.
- Falandry C, Weber B, Savoye AM, Tinquaut F, Tredan O, Sevin E, et al. Development of a geriatric vulnerability score in elderly patients with advanced ovarian cancer treated with first-line carboplatin: a GINECO prospective trial. *Ann Oncol* 2013;24(11):2808-13.
- Di Donato V, Di Pinto A, Giannini A, Caruso G, D'Oria O, Tomao F, et al. Modified fragility index and surgical complexity score are able to predict postoperative morbidity and mortality after cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2021;161(1):4-10.
- Ahmed A, Deng W, Tew W, Bender D, Mannel RS, Littell RD, et al. Pre-operative assessment and post-operative outcomes of elderly women with gynecologic cancers, primary analysis of NRG CC-002: An NRG oncology group/gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2018;150(2):300-5.
- Matulonis UA, Krag KJ, Krasner CN, Atkinson T, Horowitz NS, Lee H, et al. Phase II prospective study of paclitaxel and carboplatin in older patients with newly diagnosed Müllerian tumors. *Gynecol Oncol* 2009;112(2):394-9.
- Wright J, Doan T, McBride R, Jacobson J, Hershman D. Variability in chemotherapy delivery for elderly women with advanced stage ovarian cancer and its impact on survival. *Br J Cancer* 2008;98(7):1197-203.
- Pignata S, Breda E, Scambia G, Pisano C, Zagonel V, Lorusso D, et al. A phase 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(3):229-36.
- Trédan O, Geay JF, Touzet S, Delva R, Weber B, Cretin J, et al. Carboplatin/cyclophosphamide or carboplatin/paclitaxel in elderly patients with advanced ovarian cancer? Analysis of two consecutive trials from the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens. *Ann Oncol* 2007;18(2):256-62.
- Falandry C, Savoye AM, Stefani L, Tinquaut F, Lorusso D, Herrstedt J, et al. EWOC-1: A randomized trial to evaluate the feasibility of three different first-line chemotherapy regimens for vulnerable elderly women with ovarian cancer (OC): A GCIG-ENGOT-GINECO study. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl):abstr 5508.
- U. S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04284969> [Último acceso 31 de agosto 2021].
- Mustea A, Wimberger P, Oskay-Oezcelik G, Jungberg P, Meinerz W, Reichert D, et al. Impact of age on the safety and efficacy of bevacizumab (BEV)-containing therapy in patients (pts) with primary ovarian cancer (OC): Analyses of the OTILIA German

- non-interventional study on behalf of the North-Eastern German Society of Gynaecological Oncology Ovarian Cancer Working Group 2016;27(Suppl.6):VI299.
24. Sorio R, Roemer-Becuwe C, Hilpert F, Gibbs E, García Y, Kaern J, et al. Safety and efficacy of single-agent bevacizumab-containing therapy in elderly patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer: Subgroup analysis of the randomised phase III AURELIA trial. *Gynecol Oncol* 2017;144(1):65-71.
 25. Kurtz JE, Kaminsky MC, Floquet A, Veillard AS, Kimmig R, Dorum 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(11):2417-23.
 26. Chekerov R, Harter P, Fuxius S, Hanker LC, Woelber L, Müller L, et al. Preference of elderly patients' to oral or intravenous chemotherapy in heavily pre-treated recurrent ovarian cancer: final results of a prospective multicenter trial. *Gynecol Oncol Res Pract* 2017;4:6.
 27. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Ann Oncol* 2019;30(5):672-705.
 28. Dockery LE, Tew WP, Ding K, Moore KN. Tolerance and toxicity of the PARP inhibitor olaparib in older women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2017;147(3):509-13.
 29. Fabbro M, Moore KN, Dørum A, Tinker AV, Mahner S, Bover I, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in older patients (≥ 70 years) with recurrent ovarian cancer: Results from the ENGOT-OV16/NOVA trial. *Gynecol Oncol* 2019;152(3):560-7.
 30. Colombo N, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. The effect of age on efficacy, safety and patient-centered outcomes with rucaparib: A post hoc exploratory analysis of ARIEL3, a phase 3, randomized, maintenance study in patients with recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2020;159(1):101-11.
 31. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(25):2416-28.
 32. Sabatier R, Rousseau F, Joly F, Cropet C, Motegut C, Findle J, et al. Efficacy and safety of maintenance olaparib and bevacizumab (bev) in ovarian cancer (OC) patients (pts) aged ≥ 65 years (y) from the PAOLA-1/ENGOT-ov25 first-line trial. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.5):S725-S772.
 33. Duska L, Shahrokni A, Powell M. Treatment of Older Women With Endometrial Cancer: Improving Outcomes With Personalized Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:164-74.
 34. De Marzi P, Ottolina J, Mangili G, Rabaiotti E, Ferrari D, Viganò R, et al. Surgical treatment of elderly patients with endometrial cancer (≥ 65 years). *J Geriatr Oncol* 2013;4(4):368-73.
 35. Kornblith AB, Huang HQ, Walker JL, Spiritos NM, Rotmensch J, Cella D. Quality of life of patients with endometrial cancer undergoing laparoscopic international federation of gynecology and obstetrics staging compared with laparotomy: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(32):5337-42.
 36. Ciavattini A, Di Giuseppe J, Cecchi S, Tsiroglou D, Manciola F, Stevenazzi G, et al. Gynecologic laparoscopy in patients aged 65 or more: feasibility and safety in the presence of increased comorbidity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;175:49-53.
 37. Bogani G, Cromi A, Uccella S, Serati M, Casarin J, Pinelli C, et al. Perioperative and long-term outcomes of laparoscopic, open abdominal, and vaginal surgery for endometrial cancer in patients aged 80 years or older. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(5):894-900.
 38. Guy MS, Sheeder J, Behbakht K, Wright JD, Guntupalli SR. Comparative outcomes in older and younger women undergoing laparotomy or robotic surgical staging for endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214(3):350.e1-350.e10.
 39. Lavoue V, Zeng X, Lau S, Press JZ, Abitbol J, Gotlieb R, et al. Impact of robotics on the outcome of elderly patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133(3):556-62.
 40. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(1):16-41.
 41. Lowery WJ, Gehrig PA, Ko E, Secord AA, Chino J, Havrilesky LJ. Surgical staging for endometrial cancer in the elderly - is there a role for lymphadenectomy? *Gynecol Oncol* 2012;126(1):12-5.
 42. Wegner RE, Beriwal S, Heron DE, Richard SD, Kelly JL, Edwards RP, et al. Definitive radiation therapy for endometrial cancer in medically inoperable elderly patients. *Brachytherapy* 2010;9(3):260-5.
 43. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39.
 44. Bourgin C, Saidani M, Poupon C, Cauchois A, Foucher F, Leveque J, et al. Endometrial cancer in elderly women: Which disease, which surgical management? A systematic review of the literature. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(2):166-75.
 45. Alektiar KM, Venkatraman E, Abu-Rustum N, Barakat RR. Is endometrial carcinoma intrinsically more aggressive in elderly patients? *Cancer* 2003;98(11):2368-77.
 46. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841-50.
 47. Brogaard KA, Munk C, Iftner T, Frederiksen K, Kjaer SK. 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(6):975-82.
 48. Feldman S, Cook E, Davis M, Gershman ST, Hanchate A, Haas JS, et al. Cervical Cancer Incidence Among Elderly Women in Massachusetts Compared With Younger Women. *J Low Genit Tract Dis* 2018;22(4):314-7.
 49. Rositch AF, Nowak RG, Gravitt PE. Increased age and race-specific incidence of cervical cancer after correction for hysterectomy prevalence in the United States from 2000 to 2009. *Cancer* 2014;120(13):2032-8.
 50. Rodrigues MJ, Zapardiel I, Frélaud M, Brain E, Falandry C. A call for specific geriatric data on cervical cancers. *Future Oncol* 2016;12(9):1101-4.
 51. Sharma C, Deutsch I, Horowitz DP, Hershman DL, Lewin SN, Lu YS, et al. Patterns of care and treatment outcomes for elderly women with cervical cancer. *Cancer* 2012;118(14):3618-26.
 52. Wenzel HHB, Bekkers RLM, Lemmens VEPP, Van der Aa MA, Nijman HW. No improvement in survival of older women with cervical cancer-A nationwide study. *Eur J Cancer* 2021;151:159-67.
 53. Geisler JP, Geisler HE. Radical hysterectomy in the elderly female: a comparison to patients age 50 or younger. *Gynecol Oncol* 2001;80(2):258-61.
 54. George EM, Tergas AI, Ananth CV, Burke WM, Lewin SN, Prendergast E, et al. Safety and tolerance of radical hysterectomy for cervical cancer in the elderly. *Gynecol Oncol* 2014;134(1):36-41.
 55. Lin MY, Kondalsamy-Chennakesavan S, Bernshaw D, Khaw P, Narayan K. Carcinoma of the cervix in elderly patients treated with radiotherapy: patterns of care and treatment outcomes. *J Gynecol Oncol* 2016;27(6):e59.
 56. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(20):1895-904.
 57. Chiva L, Zanagnolo V, Querleu D, Martin-Calvo N, Arévalo-Serrano J, Căpîlna ME, et al. SUCCOR study: an international European cohort observational study comparing minimally invasive surgery versus open abdominal radical hysterectomy in patients with stage IB1 cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(9):1269-77.

58. Frumovitz M, Obermair A, Coleman RL, Pareja R, Lopez A, Ribero R, et al. Quality of life in patients with cervical cancer after open versus minimally invasive radical hysterectomy (LACC): a secondary outcome of a multicentre, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2020;21(6):851-60.
59. Park JH, Kim YS, Ahn SD, Choi EK, Shin SS, Kim YT, et al. Concurrent chemoradiotherapy or radiotherapy alone for locally advanced cervical cancer in elderly women. *Tumori* 2010;96(6):959-65.
60. Niewold N, Ko HC, Straub MR, Bradley KA. Cervical Cancer Outcomes in Elderly Women Treated with EBRT and Brachytherapy +/- Concurrent Chemotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2019;105(1Suppl.):E333.
61. Magné N, Mancy NC, Chajon E, Duviillard P, Pautier P, Castaigne D, et al. Patterns of care and outcome in elderly cervical cancer patients: a special focus on brachytherapy. *Radiother Oncol* 2009;91(2):197-201.
62. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 2014;370(8):734-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1309748. Erratum in: *N Engl J Med* 2017;377(7):702.
63. FDA approves pembrolizumab for advanced cervical cancer with disease progression during or after chemotherapy. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-advanced-cervical-cancer-disease-progression-during-or-after-chemotherapy> [Último acceso en julio 2021].
64. Chung HC, Ros W, Delord JP, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-8.
65. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;95(Suppl.1):S7-27.
66. Vlastos AT, Usel M, Beffa V, Petignat P, Neyroud-Caspar I, Bouchardy C, et al. Treatments patterns of vulvar cancer in the elderly. *Surg Oncol* 2004;13(4):187-91.
67. Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, et al. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5(3):183-92.
68. Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Bradford LS, Growdon WB, Goodman A, et al. Management and outcomes for elderly women with vulvar cancer over time. *BJOG* 2014;121(6):719-27; discussion 727.
69. Vlastos AT, Usel M, Beffa V, Petignat P, Neyroud-Caspar I, Bouchardy C, et al. Treatments patterns of vulvar cancer in the elderly. *Surg Oncol* 2004;13(4):187-91.
70. Stuckey A, Schutzer M, Rizack T, Dizon D. Locally advanced vulvar cancer in elderly women: is chemoradiation beneficial? *Am J Clin Oncol* 2013;36(3):279-82.