

Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente geriátrico

ROSA M.^a RODRÍGUEZ-ALONSO, M.^a JOSÉ ORTIZ-MORALES, M.^a AUXILIADORA GÓMEZ-ESPAÑA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. IMIBIC. CIBERONC. Córdoba

RESUMEN

Asociado al envejecimiento poblacional, el paciente oncológico anciano supone un grupo cada vez más presente en nuestra práctica clínica. Como consecuencia de la escasa evidencia en población geriátrica, son motivo de discusión en los comités multidisciplinares ya que representan un reto terapéutico.

El objetivo de esta revisión es analizar la bibliografía científica existente en cáncer digestivo no colorrectal en el paciente geriátrico. En este artículo comentaremos y analizaremos los estudios, guías clínicas y series retrospectivas más relevantes para tratar de establecer una propuesta de manejo terapéutico.

Como conclusión, para el correcto abordaje de esta población, serían deseables ensayos prospectivos randomizados y herramientas que nos permitan establecer factores predictivos y pronósticos que nos ayuden a definir el mejor algoritmo terapéutico considerando todos los aspectos presentes en el paciente anciano que influirán en la indicación y toxicidad de los tratamientos recibidos.

PALABRAS CLAVE: Tumores digestivos. No colorrectal. Ancianos. Tratamiento sistémico. Toxicidad.

CÁNCER ESOFAGOGÁSTRICO (EG) EN PACIENTE GERIÁTRICO

La mediana de edad de presentación es 68-70 años y aproximadamente un 30 % son mayores de 75 años, con alta exposición a hábitos tóxicos. No hay consenso en cuanto a las clasificaciones moleculares que revelan un conjunto de neoplasias heterogéneas (1). Algunas series sugieren diferente comportamiento biológico del

ABSTRACT

As a result of an aging population, an increase in elderly cancer patients present can be seen in our clinical practice. The scarce evidence in the geriatric population, usually results in disagreements for multidisciplinary committees and proves to be a clinical challenge in treatment.

The aim of this review is to analyse the scientific literature on non-colorectal digestive cancer in geriatric patients. In this article we will discuss and summarise the most relevant studies, clinical guidelines and retrospective series related to this topic in order to suggest the most suitable therapeutic approach.

In conclusion, for establishing the best therapeutic algorithm for non-colorectal digestive tumours in future, predictive and prognostic factors taken from the design of generalised geriatric perspective trials would result in a consideration in the choice of treatments regarding efficacy and toxicity.

KEYWORDS: Digestive tumours. Non-colorectal. Elderly. Systemic treatment. Toxicity.

paciente geriátrico que podría justificar terapias no multimodales o menos intensivas (2).

CIRUGÍA

La cirugía es el tratamiento curativo de elección en estadios localizados. En gástricos, gastrectomía con márgenes libres de 5-8 cm con disección ganglionar D1-2.

En ancianos con cáncer de esófago medio y distal está abierto el debate de si podría modificarse el estándar Ivor Lewis por nuevos abordajes para reducir complicaciones cardiorrespiratorias.

En población anciana, según datos de series retrospectivas, se prefiere el abordaje laparoscópico que supone hasta 13,4 % entre los 70-79 años y en torno al 20 % en mayores de 80 años (3). Por otro lado, en estadios precoces de cáncer gástrico localizado (< 10 %), se podrían valorar resecciones endoscópicas considerando factores clásicos de buen pronóstico cT1N0, GHI-II, ≤ 2 cm y esto se extrapola al adenocarcinoma de esófago. Otras alternativas prometedoras en desarrollo son la esofagectomía mínimamente invasiva y la braquiterapia.

QUIMIOTERAPIA PERIOPERATORIA

La quimioterapia (QT) perioperatoria mejora la supervivencia global (SG). Estos datos están avalados por grandes estudios en población europea (4-6). En 2019 se publicó el más reciente, que comparó dos esquemas de QT perioperatoria: cisplatino- epirrubicina-fluorouracilo/capecitabina vs. fluorouracilo-leucovorin-oxaliplatino-docetaxel (FLOT), con los mejores resultados hasta la fecha, con mediana de SG de 35 meses vs. 50 meses (HR 0,77, $p = 0,012$; ESMO-MCBS 4) lo que ha hecho que se convierta en el estándar (6). Cabe tener en cuenta que solo un 46 % de los pacientes del ensayo completaron todo el régimen de QT previsto y que el perfil de toxicidad esperable de la poliquimioterapia a menudo la contraindica en población anciana.

Ante ausencia de evidencia científica y toxicidad esperable de tripletes estudiados en enfermedad localmente avanzada, en la práctica clínica se acepta extrapolar esquemas usados en enfermedad avanzada en pacientes geriátricos como combinaciones de fluoropirimidinas-oxaliplatino. Esta opción es la preferida habitualmente en nuestro medio en pacientes operables, avalada por el reciente estudio de no inferioridad frente a quimiorradioterapia (QTRT) preoperatoria presentado en ASCO 2021, NEO-AEGIS.

La QT adyuvante parece aportar un beneficio a 5 años del 6 %, según dos metaanálisis (7,8), basados sobre todo en tres grandes estudios: CLASSIC y JACCRO, en población asiática y americana (9). En el paciente geriátrico habría que valorar la magnitud de beneficio clínico que, aunque ha demostrado mantenerse en el tiempo, es convertida en tipo difuso de Lauren y gastrectomías D2.

TERAPIA TRIMODAL

La cirugía tras neoadyuvancia frente a QTRT definitiva sola ha demostrado mejor control local sin clara ventaja en SG, por lo que difícilmente podemos extra-

poliar la estrategia trimodal a mayores de 75 años (habitualmente no incluida en los estudios), y recomendar valorarla en histología adenocarcinoma (menos sensible a radioterapia).

La mortalidad de la terapia trimodal se ha relacionado con el índice de comorbilidad y estadio TNM. En una reciente serie retrospectiva americana de 89 pacientes mayores de 75 años tratados con QTRT, el 85 % completó QTRT sin objetivar distinta mortalidad perioperatoria frente al control histórico en los mayores de 75 años operados tras QTRT (15 % de la serie) (10). Asimismo, en otra serie retrospectiva canadiense de 130 pacientes no metastásicos, solo se indicó QTRT en el 13 % de los pacientes: los más jóvenes y con peor estadificación TNM (11). RTOG 85-01 ha sido tradicionalmente el esquema más empleado en este contexto con beneficio en supervivencia de la combinación sobre la radioterapia: 12,5 meses vs. 8,9 meses de SG mediana (4). En general, se acepta la QTRT definitiva como una opción para pacientes ancianos con cáncer de esófago inoperables, irreseccables, en estadios localmente avanzados y especialmente en esófago escamoso, y se reserva la cirugía para casos seleccionados, con tasas de supervivencia en torno al 20 % a los 5 años.

No existe comparación directa prospectiva de los esquemas de cisplatino- fluoropirimidinas con carboplatino-paclitaxel concomitantes con radioterapia en contexto de QTRT definitiva. Dado el buen perfil de toxicidad y las altas tasas de cumplimentación del esquema CROSS, con eficacia similar al estándar en series retrospectivas, en población geriátrica carboplatino-paclitaxel está siendo aceptado como esquema de QTRT definitiva por la comunidad científica (12,13).

ESTADIOS AVANZADOS

Si consideramos el pobre pronóstico esperable en estadios avanzados (habitualmente inferior al año), nuestra prioridad debe ser la mejora y mantenimiento de la calidad de vida con alivio sintomático. En pacientes con situación funcional comprometida y en aquellos que rechazan los tratamientos sistémicos, el mejor tratamiento de soporte es la opción adecuada.

La QT paliativa debería ser individualizada. La mayoría de los consensos advierten que es conveniente evitar los tripletes y favorecer los regímenes de combinación con oxaliplatino y fluoropirimidina, por lo que serían nuestra primera opción ante la escasa eficacia de la monoterapia. El estudio FLOT+65 demostró que el triplete era mejor en cuanto a respuestas e intervalo libre de progresión (ILP) para población *fit* de 65 a 70 años; sin embargo, en los mayores de 70 años y metastásicos no hubo beneficios, con alta prevalencia de toxicidades grado 3-4. Las escalas de valoración geriátrica para indicar si monoterapia o esquemas combinados no han sido validadas es-

pecíficamente en cáncer esofagogástrico (EG). En cáncer de esófago habitualmente extrapolamos los estudios de QT de cáncer gástrico. En esófago escamoso recomendamos dobletes de platino de forma empírica, la mayor evidencia proviene de QT de un ensayo fase II con cisplatino-fluoropirimidina de 1997, que no demostró beneficio significativo en mediana de supervivencia, 33 *versus* 28 semanas. En series retrospectivas se registraron similares supervivencias en pacientes tratados a partir de 70 años.

Hasta la llegada de la inmunoterapia, la única diana molecular validada en enfermedad avanzada para adenocarcinoma gástrico o de la unión, era HER2 (15-20 %) añadido a QT (14), con resultados desalentadores para la adición de pertuzumab o lapatinib y el mantenimiento a la progresión. Recientemente, el ensayo japonés fase II para refractarios a QT con trastuzumab deruxtecan frente a QT en monoterapia, muestra los mejores resultados en tasa de respuestas objetivas vistos en esta patología en población seleccionada (51 % *vs.* 14 %, $p < 0,001$), y consigue incluso respuestas completas en 10 de los 125 pacientes del brazo experimental, por lo que aguardamos con interés los resultados de los estudios en marcha en población caucásica (15). Dada la aplicabilidad clínica, es obligatorio conocer el estatus HER2 en todos los pacientes con enfermedad avanzada antes de la decisión de primera línea.

En segunda línea, en cáncer de esófago escamoso, la QT aporta escaso beneficio con baja tasa de respuestas, por lo que se propondría de forma muy seleccionada al paciente geriátrico.

En adenocarcinoma gástrico o unión EG *fit* para segunda línea el estándar sería paclitaxel-ramucirumab si es posible u optar por monoterapia (paclitaxel o irinotecán), individualizando según comorbilidad y situación funcional.

IRRUPCIÓN DE LA INMUNOTERAPIA

La inmunoterapia podría ofrecer una alternativa interesante a la quimioterapia estándar por su mejor perfil de toxicidad, con resultados recientes muy prometedores en cáncer de EG.

Los resultados del estudio fase III CheckMate-577, muestran un beneficio significativo de nivolumab 1 año adyuvante frente a placebo en cáncer de esófago estadios II y III resecado R0 tras QTRT neoadyuvante (29 % escamosos, 40 % unión EG), sin respuesta patológica completa, independiente de expresión de PD-L1 para ILP (su objetivo primario). En el análisis por subgrupos los ≥ 65 años (287 pacientes, 35 %) parecen mantener el beneficio con mediana ILP de 17,0 *versus* 13,9 meses estadísticamente significativa (HR 0,8); menos llamativo que en los menores de 65 años 24,4 meses *vs.* 10,8 meses (HR 0,65) (16).

En primera línea de cáncer de esófago destaca el estudio fase III que englobaba a población diversa con

749 pacientes (escamosos 73 %, adenocarcinomas 26,5 %, irresecables y localmente avanzados) combinando pembrolizumab y QT considerada estándar (cisplatino 80 mg/m² - 5-fluorouracilo ic 800 mg/m² D1-5). Keynote-590 es un estudio positivo con ventaja estadísticamente significativa en SG sobre todo en esófago escamoso CPS ≥ 10 (50 %): 13,5 meses *vs.* 9,4 meses en los CPS < 10 ; HR 0,72, $p = 0,0006$ (17). También en primera línea, otros estudios como el estudio fase II Keynote-062 y los fases III, CheckMate-649 y ATTRACTION-04, están reportando resultados positivos en ILP en primera línea que no siempre se traducen en mejoras de SG. En segunda línea destacan los resultados de los dos estudios fases III Keynote-181 y ATTRACTION-3, ya publicados (18,19). Pembrolizumab (Keynote-181, 39 % población asiática) frente a QT (paclitaxel, docetaxel, irinotecán) fue mejor de forma estadísticamente significativa en los análisis preespecificados de SG por intención de tratar (ITT) en los subgrupos esófago escamoso (64 %) y en CPS ≥ 10 (35 %); lo que le concedió la aprobación por FDA en julio de 2019 tras primera línea en esófago escamoso. Nivolumab frente a QT (paclitaxel o docetaxel) ha sido aprobado por la EMA en 2020 como estándar independientemente de la expresión de PD-L1 a pesar de que en el estudio pivotal el 96 % de los pacientes eran asiáticos. En pacientes > 65 años el beneficio en SG en análisis de subgrupos parece algo menor (HR 0,86) que en el global del estudio con datos presentados en ASCO GI de 2021 tras 3 años de seguimiento, con medianas de SG mediana 10,9 *vs.* 8,5 meses (HR 0,79, $p = 0,0264$).

En los próximos años, tras mayor seguimiento de los datos presentados, esperamos que la inmunoterapia en cáncer EG sea una realidad más accesible y se defina la mejor secuencia, población candidata y factores predictivos. Los ensayos clínicos sugieren principalmente la histología, PD-L1, CPS y microsatélites como biomarcadores predictivos de la respuesta a inmunoterapia en cáncer EG. Destacan con excelentes resultados los pacientes con adenocarcinoma gástrico y unión EG con presencia de MSI-High, (< 10 % en los ensayos de primera línea); dato confirmado por el reciente metaanálisis que analiza 2545 pacientes con enfermedad avanzada: HR para SG MSI-High 0,34 *vs.* 0,85 (20). No obstante, continúan los esfuerzos para evaluar el impacto de la inmunoterapia en cáncer EG con una plétora de estudios recientes, incluso para mayores de 65 años, como el estudio fase II en marcha en segunda línea con nivolumab-ipilimumab (21).

CÁNCER DE PÁNCREAS EN PACIENTE GERIÁTRICO

La mayor incidencia de adenocarcinoma ductal pancreático es en mayores de 60, con mediana entre 69-72 años. Se estima que en 2030 hasta el 70 % se presentará en ancianos. La etiopatogenia y presentación no

difieren a la de la población joven, hay más alteraciones en p53, menor tasa de KRAS mutados y mayor incidencia del subgrupo adenoescamoso y mucinoso.

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS RESECABLE

El beneficio de la QT adyuvante se mantiene con la edad. En pacientes ancianos intervenidos se debe hacer un balance entre toxicidad/beneficio esperable. Careciendo de datos robustos para este subgrupo, la tendencia es emplear los esquemas mejor tolerados: gemcitabina (GEM) y fluoropirimidinas (22). El grupo PRODIGE en pacientes con ECOG 0-1 ha demostrado los mejores datos en supervivencia con mFOLFIRINOX frente a GEM: intervalo libre de enfermedad a 3 años de 39,7 % vs. 21,6 %, HR 0,58. Aunque incluyó a pacientes de hasta 79 años, solo el 20 % de la población del estudio fue mayor de 70 años (23). El estudio ESPAC4 muestra que la combinación GEM-capecitabina mejora la SG frente a GEM, 27,7 meses vs. 26 meses (HR 0,84, $p = 0,049$); el beneficio en los mayores de 65 años fue similar frente a los de menor edad y no se disponen datos del subgrupo de más de 75 años (24). En series retrospectivas se aprecia generalmente la tendencia a no tratar en adyuvancia a mayores de 70 años, a pesar de que generalmente los que se tratan reciben los mismos ciclos.

Hasta la fecha, en páncreas resecable no hemos obtenido ventaja en supervivencia con la neoadyuvancia (25). También en páncreas *borderline* debemos aguardar a la evidencia que vendrá de los ensayos clínicos en marcha, fomentar la participación en ellos y valorar individualmente los casos de forma multidisciplinar.

ADENOCARCINOMA DUCTAL DE PÁNCREAS AVANZADO

Más del 50 % de los pacientes al diagnóstico serán incurables y durante los 2 años posteriores a la intervención recaerán hasta el 70-80 % (26). Al igual que sucede en adyuvancia, la población anciana, además de ser infratratada, a menudo no suele recibir el estándar con poliquimioterapia. En un estudio japonés multicéntrico retrospectivo con 895 PDC, en su mayoría avanzados, el 52,2 % de los mayores de 65 años recibían QT frente al 74,2 % de la población más joven, y hasta en el doble se indicaba mejor tratamiento de soporte; porcentaje que disminuía en menores de 65 (25,8 %) (27). Cabe destacar que a menudo la decisión proviene de la preferencia familiar o del propio médico, con una frecuente desinformación al paciente. Los autores concluyen que en los 659 pacientes analizados de ≥ 65 años tratados con QT la eficacia parece similar y sugieren que las peores supervivencias observadas en ancianos podrían estar asociadas a la decisión de no tratar. Pequeñas series con población europea recientes llegan a

similares conclusiones (28). Otras series, como la más reciente americana de 473 adenocarcinomas ductales de páncreas avanzados (PDCA) ≥ 65 años, muestran que estos regímenes también se están implementando en centros académicos, y reseñan el discreto beneficio en supervivencia y la acuciante necesidad de disponer de datos prospectivos en población geriátrica (29).

Hasta el año 2010, GEM en monoterapia fue el estándar con un incremento moderado en supervivencia frente a mejor tratamiento de soporte de 5,65 vs. 4,41 meses y tasas de beneficio en torno al 23 %. Existen varios estudios que confirman estos datos en población anciana. De la mayoría de ellos se infiere que el PS es mejor factor pronóstico que la edad. En cuanto a los esquemas combinados estándares actuales, la población geriátrica está mejor representada en el estudio fase III MPACT. Hasta el 42 % de los pacientes incluidos eran de 65-88 años (10 % ≥ 75 años), y mostraban un beneficio en supervivencia significativo de GEM/nab-paclitaxel frente a GEM (8,5 vs. 6,7 meses; HR = 0,72, $p < 0,001$). Con las limitaciones que supone su interpretación, en el análisis de subgrupos no había diferencia significativa en SG para la población menor de 65 años, pero la magnitud del beneficio de la combinación era menor con la combinación en ancianos: HR 0,81 vs. HR 0,65 (6,5 vs. 7,7 meses, $p = 0,048$) (30).

Parece que el ser muy anciano implica peor pronóstico de forma independiente. En una reciente serie retrospectiva holandesa con más de 1000 pacientes con PDCA, los autores analizaron distintos rangos de edad, concluyendo que los mayores de 74 años vivían menos que los más jóvenes independientemente del tratamiento recibido. En su serie los ancianos que se trataron vivieron más que los que solo se consideraron candidatos a tratamiento de soporte (20 semanas frente a 11), con peor mediana de SG a favor de la QT en mayores de 80 (16 semanas) (31).

Tras el estudio fase III PRODIGE4/ACCORD-11, FOLFIRINOX es el estándar para pacientes con ECOG 0-1. Aunque el estudio incluía pacientes de hasta 75 años, solo el 26 % era mayor de 65 años (32). En una serie retrospectiva francesa de mayores de 70 años tratados con FOLFIRINOX (incluyendo además de PDCA, cáncer de colon y estadios III de cáncer páncreas), se alcanzaban supervivencias de hasta 12 meses. Cabe reseñar las altas tasas de toxicidad registradas: neutropenias grado 4 > 50 % y diarreas en > 60 % que habitualmente conllevaron reducciones de dosis hasta en el 75 % (33).

En la población asiática disponemos de un estudio retrospectivo en primera línea con 130 pacientes que concluye que mFOLFIRINOX tiene una eficacia similar al estándar en toxicidad.

En un metaanálisis chino de 6 ensayos clínicos con 3401 pacientes ancianos que comparaban con GEM, los esquemas combinados no mejoraban la SG (HR 0,93, 95 % CI: 0,82-1,06, $p = 0,29$). En el subanálisis del grupo, GEM/nab-paclitaxel mejoró el intervalo libre

de progresión pero no la SG comparada con GEM en monoterapia (HR 0,69, $p = 0,009$). mFOLFIRINOX en enfermedad avanzada sí mejoró la SG de forma significativa (HR 0,73, $p = 0,016$) (34). El estudio prospectivo francés fase II *PAMELA-70* está tratando de esclarecer la eficacia y tolerabilidad de mFOLFIRINOX en mayores de 70 años, con cierre y resultados previstos a partir de 2022 (35).

Actualmente, la única terapia dirigida en PDCA es olaparib, indicado como mantenimiento en respondedores a 4 meses de QT basada en platinos y con mutación germinal BRCA1 y BRCA2, que han demostrado impacto en ILP y no en SG. No se ha reportado el rango de edad de los pacientes incluidos en la publicación del ensayo, aunque sería esperable observar una mayor incidencia de esta mutación en población más joven (36). En el último análisis de seguridad, se reporta una toxicidad \geq grado 3 de olaparib frente a placebo del 48,9 % vs. 24,6 %, con toxicidad que motivó la suspensión en 8,9 %.

HEPATOCARCINOMA EN PACIENTE GERIÁTRICO

Es el primer tumor primario hepático en prevalencia y es infrecuente sobre hígado sano. El reciente aumento de SG de las hepatopatías conlleva un aumento de incidencia del hepatocarcinoma (HCC). Además, también se relaciona con la edad, con pico en torno a la séptima década de la vida (37). Comparados con los jóvenes, parece que los HCC en ancianos están más presentes el VHC, se dan más en mujeres y con menos nódulos. Como en el resto de los pacientes con HCC podemos utilizar la *clasificación BCLC* (creada con el objeto de establecer algoritmos terapéuticos), que también se utiliza como pronóstica (38). Existen otras clasificaciones, como la *ITA.LI.CA.* para seleccionar los candidatos a cirugía. Ninguna incluye la edad para establecer los grupos.

En HCC temprano (BCLC 0 o A: ECOG/PS 0, Child-Pugh A y hasta 3 nódulos < 3 cm) parece que las terapias ablativas, en especial la radiofrecuencia (RFA), serían más factibles que el trasplante (39). Si se consideran operables, se optaría por la cirugía laparoscópica o robótica, al conferir la resección R0 menores tasas de recurrencia, con resultados en metaanálisis de población anciana comparables a los de jóvenes. En series retrospectivas de ancianos, se aprecia que representan una población minoritaria de los intervenidos: 0-14 %. En pacientes ancianos tratados con RFA parece que la SG a 1 y 3 años es similar a jóvenes, y es peor en general a 5 años, puesto que puede interferir la mortalidad no relacionada con cáncer. Sus limitaciones serían la localización subcapsular y la relación con grandes vasos o asas intestinales; la ablación por microondas (MWA) ha quedado algo más relegada por sus bajas pero graves potenciales complicaciones, descritas en población anciana en torno al 2-3 % (40).

El HCC intermedio (BCLC B) engloba a un grupo heterogéneo de pacientes con SG descritas desde 14 a 41 meses. Se acepta en general que la opción preferida en su tratamiento es la quimioembolización transarterial (TACE) (39).

En HCC avanzado (BCLC C), la terapia sistémica puede verse afectada por la comorbilidad, ECOG y medicación concomitante. Habitualmente el PS de los pacientes incluidos está limitado a ECOG 0-1. Ninguno de los análisis por subgrupos no preespecificados de los principales estudios de primera línea ha establecido diferencias significativas en función de la edad (SHARP: para corte 75 años y tampoco REFLECT o IMbrave-150 para corte 65 años) (41-43). Sorafenib, al disponer de la primera aprobación, es el que tiene más experiencia en este subgrupo, y existen estudios en ≥ 75 años que confirman eficacia y tolerancia similar además de numerosos estudios en población real. En análisis retrospectivos se recomienda inicio con reducción de dosis (50 %) con similares resultados. Los impactantes resultados de la combinación de atezolizumab y bevacizumab, que duplican la SG, son los mejores resultados disponibles hasta la fecha y están modificando la práctica clínica (43). Si consideramos que la mayoría de los fármacos han sido estudiados en primera línea está todavía por definir la secuencia de tratamiento en HCC. Los recientemente incorporados *immunocheck-points* aún presentan evidencia limitada en este subgrupo, aunque su favorable perfil de toxicidad los hace atractivos en población anciana (44,45). Recientemente, los resultados reportados de estudios en fases iniciales con inmunoterapia vislumbran su previsible incorporación en próximos años al arsenal terapéutico del HCC, como el estudio fase II Keynote-244 en primera línea frente a placebo y los de segunda línea CheckMate-040 y Keynote-240.

CÁNCER DE VÍAS BILIARES EN PACIENTE GERIÁTRICO

El cáncer de vías biliares es más prevalente entre la quinta y séptima década de la vida y generalmente debuta como enfermedad irreseccable (80 %), con un pronóstico muy pobre y con una mediana de SG de 6-11 meses. Habitualmente se tratan de forma similar los colangiocarcinomas (CCA) intra y extrahepáticos (3 % de los tumores malignos gastrointestinales y menos del 20 % de los tumores hepáticos primarios), el cáncer de vesícula y los ampulomas (46). Gracias a la caracterización molecular se ha puesto de manifiesto la heterogeneidad de los tumores de las vías biliares, con diferentes alteraciones moleculares en ocasiones pronósticas y predictivas (47,48). Sobre todo el CCA intrahepáticos, donde se describe la presencia de alteraciones moleculares diana (FGFR, IDH, KRAS) hasta en un 20 %, lo cual representa un futuro alentador con la incorporación de nuevas terapias dirigidas, como la recientemente aprobada por agencias reguladoras pemigatinib (49).

La cirugía es la única opción terapéutica con objetivo curativo, aunque, aun siendo resecables, no es sorprendente el porcentaje de no intervenidos considerando la envergadura que supone en esta localización. Recientemente, se están incorporando en CCA intrahepáticos terapias locales (RFA, radioembolización, TACE) con amplia experiencia de uso en HCC. Más de la mitad de los pacientes intervenidos recaerán pero los resultados en adyuvancia son controvertidos. A pesar de su tradicional uso, no existe evidencia de beneficio de la radioterapia adyuvante, por lo que no se debería contemplar. El estudio BILCAP demuestra en el análisis por ITT el beneficio de capecitabina frente a placebo, con dosis en debate entre la comunidad científica, sin duda superiores a las habitualmente empleadas en población anciana. Como dato a mencionar, la población incluida era de hasta 69 años, con la edad mediana 65 años; más del 60 % eran estadios II y R0 (50).

En CCA avanzado, estudios prospectivos randomizados frente al mejor tratamiento de soporte han demostrado que la quimioterapia sistémica prolonga la SG. GEM-cisplatino es actualmente el tratamiento de elección en primera línea para pacientes candidatos con ECOG 0/1 y buen aclaramiento de creatinina, con SG mediana de 11,7 vs. 8,1 meses a favor de la combinación frente a GEM (51). Este beneficio lo avala el metaanálisis que también incluye al estudio fase II asiático (52). En el estudio ABC-02, la edad mediana fue 60 años e incluía pacientes de más de 80 años, sin precisar número (51). La toxicidad de la combinación no fue claramente superior en el ensayo, y presentaba mayores neutropenias sin repercusión infecciosa de forma no significativa y mayor toxicidad hepática grado 3-4 (27,1 % vs. 16,7 %). En segunda línea, ABC-06 supone hasta la fecha con mFOLFOX frente a mejor tratamiento de soporte el único estudio randomizado, con un beneficio clínico discutible en SG con mediana de 6,2 frente a 5,3 meses, HR 0,69 $p = 0,031$ (53).

TOXICIDAD EN ANCIANOS: CÁNCER DIGESTIVO NO COLORRECTAL

El abordaje y manejo de toxicidades en población anciana es un reto en la práctica clínica habitual, donde la toma de decisiones radica en la distinción de fragilidad. La edad cronológica no debería impedir el uso de un tratamiento eficaz que puede suponer una mejora en la supervivencia y calidad de vida. No obstante, la escasa evidencia científica, comorbilidades asociadas y opciones de tratamiento de la que disponemos en tumores de mal pronóstico, resulta imprescindible seleccionar aquellos pacientes con escaso beneficio y mayor susceptibilidad de complicaciones y/o toxicidades (54).

En población anciana las escalas de valoración funcional utilizadas en el paciente oncológico como el ECOG, PS y/o Karnofsky son insuficientes para la predicción de las toxicidades. La evidencia apoya un enfoque multidisciplinar, que precisa como mínimo de una evaluación geriátrica integral a partir de los 65 años, que analice correctamente el estado funcional, condiciones físicas, apoyo social, polifarmacia, depresión, cognición y nutrición (55). Además, disponemos de escalas de evaluación para predecir el riesgo de toxicidad en esta población, a destacar la desarrollada por los grupos de Extermann (CRASH) y Hurria (CARG) (56,57). Toda esta información, asociada a los cambios relacionados con la edad en la farmacocinética y farmacodinamia, nos permite identificar las fragilidades en población geriátrica que puede conducir a resultados adversos.

Según lo publicado, el impacto de la valoración geriátrica integral en la modificación del plan de tratamiento inicial se sitúa entre un 20-47 %, dos tercios de estas modificaciones son la indicación de un tratamiento menos intensivo o ajuste de dosis (58,59). Se recomienda realizar VGI a partir de los 65 años. Por tanto, es importante disponer de datos sobre la eficacia y tolerancia de los tratamientos en vida real donde la población es más heterogénea y el seguimiento menos estricto.

QUIMIOTERAPIA

Alrededor del 30-50 % de la población oncológica anciana en tratamiento de quimioterapia experimentará un episodio severo (grados 3-5) directamente relacionado con el tipo de quimioterapia administrada y las características individuales del paciente (57,59). Dentro de las toxicidades agudas, la digestiva y hematológica son las más frecuentes; resaltamos que esta última en ancianos en la mayoría de los casos se refiere a parámetros de laboratorio y tiene menor trascendencia clínica. Por el contrario, la toxicidad no hematológica y retardada en forma de cardiotoxicidad, toxicidad neurológica, empeoramiento de comorbilidades tienen un mayor impacto negativo en la calidad de vida del paciente. En la tabla I se recogen las principales complicaciones derivadas del tratamiento oncológico en población anciana, así como su posible prevención y manejo.

Con el objetivo de minimizar el efecto nocivo del tratamiento de quimioterapia previo a su inicio, se recomienda realizar como parte de la rutina asistencial pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) en pacientes candidatos a una terapia que incluya fluoropirimidinas. Según su indicación en ficha técnica, está contraindicado su uso en quien presente déficit completo (frecuencia 0,01-0,5 %) y precise ajuste de dosis en aquellos con déficit parcial (frecuencia 3-8 %) monitorizando los niveles en la medida de lo posible (60).

TABLA I
MANEJO DE TOXICIDADES EN POBLACIÓN GERIÁTRICA DE TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS EN TUMORES NO COLORRECTALES

	<i>Prevención/tratamiento</i>	<i>Riesgo/limitaciones</i>
<i>Toxicidad hematológica</i>		
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> – Uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos – Reducción de dosis – Levofloxacin 	<ul style="list-style-type: none"> – Indicado si riesgo de neutropenia > 10 % (menos efectivo en ancianos) – Prolongación de intervalo entre dos ciclos de quimioterapia
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> – Suplementos de vitaminas y/o hierro en caso de deficiencia – Transfusión de hemoderivado – Agentes estimulantes de eritropoyesis 	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de riesgo de eventos tromboembólicos si > 75 años o comorbilidades
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> – Transfusión de plaquetas 	
<i>Toxicidad digestiva</i>		
Náuseas/vómitos	<ul style="list-style-type: none"> – Adecuada hidratación – Antieméticos profilácticos – Consejos nutricionales 	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos adversos inducidos por los antieméticos, como el extrapiramidalismo por la metoclopramida o el estreñimiento y/o la prolongación del QTc inducida por antagonistas del receptor 5-HT₃ o la hiperglucemia por corticoides
Diarrea	<ul style="list-style-type: none"> – Adecuada hidratación – Medicamentos antidiarreicos – Consejos nutricionales – Corticoides (inmunoterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hiperglucemia
Mucositis	<ul style="list-style-type: none"> – Higiene oral – Enjuagues bucales preventivos – Manejo de infecciones de las mucosas 	
<i>Toxicidad tardía</i>		
Toxicidad cardiológica	<ul style="list-style-type: none"> – Monitorización cardiológica – Cambio estilo de vida. No fumar – Ejercicio físico moderado 	Factores de riesgo de cardiopatía
Neurotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> – Reducción de dosis – Gabapentina/pregabalina – Duloxetina 	Efectos adversos inducidos por medicación coadyuvante
Astenia	<ul style="list-style-type: none"> – Ejercicio físico – Identificar y tratar la anemia – Corticoides (dosis y tiempo reducido) 	<ul style="list-style-type: none"> – Ansiedad – Insomnio – Hiperglucemia inducida por corticoides

Aunque recomendado por la FDA, es menos reconocido el uso de la determinación de genotipo UGT1A1, que informa sobre la predisposición de toxicidad a irinotecán en forma de neutropenia grave y diarrea tardía (61).

La adaptación o modificación de los esquemas de quimioterapia estándar se considera una estrategia aceptada en el tratamiento de los tumores digestivos no colorrectales en población anciana (Figs. 1 y 2). Concretamente en cáncer de esófago, se cuestiona si los regímenes de terapia combinada QTRT de pacientes más

jóvenes pueden aplicarse en pacientes mayores, asociados a una alta tasa de toxicidades, como se ha comentado anteriormente. Münch y cols. compararon la eficacia y toxicidad en población menor y mayor de 75 años, sin observar diferencias en cuanto a toxicidad hematológica ni disfagia en ambos grupos, y se valora como una opción de tratamiento (62). Sin embargo, existe una relación directa entre edad y toxicidad cardiopulmonar (hasta 61 % más por cada década) en series retrospectivas norteamericanas.

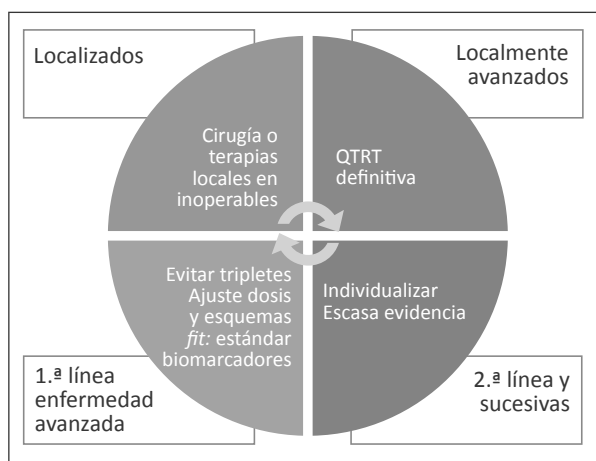


Fig. 1. Propuesta de abordaje terapéutico en tumores esofagogastricos en paciente anciano.

En cáncer gástrico metastásico, Trumpert y cols. ponen de manifiesto que pacientes de edad avanzada pueden beneficiarse de quimioterapia paliativa, aunque se indica que debe ser administrada con mayor precaución bajo un seguimiento cuidadoso de toxicidades severas (63). Modificaciones del régimen estándar han sido evaluadas en varios estudios, concretamente el ensayo fase III del grupo alemán, que no mostró diferencias significativas entre cisplatino y oxaliplatino asociado a 5-fluorouracilo, incluso en un análisis de subgrupos no preplaneado, presentó menor toxicidad a favor del doblete de oxaliplatino y es considerado en la actualidad como una asociación muy razonable en esta población (64).

Un ejemplo claro de necesidad de adaptación del protocolo estándar en población anciana es el tratamiento con FOLFIRINOX para cáncer de páncreas metastásico, donde su uso está desaconsejado por su alta tasa de efectos secundarios. Se han establecido alternativas con modificaciones de dosis, que reducen la toxicidad sin comprometer la eficacia (65). Asimismo, la reducción de dosis o admi-

nistración de pauta bisemanal de GEM/nab-paclitaxel ha sido analizada de forma retrospectiva y muestra mejores datos de toxicidad hematológica y neurotoxicidad (66).

TERAPIAS DIRIGIDAS

Por desgracia son escasos los fármacos diana con beneficio significativo en supervivencia en cáncer digestivo no colorrectal.

Destacamos, por su incorporación en la última década, numerosos fármacos aprobados en el HCC, donde el tratamiento con sorafenib tiene su eficacia demostrada incluso al 50 % de la dosis en población > 75 años, sin incremento significativo de toxicidades agudas relacionadas con la edad. A este se le han añadido otros inhibidores multiquinasa como son cabozantinib, lenvatinib y regorafenib con similar perfil de seguridad (41,42).

En cáncer gástrico/UGE metastásico HER2+, en el análisis por subgrupos del estudio ToGA, se demuestra que la adición de trastuzumab a la quimioterapia no supuso un incremento de toxicidad cardiológica ni hematológica grado 3-4 en > 60 años, si asumimos que la población > 70 años estaba infrarrepresentada (14). Posteriormente, la aprobación de ramucirumab en combinación con paclitaxel en segunda línea ha demostrado un modesto beneficio independiente de la edad, aunque concretamente en el subgrupo > 65 años fue mayor la tasa de neutropenia alcanzando el 49 % frente el 24 % en el grupo placebo (67).

Por último, olaparib con indicación como terapia de mantenimiento tras quimioterapia en el cáncer de páncreas metastásico BRCA mutado, el 30 % de los pacientes en el brazo de olaparib tenían > 65 años frente al 20 % en el brazo placebo; con independencia de la edad se reportó un incremento de toxicidad, sobre todo hematológica, en el grupo experimental (36).

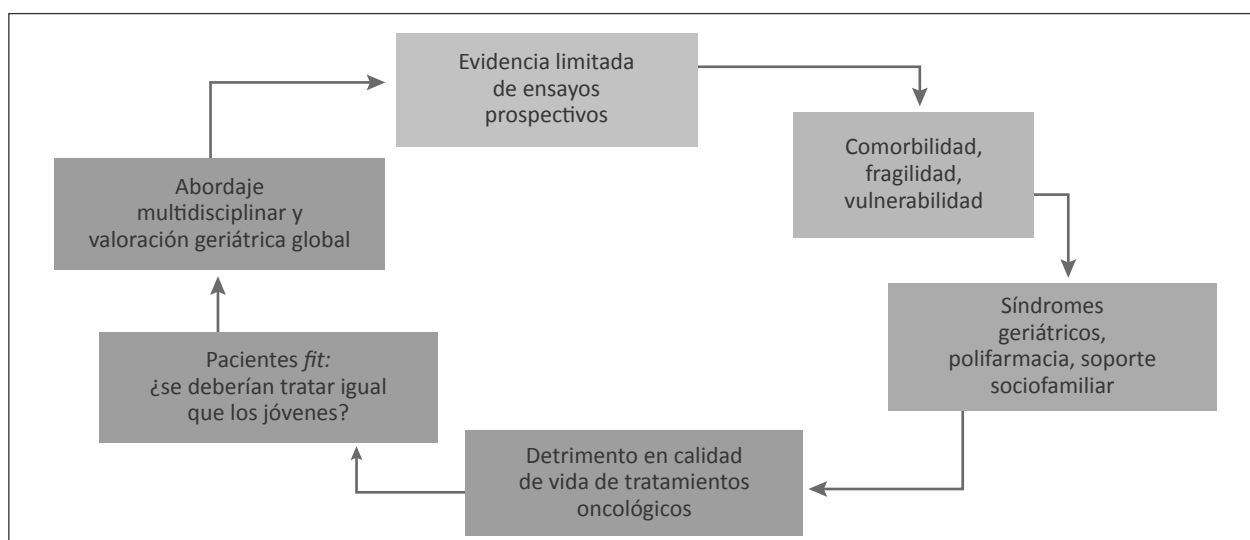


Fig. 2. Consideraciones sobre los tumores digestivos no colorrectales en el paciente anciano.

INMUNOTERAPIA

Los resultados prometedores de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de esófago, HCC y cáncer EG, suponen una opción de tratamiento con un perfil de toxicidad más favorable. Desafortunadamente, los ancianos han sido escasamente representados en los ensayos clínicos, particularmente los > 75 años, con los datos de eficacia discretamente menores. A eso se añade la duda sobre si el sistema inmunológico se ve afectado por el envejecimiento, relacionado con el fenómeno de inmunosenescencia, que compromete su eficacia e incrementando su toxicidad (68). Probablemente será la evidencia en vida real la que pueda constituir una guía para la práctica clínica en esta población.

SOPORTE NUTRICIONAL EN CÁNCER DIGESTIVO NO COLORRECTAL

La desnutrición en el paciente con cáncer constituye un problema clínico de primera magnitud. Se estima que la incidencia en tumores digestivos no colorrectales, concretamente cáncer de páncreas, esófago y estómago avanzado, puede alcanzar hasta el 80-90 %. En este contexto, se añaden en ocasiones las complicaciones digestivas derivadas de la propia enfermedad. Las alteraciones funcionales como consecuencia de la malnutrición derivan en un peor pronóstico, con resultados negativos en la decisión terapéutica, aumentan el riesgo de infecciones, estancia hospitalaria y costes sanitarios.

La disfagia es el síntoma predominante presente hasta en el 70 % de los pacientes con enfermedad avanzada. Se establece en orden de preferencia para mejorarla: radioterapia, *stent* y braquiterapia. La radioterapia paliativa ha reportado mejoras hasta 41-68 % en estudios fase I y II, con toxicidades agudas 32-41 %. Los *stents* endoscópicos suponen una opción rápida para mejorar la disfagia con altas prevalencia de complicaciones agudas y tardías (dolor, sangrado, migración, náuseas), en torno al 65 % y fracasos con reestenosis en > 25 %, por lo que su uso es controvertido. En enfermedad avanzada se prefiere evitar la nutrición nasogástrica/nasoyeyunal y deberíamos considerar la aplicación de gastrostomía y yeyunostomía cuando sea posible (69).

Al complejo abordaje del manejo nutricional resulta imprescindible la incorporación en la práctica clínica habitual de herramientas de evaluación nutricional integral, y hay que destacar que la valoración global subjetiva generada por el paciente (VGS-GP) (20). Es considerada el método más sensible, válido y fiable de estimación del estado nutricional en paciente oncológico. Es el mismo paciente quien cumplimenta un cuestionario y el médico añade lo referente a los signos físicos, otorgándole una puntuación según el grado de impacto sobre el estado nutricional. Esto nos permitirá

seleccionar los pacientes que requieren una intervención nutricional y se beneficiarían de un soporte nutricional intensivo.

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

CORRESPONDENCIA:

Rosa M.^a Rodríguez Alonso
Servicio Oncología Médica
Hospital Universitario Reina Sofía
Av. Menéndez Pidal, s/n
14004 Córdoba
e-mail: rosarodriguezalonso@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer genome Atlas Research Group. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.
2. Schendel J, Jost E, Mah M, et al. Gastric cancer management in elderly patients: a population-based study of treatment patterns and outcomes in gastric cancer patients > 75 years from Alberta, Canada. *Am J Surg* 2021;221:839-43.
3. Ushimaru Y, Kurokawa Y, Takahashi T, et al. Is Laparoscopic Gastrectomy more advantageous for elderly patients than for young patients with resectable advanced gastric cancer. *World J Surg* 2020;44:2332-9.
4. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005;23:2310-7.
5. Choi AH, Kim J, Chao J. Perioperative chemotherapy for resectable gastric cancer: MAGIC and beyond. *World J Gastroenterol* 2015;21(24):7343-8.
6. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomized, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2019;393(10184):1948-57.
7. Díaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(9):CD008415.
8. Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303(17):1729-37.
9. 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(10):725-30.
10. Berger AK, Zschaebitz S, Komander C, et al. Palliative chemotherapy for gastroesophageal cancer in old and very old patients: a retrospective cohort study at the National Center for Tumor Diseases, Heidelberg. *World J Gastroenterol* 2015;21(16):4911-8.
11. Rahimy E, Koong A, Toesca D, et al. Outcomes and tolerability for definitive and preoperative chemoradiation in elderly patients with esophageal cancer. A retrospective institutional review. *Adv Radiat Oncol* 2020;5(6):1188-96.
12. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for esophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.

13. Noronha V, Prabhaskar K, Joshi A, et al. Clinical outcome in definitive concurrent Chemoradiation with weekly paclitaxel and carboplatin for locally advanced esophageal and junctional Cancer. *Oncol Res* 2016;23(4):183-95.
14. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
15. Shitara K, Bang YJ, Sugimoto N. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2- Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020;382(25):2419-30.
16. Kelly RJ, Ajani J A, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl. 4):S1142-215.
17. Kato K, Sun J, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl. 4):S1142-215.
18. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4138-48.
19. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.
20. Pietroantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, et al. Predictive role of microsatellite instability for of PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open* 2021;6(1):100036.
21. Meindl-Beinker NM, Betge J, Gutting T, et al. A multicenter open-label phase II trial to evaluate nivolumab and ipilimumab for 2nd line therapy in elderly patients with advanced esophageal squamous cell cancer (RAMONA). *BMC Cancer* 2019;19:231.
22. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
23. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group FOLFIRINOX or Gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379(25):2395-406.
24. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicenter, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-24.
25. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: results of the Dutch randomized phase III Preopanc trial. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1763-73.
26. Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Trans Oncol* 2021;23(5):988-1000.
27. Kuroda T, Kumagi T, Yokota T, et al. Efficacy of chemotherapy in elderly patients with unresectable pancreatic cancer: a multicenter review of 895 patients. *BMC Gastroenterol* 2017;17(66):1-7.
28. Berger AK, Ulrich A, Komander C, et al. Chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma in elderly patients (> 70 years of age): A retrospective cohort study at the National Center for Tumor Diseases Heidelberg. *Pancreatol* 2014;14:211-5.
29. Jain R, Vijayvergia N, Devarajan K, et al. Chemotherapy use and Survival in Older Metastatic Pancreatic Cancer Patients in the Combination Therapy Era. *J Geriatr Oncol* 2020;1(4):640-6.
30. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer: Long-Term Survival Form a Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(2):1-10.
31. van der Geest LGM, Haj Mohammad N, Besselink MGH, et al. Nationwide trends in chemotherapy use and survival of elderly patients with metastatic pancreatic cancer. *Cancer Med* 2017;6:2840-9.
32. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
33. Guion-Duserre JF, Bertraut A, Ghiringhelli F, et al. Folfirinox in elderly patients with pancreatic or colorectal cancer-tolerance and efficacy. *World J Gastroenterol* 2016;22(42):9378-86.
34. Hentic O, Dreyer C, Rebours V, et al. Gemcitabine in elderly patients with advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:3497-502.
35. Efficacy and tolerance evaluation in FOLFIRINOX dose adjusted in elderly patients with a metastatic pancreatic cancer (PAME-LA70) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02143219.
36. Golan T, Pascal H, Reni M, et al. Maintenance Olaparib for germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317-27.
37. Vogel A, Cervantes A, Chau J, et al. Hepatocellular Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29:238-55.
38. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2004;10:115-20.
39. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236.
40. Hung AK, Guy J. Hepatocellular carcinoma in the elderly: Meta-analysis and systematic literature review. *World J Gastroenterol* 2015;21:12197-210.
41. Llover JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
42. Kudo M, Finn RS, Qin SH, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
43. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
44. Piera F, Giunta EF, Pappalardo A, et al. How to treat Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients? *Pharmaceuticals* 2021;14:223.
45. Cho E, Cho HA, Chung HJ, et al. A Review of Hepatocellular Carcinoma in Elderly Patients Focused on Management and Outcomes. *In Vivo* 2019;33:1411-20.
46. Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, et al. Cholangiocarcinoma: evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(2):95-111.
47. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):796-807.
48. Subbiah V, Lassen U, Élez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1234-43.
49. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(5):671-84.
50. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-73.
51. 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.

52. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol* 2014;25:391-8.
53. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOL-FOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021;22:690-701.
54. Dale W, Mohile SG, Eldadah BA, et al. Biological, clinical, and psychosocial correlates at the interface of cancer and aging research. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:581-9.
55. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603.
56. Extermann M, Baler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012;118:3377-86.
57. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-64.
58. Hamaker ME, Schiphorst AH, ten Bokkel Huinink D, et al. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients-a systematic review. *Acta Oncol* 2014;53:289-96.
59. Decoster L, Kenis C, Van Puyvelde K, et al. The influence of clinical assessment (including age) and geriatric assessment on treatment decisions in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2013;4:235-41.
60. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1459-67.
61. Satoh T, Ura T, Yamada Y, et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci* 2011;102(10):1868-73.
62. Münch S, Heinrich C, Habermehl D, et al. Primary radio(chemo)therapy for esophageal cancer in elderly patients: are efficiency and toxicity comparable with younger patients? *Eur J Med Res* 2017;22(1):24.
63. Trumpert 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.
64. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46.
65. Kang H, Jo JH, Lee HS, et al. Comparison of efficacy and safety between standard-dose and modified-dose FOLFIRINOX as a first-line treatment of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2018;10(11):421-30.
66. Ahn DH, Krishna K, Blazer M, et al. A modified regimen of biweekly gemcitabine and nab-paclitaxel in patients with metastatic pancreatic cancer is both tolerable and effective: a retrospective analysis. *Ther Adv Med Oncol* 2017;9:75-82.
67. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-9.
68. Pawelec G. Age and immunity: what is "immunosenescence"? *Exp Gerontol* 2018;105:4-9.
69. Jiménez Fonseca P, Izquierdo Manuel M, Castillo Trujillo OA. Nutrición en el paciente oncológico. Síndrome de anorexia-caquexia. *Manual SEOM de Cuidados Continuos. Sociedad Española de Oncología Médica*; 2019. p. 2.