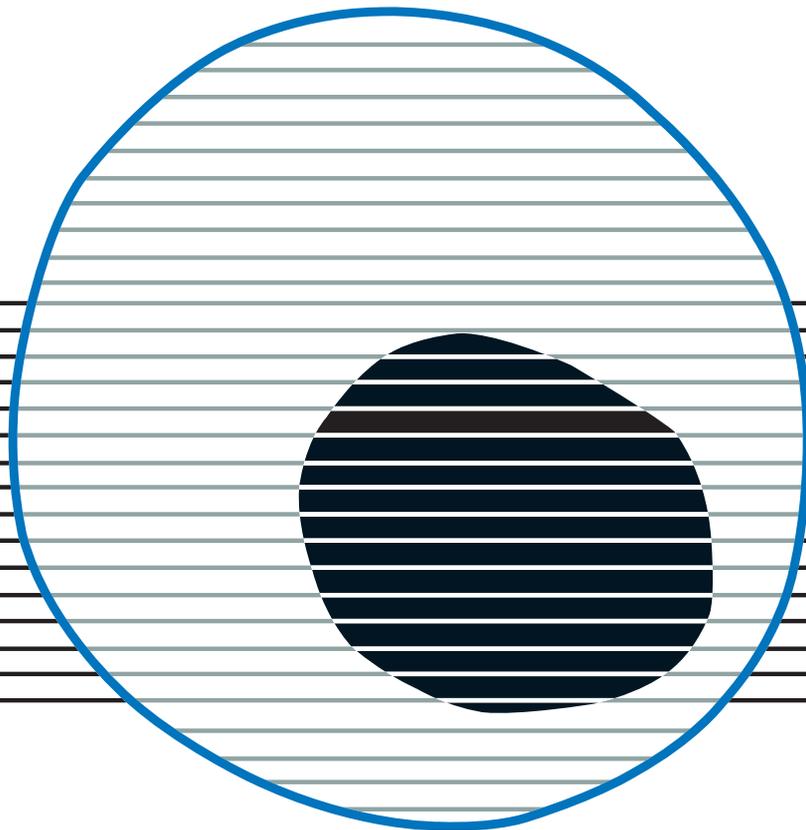


revisiones en

CÁNCER

ONCOGERIATRÍA (II)

VOL. 35. NÚM. 5, 2021



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2021. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en
CÁNCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 57,00 €
 Médicos Especialistas: 85,00 €
 Organismos y Empresas: 135,00 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2021

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en
CÁNCER (6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
 Mediante talón n.º _____ que adjunto
 Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CÁNCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma)

_____ de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

c/ Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid -Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 35

NÚM. 5

Cáncer de mama en la mujer anciana M. ^a T. Martínez Martínez, M. Tapia Céspedes, C. Hernando Meliá, J. M. Cejalvo Andújar, S. Moragón Terencio, B. Bermejo de las Heras	201
Cáncer ginecológico en la anciana G. Marquina, A. Manzano, A. Casado	209
Cáncer de pulmón en el paciente anciano R. Gironés Sarrió	218
Cáncer de próstata en el anciano A. Iraola Lliso, M. Á. Climent Durán	228
Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano M. Granja Ortega	244
Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente geriátrico R. M. ^a Rodríguez-Alonso, M. ^a J. Ortiz-Morales, M. ^a A. Gómez-España	251

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 35

No. 5

Breast cancer in elderly patients M. ^a T. Martínez Martínez, M. Tapia Céspedes, C. Hernando Meliá, J. M. Cejalvo Andújar, S. Moragón Terencio, B. Bermejo de las Heras	201
Gynaecological cancer in the elderly patient G. Marquina, A. Manzano, A. Casado	209
Management of lung cancer in the elderly R. Gironés Sarrió	218
Prostate cancer in the elderly A. Iraola Lliso, M. Á. Climent Durán	228
Medical treatment for colorectal cancer in elderly patients M. Granja Ortega	244
Non-colorectal digestive cancer in elderly patients R. M. ^a Rodríguez-Alonso, M. ^a J. Ortiz-Morales, M. ^a A. Gómez-España	251

Cáncer de mama en la mujer anciana

MARÍA TERESA MARTÍNEZ MARTÍNEZ, MARTA TAPIA CÉSPEDES, CRISTINA HERNANDO MELIÁ,
JUAN MIGUEL CEJALVO ANDÚJAR, SANTIAGO MORAGÓN TERENCIO, BEGOÑA BERMEJO
DE LAS HERAS

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA. Universidad de Valencia. Valencia

RESUMEN

El cáncer de mama sigue siendo el tumor más frecuente en la mujer y el aumento de la esperanza de vida en los últimos años hace que actualmente el cáncer de mama en la mujer anciana sea una entidad cada vez más frecuente. Este subgrupo de pacientes presenta una serie de características propias que lo hacen especial a la hora de decidir el tratamiento más adecuado, como la tolerancia y las comorbilidades asociadas.

Todas las guías actuales coinciden en que la mujer anciana con carcinoma de mama debe recibir un tratamiento ajustado a las características biológicas de su tumor y a su situación funcional. Esto nos permitirá un manejo diagnóstico y terapéutico más preciso que aporte los mejores resultados a nuestras pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama. Mujer anciana. Evaluación geriátrica integral. Comorbilidades. Tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es el mayor problema de salud pública en la actualidad, y el cáncer de mama (CM) es, a nivel mundial, el cáncer más frecuente en incidencia en las mujeres (1).

El cáncer de mama es una enfermedad compleja que aparece tras la proliferación anormal y desorganizada de las células que componen el tejido mamario (2). Aparece tras múltiples alteraciones en la función y estructura de los genes de las células afectadas. Los distintos

ABSTRACT

Breast cancer continues to be the most common tumour in women and the increase in life expectancy in recent years makes breast cancer in elderly women an increasingly common entity. This subgroup of patients presents a series of its own characteristics that make it special when deciding the most appropriate treatment, such as tolerance and associated comorbidities.

All current guidelines agree that elderly women with breast carcinoma should receive treatment adjusted to the biological characteristics of their tumour and their functional situation. This will allow us a more precise diagnostic and therapeutic management that provides the best results for our patients.

KEYWORDS: *Breast cancer. Elderly woman. Comprehensive geriatric assessment. Comorbidities. Treatment.*

procesos moleculares que se asocian con la formación y progresión tumoral son, entre otros, activación de oncogenes, inactivación de genes supresores y alteraciones en los genes relacionados con la muerte celular programada. Todos los avances en la genética y biología molecular del cáncer nos han permitido conocer mejor los mecanismos implicados en la aparición del mismo y con ello poder detectarlo precozmente.

Según los últimos datos recogidos por el Sistema Europeo de Información del Cáncer, en el año 2020 se diag-

notificaron un total de 34.088 nuevos casos de cáncer de mama en España. Este tipo de tumor es el más frecuente entre las mujeres en nuestro país por delante del cáncer colorrectal, de útero, de pulmón y de ovario (3).

La incidencia del cáncer de mama ha experimentado, durante los últimos años, un continuo crecimiento que puede explicarse por múltiples factores como el envejecimiento de la población, el aumento de la esperanza de vida, los programas de detección precoz y los cambios en los hábitos de vida: sedentarismo, consumo de tabaco, alcohol y obesidad.

La probabilidad estimada de desarrollar CM en mujeres es de una de cada ocho. Este tipo de tumor suele aparecer entre los 35 y los 80 años, aunque la franja de los 45 a los 65 años es la de mayor incidencia.

Se ha observado que es, aproximadamente, a partir de los 70 años cuando empieza a objetivarse cierto deterioro funcional, así como la aparición de enfermedades concomitantes (comorbilidad) que influyen de manera determinante en dicha situación funcional (4). Es por ello que en la actualidad pueden considerarse como personas ancianas aquellas con 70 años o más.

Aproximadamente el 50 % de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres de 65 años y más del 30 % aparecen por encima de los 70 años de edad (5). Con el aumento de la esperanza de vida se espera que para el año 2035 el 60 % de los nuevos casos de cáncer de mama se diagnostiquen en pacientes con edades \geq 70 años.

El CM en mujeres de edad \geq 70 años presenta una serie de características clínicas y biológicas que nos lleva a planteamientos diagnósticos terapéuticos específicos, y suponen en la actualidad un desafío en la práctica clínica. En estas pacientes debemos tener en cuenta las comorbilidades, gravedad y complejidad, ya que pueden ser más importantes que el propio cáncer en cuanto al pronóstico vital e incluso pueden condicionar el diagnóstico y el tipo de tratamiento. A pesar de dicha complejidad, no es hasta 2007 cuando la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) publica las primeras recomendaciones para tratar el cáncer de mama en la población anciana (6). Sin embargo, muchas cuestiones quedan sin resolver en la actualidad, ya que las pacientes están menos representadas en ensayos clínicos y su tratamiento supone una incertidumbre para el oncólogo.

Es en este contexto donde nace esta revisión que pretende analizar la evidencia científica actual sobre el manejo de las pacientes ancianas con cáncer de mama.

RELACIÓN ENTRE CARCINOMA DE MAMA Y ENVEJECIMIENTO

El cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad como ocurre con todos los carcinomas. Sin embargo, la pendiente de crecimiento se ralentiza tras la menopausia, con la caída de los estrógenos circulantes.

Aproximadamente un 64 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama se encuentran alrededor de los 55 años (7,8).

La relación existente entre el proceso de envejecimiento y el riesgo de CM es compleja y desconocida. Con el paso de los años, y fundamentalmente después de la menopausia, la glándula mamaria se ve sometida a múltiples cambios involutivos con pérdida de gran parte del epitelio acinar y sustitución por tejido graso y colágeno. Este proceso abarca una serie de modificaciones a nivel molecular y mecanismos de apoptosis que en condiciones normales confieren al tejido mamario cierto efecto protector frente a la transformación maligna (9). A pesar de esto, cualquier posible agente carcinogénico puede ocasionar alteraciones en los procesos reguladores de la reparación del ADN y la muerte celular que favorezcan el desarrollo de CM (10). Además, a medida que avanza la edad, los agentes carcinogénicos, como el tabaco, el alcohol, las radiaciones, y los agentes genéticos ligados a la aparición del cáncer, tienen un mayor tiempo de exposición. Con ello aumenta la posibilidad de acumular mutaciones somáticas celulares, mecanismos de hipometilación del DNA e inestabilidad génica (11) que conllevan una activación de oncogenes. También se ha evidenciado que el envejecimiento se asocia a una disminución de la capacidad de vigilancia inmunológica. Todos estos factores parece que pueden influir en la aparición de CM en la paciente anciana.

CARACTERÍSTICAS CLINICOBIOLOGICAS DEL CÁNCER DE MAMA DE LA PACIENTE ANCIANA

En la mujer anciana, el CM posee una serie de características en cuanto a su presentación clínica y comportamiento biológico que lo diferencian del CM de pacientes jóvenes (12,13).

El curso de la enfermedad suele ser más indolente en las mujeres mayores con tumores que expresan un perfil inmunohistoquímico mucho más favorable. Son tumores con mayor expresión de receptores hormonales (RH) y los índices de proliferación celular y el grado histológico son menores. La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es infrecuente, con hasta un 58 % de pacientes con ganglios negativos (14). En estas pacientes, se asocian con más frecuencia tipos histológicos de buen pronóstico: el carcinoma mucinoso (4-6 % en pacientes ancianas y menos de 1 % en pacientes premenopáusicas) y el carcinoma papilar. Por otra parte, es más frecuente la expresión normal de p53 y una menor expresión la proteína HER2 (15,16).

En contraposición, son pacientes en las que el CM tiene una presentación clínica con estadios más avanzados y en fase sintomática, con una menor frecuencia de carcinomas *in situ* y de carcinomas microinvasivos. Este hecho es probablemente explicable por la ausencia

de programas de cribado a estas edades y porque la mujer anciana consulta más tardíamente (13,17).

La supervivencia global es sustancialmente peor en las más mujeres ancianas debido a que en ellas existe un mayor porcentaje de comorbilidades que interfieren en los resultados obtenidos en los diferentes estudios. Así, al analizar la tasa de mortalidad específica para el CM en función de la edad y del estadio tumoral observamos que esta es similar en las pacientes jóvenes y en las mayores, con excepción de los resultados para las edades extremas (80 años) que presentan un índice de supervivencia menor (18).

DIAGNÓSTICO

DETECCIÓN PRECOZ

En el diagnóstico del cáncer de mama, los programas de detección precoz o *screening* tienen un papel fundamental. Ensayos aleatorizados han demostrado que un programa de *screening* poblacional entre los 50 y 69 años reduce la mortalidad en el CM, sin embargo, no existe evidencia suficiente más allá de los 70 años que permita recomendar el *screening* en este subgrupo. En un estudio recientemente publicado, la continuación de mamografías anuales más allá de los 75 años no disminuyó de manera sustancial la mortalidad en pacientes con CM a los 8 años de seguimiento en comparación con la interrupción de las pruebas de detección (19).

A pesar de ello, estudios observacionales sugieren que las pacientes mayores de 70 años con una esperanza de vida mayor de 10 años deberían incluirse en los programas de *screening* puesto que en este subgrupo de pacientes, esta acción supone una reducción de la mortalidad en un 0,2 % mediante la realización de mamografías bianuales. Otros estudios, sin embargo, se posicionan en contra de dicha práctica puesto que supone un mínimo beneficio clínico frente a un sobrediagnóstico a costa de un aumento en la ansiedad de las pacientes (20).

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Los pasos a seguir para realizar un correcto diagnóstico son los mismos que los utilizados para el diagnóstico en las pacientes más jóvenes.

Como ocurre a cualquier edad cuando se sospecha un CM, una historia clínica detallada y una correcta exploración física constituyen el primer paso a partir del cual deberá orientarse el diagnóstico (21).

El diagnóstico del CM en las mujeres mayores generalmente es más tardío que en las pacientes más jóvenes y presentan, al momento del diagnóstico, una masa palpable en más del 90 % de los casos (22,23).

Desde el punto de vista radiológico, la mamografía es la prueba diagnóstica fundamental y debe realizarse en primer lugar. Los cambios involutivos que presenta la glándula mamaria con la edad le otorgan una alta rentabilidad para la detección de patología maligna. Ante una tumoración mamaria palpable o una mamografía sospechosa de malignidad, deberá realizarse un estudio histológico de la lesión sospechosa mediante una biopsia con aguja gruesa (BAG) o una biopsia por aspirado por vacío (BAV) en el caso de microcalcificaciones patológicas (24).

En la mujer anciana el CM se presenta con frecuencia en estadios avanzados, muchas veces con enfermedad a distancia ya en el momento del diagnóstico. Por ello, pueden aparecer otros signos y/o síntomas sugestivos de metástasis: hipercalcemia, fracturas óseas, ascitis, insuficiencia hepática y alteraciones neurológicas. Por tanto, se recomienda la realización de pruebas de imagen para valorar la existencia de metástasis, fundamentalmente en presencia de tumores de gran tamaño y/o con afectación ganglionar. La tomografía computarizada (TC) es de gran utilidad ya que permite el diagnóstico de metástasis óseas, cerebrales, pulmonares o hepáticas.

TRATAMIENTO

El tratamiento correcto del CM conlleva una escisión quirúrgica completa con márgenes libres de enfermedad, asociada a una adecuada estadificación ganglionar axilar, seguida de una apropiada combinación de terapias adyuvantes (25).

En el caso de la mujer anciana, debemos tener en cuenta una serie de consideraciones que pueden condicionar la toma de decisiones desde el punto de vista terapéutico. El objetivo del tratamiento en estas pacientes consiste en obtener el mejor control de la enfermedad sin detrimento en la supervivencia.

La edad va asociada a una serie de cambios en el individuo, tanto a nivel fisiológico como psicológico. Los avances en la medicina han dado paso al concepto de edad biológica, de tal forma que ya no se evalúa a los pacientes en función de sus años, sino de su situación funcional. Con el fin de llevar a cabo una buena estimación de los parámetros necesarios para definir y estratificar ese estado funcional individual, se debe realizar una evaluación geriátrica integral (EGI) que pueda diferenciar aquellas pacientes con una buena calidad de vida basal de aquellas con alto riesgo y que por tanto tendrán menos beneficios de un tratamiento oncológico (26).

En el manejo de las mujeres ancianas con cáncer de mama, la EGI incluye los elementos de la tabla I.

Las diferentes opciones de tratamiento deben poder adaptarse a cada paciente de manera individual teniendo en cuenta todos estos aspectos y su capacidad funcional con el fin de obtener la mejor estrategia terapéutica.

TABLA I
EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL EN MUJERES ANCIANAS

<i>Evaluación geriátrica global en pacientes ancianas</i>
1. Valoración de la comorbilidad existente y de la gravedad de la misma
2. Las condiciones socioeconómicas de los pacientes (por ejemplo, disponibilidad para el traslado a un centro sanitario y la presencia de cuidadores)
3. La dependencia funcional o situación basal que evalúa la capacidad para desempeñar las actividades básicas de la vida diaria. Incluyendo transporte, manejo de medicación, preparación de comida
4. Reconocimiento de los llamados pacientes “frágiles”, que son aquellos con una mínima reserva funcional y en los que el objetivo del tratamiento sería puramente paliativo
5. Valoración de la situación emocional y cognitiva para detectar estados depresivos o de pérdida de memoria que pueden interferir con la comprensión y aceptación del manejo terapéutico
6. Valoración de la situación emocional y cognitiva para detectar estados depresivos o de pérdida de memoria que pueden interferir con la comprensión y aceptación del manejo terapéutico
7. Una estimación grosera de la esperanza de vida de estos pacientes, de acuerdo a su estado funcional, comorbilidad, capacidad cognitiva, estado nutricional o presencia de los denominados síndromes geriátricos, típicos de las personas ancianas. Este dato puede resultar determinante a la hora de escoger la terapia más apropiada
8. Evaluación de la medicación en curso para comprobar y ajustar la misma así como para predecir posibles interacciones medicamentosas una vez instaurado el tratamiento
9. Estado nutricional. Peso, valoración nutricional, anemia

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL: CIRUGÍA

En la actualidad, el manejo quirúrgico del CM sigue siendo una estrategia terapéutica clave en el tratamiento, ya que se trata de una opción de tratamiento potencialmente curativa.

Los estudios han revelado tasas más bajas de tratamiento quirúrgico en mujeres mayores (27), a pesar de la validación de la utilidad de la cirugía en esta población (28,29). Existen estudios que analizan resultados peroperatorios en pacientes mayores con cáncer y muestran tasas de complicaciones posquirúrgicas particularmente bajas (18,9 %) y menores estancias hospitalarias (mediana de tres días) (30).

A pesar de que la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica recomienda ofrecer la misma cirugía en pacientes mayores que en las pacientes jóvenes, se ha demostrado que el aumento de complicaciones quirúrgicas aumenta con la edad y alcanzan su punto máximo a los 85 años (31).

En cuanto a la elección de la técnica, se ha demostrado que la paciente mayor prefiere el tratamiento conservador (tumorectomía) (32). Para aquellas pacientes candidatas a cirugía, es una opción segura y que además puede reducir el tiempo operatorio con menor distorsión de la imagen corporal y disminución del impacto sobre la calidad de vida (33-36).

En lo referente al manejo de la axila, la linfadenectomía axilar tiene como objetivo el control local de la enfermedad y su estadificación, aportando información pronóstica fundamental, que puede resultar determinante a la hora de indicar la administración de terapias adyuvantes (37). La edad por sí sola no debe ser el condicionante exclusivo para evitar su realización. Actualmente existen alternativas menos invasivas como la biopsia selectiva del ganglio centinela, con baja tasa de morbilidad y un 95-97 % de precisión. Del mismo modo, la opción de suprimir la cirugía sobre la axila puede ser apropiada para algunas mujeres mayores debido a que suelen tener una esperanza de vida reducida con respecto a las jóvenes y presentan tumores menos agresivos biológicamente y con una baja tasa de afectación ganglionar (38).

TRATAMIENTO LOCORREGIONAL: RADIOTERAPIA

En el año 2002, se demostró mediante el estudio NASBP-B06 que la cirugía conservadora seguida de radioterapia local era equivalente a la mastectomía (39). Desde ese momento, varios son los estudios que han intentado en pacientes ancianas desescalar el tratamiento adyuvante con la finalidad de reducir efectos adversos sin producir un detrimento en la supervivencia. En 2004

se publicó el estudio aleatorizado Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9343 en el cual se incluían pacientes con CM ≥ 70 años, estado clínico I, receptor de estrógeno positivo y ganglios negativos. Estas pacientes se intervenían mediante una tumorectomía e iniciaban tamoxifeno adyuvante aleatorizándose a recibir u omitir la radioterapia. Si bien la radiación mejoró el control local, no tuvo ningún impacto en la supervivencia global, incluso después de 10 años de seguimiento (40,41). Estos resultados también se corroboraron en el estudio PRIME II (42), en los cuales la mayoría de las muertes relacionadas con comorbilidades no estaban relacionadas con el CM.

Las mujeres mayores toleran la radioterapia mamaria igual que las jóvenes (43) Zachariah y cols., demostraron la seguridad en la administración de radioterapia en pacientes de cualquier edad (44).

Como conclusión, hoy en día, la radioterapia adyuvante debe ofrecerse de manera rutinaria a las pacientes ancianas con cáncer de mama sometidas a cirugía conservadora y en las mastectomizadas con alto riesgo (superior al 20 %) de recidiva local (45). Aunque no ha demostrado efecto sobre la supervivencia global o en la supervivencia libre de progresión, su principal beneficio consiste en una reducción significativa de la tasa de recurrencia a nivel local. A los 10 años, la posibilidad de recidiva local es del 8,8 % para todas las mujeres que reciben radiación, frente al 27,2 % para las que no la reciben (46). Por ello, la edad no debe ser el motivo para su contraindicación.

TRATAMIENTO SISTÉMICO: HORMONOTERAPIA

La hormonoterapia tiene un papel importante en el tratamiento del CM tanto en sus estadios iniciales como en enfermedad avanzada.

La mayor parte de los tumores de mama que se presentan en mujeres ancianas expresan RH y esta proporción se incrementa con la edad (el 91 % de los tumores a los 85 años) (46).

El tratamiento hormonal se recomienda en los casos de cáncer de mama con RH positivos, independientemente de la edad, el tamaño tumoral o la afectación ganglionar (47), dado que se ha objetivado que disminuye el riesgo de recidiva y la mortalidad por este tipo de tumores.

La terapia adyuvante tiene como objetivo mejorar las tasas de recaída en pacientes con enfermedad localizada tras la cirugía y es en la actualidad uno de los pilares de tratamiento en las pacientes con RH positivos. En la mujer posmenopáusica, los inhibidores de aromataza (IA) han demostrado excelentes resultados en términos de supervivencia libre de enfermedad (48-50). Es por ello que en pacientes posmenopáusicas con CM con RH positivos se recomienda el uso de IA durante 5 años

como tratamiento adyuvante. Sin embargo, existe un grupo de bajo riesgo (mujeres entre 60-70 años, con RH positivos, con tumores ≤ 10 mm y ganglios negativos GH-I ductales, GH-I/II lobulares) en los que no administrar tratamiento hormonal sería una opción segura según se ha demostrado en un estudio danés (51).

Del mismo modo estaría indicada su administración en aquellas pacientes mayores que rechazan o que no son susceptibles de intervención quirúrgica, así como en las que presentan enfermedad avanzada al diagnóstico (52).

La elección del tipo de terapia dependerá de la paciente y de los efectos secundarios potenciales de cada fármaco. A pesar de estos, el tratamiento con antiestrógenos o con IA resulta seguro en las pacientes ancianas. Se han descrito muy pocos casos de toxicidad severa y su utilización no ha incrementado de forma significativa la mortalidad no relacionada con el CM (53). Sin embargo, es conveniente vigilar signos de osteoporosis importante, la existencia de enfermedades vasculares o de alto riesgo tromboembólico y los antecedentes ginecológicos, con el fin de valorar el riesgo-beneficio en función de la esperanza de vida antes de iniciar estos tratamientos (54).

Por último, tras demostrar la eficacia de la hormonoterapia en combinación con inhibidores de ciclinas como tratamiento de primera línea en pacientes metastásicas con CM luminal, independientemente de la edad, existen múltiples estudios en curso que pretenden demostrar también su beneficio en combinación dentro de la neoadyuvancia (55,56).

TRATAMIENTO SISTÉMICO: QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia adyuvante (QT) en mujeres ancianas es controvertida. Además de ser pacientes infrarrepresentadas en los ensayos clínicos cuando pautamos QT, estas pacientes suelen recibir dosis más bajas de tratamiento.

La QT constituye un tratamiento adecuado para muchas mujeres de edad avanzada con CM. En aquellas pacientes ancianas que no presenten comorbilidades importantes, con una esperanza de vida de al menos 5 años y receptores hormonales negativos, la quimioterapia está indicada en caso de afectación ganglionar y en aquellos tumores de alto riesgo con ganglios negativos (57). Los beneficios obtenidos en cuanto a la supervivencia, ya sea global o SLP, son muy similares a los observados en las pacientes más jóvenes (58).

La decisión para la administración de QT en la paciente anciana debe basarse en una serie de consideraciones: el riesgo individual de recidiva, el beneficio absoluto esperado sobre el control de la enfermedad y las comorbilidades preexistentes que podrían limitar la tolerancia a las diferentes terapias. Una serie de condicionantes como son los síndromes geriátricos asociados

o una alta comorbilidad, en general presentes por encima de los 80 años, pueden contraindicar el tratamiento de quimioterapia. A pesar de todo esto, en conjunto, todas las pacientes que mantienen un buen estado general pueden ser tratadas con QT, ya que la edad por sí sola no debe ser una contraindicación. Por el contrario, en aquellas mujeres cuya esperanza de vida esté disminuida por enfermedades distintas al cáncer, el beneficio del tratamiento adyuvante es muy reducido (59).

Los efectos fisiológicos del envejecimiento, como son la reducción de la función renal, la disfunción cardíaca y la disminución de la reserva de la médula ósea, pueden incrementar el riesgo de toxicidad a la QT. En general, las mujeres mayores tienen menos concentración de grasas, están más desnutridas (disminución de la albúmina plasmática) y en algunos casos existe anemia. Esto es especialmente relevante por ejemplo cuando usamos taxanos y antraciclinas. La disminución del volumen de filtrado glomerular (VFG) es uno de los cambios más habituales asociados al envejecimiento, y ello conlleva un aumento de la toxicidad de determinados fármacos antineoplásicos como el carboplatino. En algunas pacientes nos encontramos también alteraciones del metabolismo hepático debido a la pérdida de tejido hepático funcional por infiltración tumoral metastásica o por la disminución fisiológica de la actividad de enzimas del citocromo P450, por lo tanto, fármacos que requieren la activación intrahepática como la ciclofosfamida deberían evitarse en estas pacientes. La absorción intestinal de nutrientes se afecta con la edad por la disminución de la superficie de absorción y de la motilidad y secreción gástrica, pero aparentemente la absorción de QT oral como capecitabina no se altera, por ello los fármacos vía oral en las pacientes ancianas parecen más fáciles de manejar por su fácil administración y ajuste de dosis (60). Asimismo, con la edad se reduce la reserva medular, por lo que los ancianos sufren mayor riesgo de presentar complicaciones por la mielosupresión (61). Por ello se recomienda mantener cifras de hemoglobina en torno a 12 g/dl, administrar precursores o factores de crecimiento hematopoyéticos para reducir las infecciones asociadas a la neutropenia, vigilar estrechamente los signos de deshidratación y malnutrición y ajustar las dosis en función de la fisiología de cada paciente.

Por todo esto es imprescindible una evaluación integral de cada paciente con una participación activa en la toma de decisiones. De este modo conseguiremos individualizar al máximo el tratamiento en función del riesgo-beneficio obteniendo los mejores resultados.

SEGUIMIENTO TRAS CÁNCER DE MAMA EN LA PACIENTE ANCIANA

El seguimiento en las pacientes ancianas tras el CM debe ser individualizado en función del estadio de la en-

fermedad al diagnóstico, las preferencias de la paciente, su esperanza de vida y su estado de salud (62).

Existen discrepancias en cuanto al seguimiento en las pacientes ancianas con CM. Mientras que algunas guías recomiendan la realización de un seguimiento habitual sin diferenciar la edad cronológica (cada 6 meses durante los primeros 5 años seguido de anual) (63), otras recomendaciones más recientes hacen hincapié en la necesidad de adaptar dicho seguimiento de manera individual a cada paciente. Todas las guías coinciden en la necesidad de realización de una mamografía anual.

CONCLUSIONES

El cáncer es el mayor problema de salud pública en la actualidad. El CM es, a nivel mundial, el cáncer más frecuente en incidencia en las mujeres y es el responsable de la muerte de un elevado porcentaje de mujeres en todo el mundo.

Todos los avances en la investigación de los últimos años nos están permitiendo conocer más acerca de la biología y las bases moleculares del cáncer de mama, lo que a su vez nos está permitiendo identificar nuevas dianas terapéuticas y unos tratamientos más selectivos para nuestras pacientes. Todos estos progresos van encaminados hacia un manejo diagnóstico y terapéutico más preciso e individualizado que aporte los más óptimos resultados.

La mujer anciana es una entidad a tener en cuenta, no solo por el aumento de la esperanza de vida global y el consiguiente incremento del número de pacientes mayores con CM, sino por las consideraciones especiales que requiere este subgrupo a la hora de decidir el tratamiento más apropiado. Por ello, la investigación del CM en este grupo poblacional tiene un papel prioritario ante la posibilidad de un manejo diagnóstico y terapéutico más específico.

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

CORRESPONDENCIA:

Begoña Bermejo de las Heras
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario Valencia
Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA
Universidad de Valencia
C/ Menéndez y Pelayo, 4
46010 Valencia
e-mail: begobermejo@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 A Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.

2. Caldas C, Pharoah PDP. Molecular genetics and the assessment of human cancers. *Expert Rev Mol Med* 1999;1(8):1-19.
3. European Cancer Information System, ECIS. Estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer 2018. <http://www.redecan.org>. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2019. Disponible en: <http://www.esmo.org>
4. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in the Elderly. *CA Cancer J Clin* 2003;53(4):227-44.
5. Singh R, Hellman S, Heimann R. The natural history of breast carcinoma in the elderly: Implications for screening and treatment. *Cancer* 2004;100(9):1807-13.
6. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13(4):e148-60.
7. Dumitrescu RG, Cotarla I. Understanding breast cancer risk - where do we stand in 2005? *J Cellular Mol Med* 2005;9(1):208-21.
8. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004;23(38):6379-91.
9. Campisi C, Zilli A, Maccio A, Napoli F, Ferreira Azevedo W, Fulcheri E, et al. Lymphedema secondary to breast cancer treatment: possibility of diagnostic and therapeutic prevention. *Ann Ital Chir* 2002;73:493-8.
10. Benz CC. Impact of aging on the biology of breast cancer. *Critical Rev Oncol Hematol* 2008;66(1):65-74.
11. Repetto L, Venturino A, Fralino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:870-80.
12. Pesce CE, Liederbach E, Czechura T, Winchester DJ, Yao K. Changing Surgical Trends in Young Patients with Early Stage Breast Cancer, 2003 to 2010: A Report from the National Cancer Data Base. *J Am Coll Surg* 2014;219(1):19-28.
13. Diab SG. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(7):550-6.
14. Ruibal A, Arias JI, Aldecoa B. Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferencias clinicobiológicas entre mujeres mayores de 70 años y aquellas de entre 60 y 70 años. *Med Clin (Barc)* 2002;119:761-4.
15. Wyld L, Garg DK, Kumar ID, Brown H, Reed MWR. Stage and treatment variation with age in postmenopausal women with breast cancer: compliance with guidelines. *Br J Cancer* 2004;90(8):1486-91.
16. Wyld L, Reed MWR. The need for targeted research into breast cancer in the elderly. *Br J Surg* 2003;90(4):388-99.
17. Ruibal A, Arias JI, Aldecoa B. Carcinoma ductal infiltrante de mama. Diferencias clinicobiológicas entre mujeres. *Med Clin (Barc)* 2002;119:761-4.
18. Tai P, Yu E, Shiels R, Pacella J, Jones K, Sadikov E, et al. Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer* 2005;5:137.
19. García-Albéniz X, Hernán MA, Logan RW, Price M, Armstrong K, Hsu J. Continuation of Annual Screening Mammography and Breast Cancer Mortality in Women Older Than 70 Years. *Ann Intern Med* 2020;172(6):381.
20. Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *Biomed Res Int* 2016;2016:1-8.
21. Irwig L, Houssami N, van Vliet C. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy. *Br J Cancer* 2004;90:2118-22.
22. Kagay CR, Quale C, Smith-Bindman R. Screening mammography in the American elderly. *Am J Prev Med* 2006;31:142-9.
23. McFall SL, Davila M. Gender, Social Ties, and Cancer Screening Among Elderly Persons. *J Aging Health* 2008;20:997-1011.
24. Hamaker ME, Schreurs WH, Uppelschoten JM, Smorenburg CH. Breast cancer in the elderly: Retrospective study on diagnosis and treatment according to national guidelines. *Breast J* 2009;15:26-33.
25. Mandelblatt JS, Hadley J, Kerner JF, Schulman KA, Gold K, Dunmore-Griffith J, et al. Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences. *Cancer* 2000;89:561-73.
26. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20:494-502.
27. Ward SE, Richards PD, Morgan JL, Holmes GR, Broggio JW, Collins K, et al. Omission of surgery in older women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival. *Br J Surg* 2018;105(11):1454-63. DOI: 10.1002/bjs.10885
28. Cortadellas T, Cordoba O, Gascon A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, et al. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(5):635-40. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.01.027
29. Reed MW, Audisio RA, Wyld L. The role of surgery in the treatment of older women with breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;21(2):103-10. DOI: 10.1016/j.clon.2008.11.010.
30. PACE participants, Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65:156.
31. Frebault J, Bergom C, Kong AL. Surgery in the Older Patient with Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* 2019;21(8):69.
32. Audisio RA, Osman N, Audisio MM, Montalto F. How do we manage breast cancer in the elderly patients? A survey among members of the British Association of Surgical Oncologists (BASO). *Crit Rev Oncol Haematol* 2004;52:135-41.
33. Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, Sauer H, Holzler D. Quality of life following breast conserving therapy or mastectomy: results of a 5 year prospective study. *Breast J* 2003;10:223-31.
34. Cortina CS, Agarwal S, Mulder LL, Poirier J, Rao R, Ansell DA, et al. Are providers and patients following hormonal therapy guidelines for patients over the age of 70? The influence of CALGB 9343. *Clin Breast Cancer* 2018;18(6):e1289-92. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.07.004
35. Mogal HD, Clark C, Dodson R, Fino NF, Howard-McNatt M. Outcomes after mastectomy and lumpectomy in elderly patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):100-7. DOI: 10.1245/s10434-016-5582-8
36. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schafer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21(19):3580-7. DOI: 10.1200/JCO.2003.02.046
37. Wyld L, Reed M. The need for targeted research into breast cancer in the elderly. *BJS* 2003;90:388-99.
38. Truong PT, Bernstein V, Wai E, Chua B, Speers C, Olivetto IA. Age-related variations in the use of axillary dissection: a survival analysis of 8038 women with T1-ST2 breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:794-1003.
39. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:401-12.
40. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirrincione C, McCormick B, Shank B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971-7.
41. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2382-7. DOI: 10.1200/jco.2012.45.2615
42. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):266-73.

43. Wyckoff J, Greenberg H, Sanderson R, Wallach P, Balducci L. Breast irradiation in the older woman: a toxicity study. *J Am Geriatr Soc* 1994;42:150-4.
44. Zachariah B, Balducci L. Radiation therapy of the older patient. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:131-67.
45. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Senn HJ. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference of Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3817-27.
46. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:227-44.
47. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:979-89.
48. Chlebowski R, Cuzick J, Amakye D, Bauerfeind I, Buzdar A, Chia S, et al. Clinical perspectives on the utility of aromatase inhibitors for the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast* 2009;18(Supl. 2):S1-11.
49. Tipples K, Robinson A. Optimising care of elderly breast cancer patients: A challenging priority. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2009;2:118-30.
50. Howell A, Cuzick J, Baum M, Buzdar A, Dowsett M, Forbes JF, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-2.
51. Frebault J, Bergom C, Kong AL. Surgery in the Older Patient with Breast Cancer. *Curr Oncol Rep* 2019;21(8):69.
52. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004272.
53. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
54. Gandhi S, Verma S. Early Breast Cancer in the Older Woman. *Oncologist* 2011;16(4):479-85.
55. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martin M, Shao ZM, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *JCO* 2020;38(34):3987-98.
56. Mayer EL, Dueck AC, Martin M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212-22.
57. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol* 2005;23:783-91.
58. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirrincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA* 2005;293:1073-81.
59. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2000;18:1709-17.
60. Balducci L, Carreca I. Oral chemotherapy of cancer in the elderly. *Am J Cancer* 2002;1:101-8.
61. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;46:121-6.
62. Martí Álvarez C, Meléndez Gispert M, Loayza Galindo A, Moreno Palacios E, Frías Aldeguer L, Sánchez Méndez JI. Empleo actual de la hormonoterapia neoadyuvante en cáncer de mama: resultados de una encuesta realizada en España. *Rev Senol Patol Mamar* 2020;33(1):23-31.
63. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(8):1194-220.

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 aromataasa 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.

Cáncer de pulmón en el paciente anciano

REGINA GIRONÉS SARRIÓ

Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

RESUMEN

El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte por neoplasia en nuestro país. La mediana de edad al diagnóstico son 70 años y aproximadamente la mitad de los pacientes se engloba dentro del grupo de población geriátrica. Existe una ausencia de evidencia científica robusta en el manejo del cáncer de pulmón en el anciano en todos sus estadios: el inicial, localmente avanzado y metastásico. La principal causa de la falta de evidencia es la escasa representación de la población anciana en los ensayos clínicos. Debido al deterioro funcional fisiológico y físico asociado al envejecimiento, la mayoría de ancianos no cumplen los criterios de inclusión de los ensayos no específicos para población anciana. Se deben incluir el *performance status*, la comorbilidad, situación cognitiva y psicológica, polifarmacia, soporte social y las preferencias del paciente antes de aplicar tratamientos generalmente estudiados en población más joven.

El propósito de este artículo es revisar la evidencia existente respecto al manejo del paciente anciano con cáncer de pulmón en estadio inicial, localmente avanzado y metastásico.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de pulmón. Anciano. Evaluación geriátrica. Comorbilidad.

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN EN EL PACIENTE ANCIANO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define anciano a la persona de 65 años o más. Sin embargo, en los países industrializados, 70 años se considera

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer-associated mortality in our country. The median age at diagnosis is 70 years of age and thus about one-half of patients with lung cancer fall into the elderly subgroup. There is dearth of high level of evidence regarding the management of lung cancer in the elderly in the three broad stages of the disease including early-stage, locally advanced, and metastatic disease. A major reason for the lack of evidence is the underrepresentation of the elderly in prospective randomised clinical trials. Due to the typical decline in physical and physiologic function associated with aging, most elderly patients do not meet the stringent eligibility criteria set forth in age-unselected clinical trials. In addition to performance status, ideally, comorbidity, cognitive, and psychological function, polypharmacy, social support, and patient preferences should be taken into account before applying prevailing treatment paradigms often derived in younger, healthier patients to the care of the elderly patient with lung cancer.

The purpose of this chapter was to review the existing evidence of management of early-stage, locally advanced disease, and metastatic lung cancer in the elderly.

KEYWORDS: Lung cancer. Elderly. Geriatric assessment. Comorbidity.

una edad más apropiada para la definición de anciano (1). Se espera un incremento de la población anciana en los próximos 15 años (2) y con este envejecimiento poblacional, aumenta la incidencia y la prevalencia de patologías asociadas a la edad como el cáncer. El cáncer de pulmón es uno de los tumores con mayor incidencia

y mortalidad en el ser humano; es la primera causa de muerte por cáncer en la población (primera en varones, tercera en mujeres) (3). Es una de las neoplasias más asociadas al envejecimiento. El 40 % de los casos se diagnostican a partir de los 70 años (mediana de edad 68 años). La relación con el envejecimiento parece determinada por el aumento del riesgo de exposición a sustancias químicas cancerígenas, como el tabaco, la aparición de enfermedades pulmonares crónicas con la progresión a fibrosis pulmonar y aparición de metaplasia escamosa, asociado a las características genéticas y la susceptibilidad del huésped (4).

El cáncer de pulmón en nuestro país continúa siendo una enfermedad de varones. El perfil del paciente anciano con cáncer de pulmón es el de un varón exfumador con una mediana de edad de 76 años con histología epidermoide. El perfil en la mujer es de anciana no fumadora con mediana de edad de 80 años con histología de adenocarcinoma (5). La histología de carcinoma microcítico supone el 20 % de los subtipos en varones como en mujeres y predomina en varones fumadores (4). Se ha descrito un incremento en la proporción de ancianos con carcinoma microcítico de pulmón que ha pasado del 23 % en 1975 al 44 % en 2010 (6) e incluso se ha incrementado en la proporción de mujeres ancianas con CMP (del 25 % en 1975 al 49 % en 2010) (6).

Se ha descrito una relación inversa entre la edad y la incidencia de mutaciones activadoras (7,8). Este fenómeno probablemente esté relacionado con la mayor exposición del sexo masculino al tabaco y el desarrollo de enfermedades pulmonares crónicas secundarias a este, así como mayor exposición laboral a sustancias cancerígenas. El envejecimiento per se no parece ser la causa fundamental de la enfermedad; generalmente se acepta que a medida que se prolonga la vida del individuo, aumenta proporcionalmente el periodo de exposición a numerosos cancerígenos, lo cual incrementa el riesgo para el cáncer. Otros factores de riesgo son la exposición al asbesto, al radón y a las radiaciones ionizantes.

La población anciana con cáncer de pulmón suele tener asociada comorbilidad, generalmente relacionada con el hábito tabáquico (9). La mayoría son exfumadores (72-90 % frente al 27-10 %) y tienen una media de comorbilidad medida por Charlon de 3 (0-9). Suelen estar polimedicados, con una media de toma de seis fármacos al día (0-12) (9). Las comorbilidades más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares, hipertensión y EPOC (10). Más del 25 % de los pacientes tienen antecedentes de otras neoplasias, generalmente relacionadas con el tabaco (9). La comorbilidad y la presencia de otras neoplasias previas son los principales criterios de inclusión en los ensayos clínicos para pacientes con cáncer de pulmón, independientemente de la edad (11,12).

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN CÁNCER DE PULMÓN

El envejecimiento es un proceso fisiológico asociado a la disminución progresiva de la reserva funcional de los sistemas orgánicos (principalmente de riñón, hígado, corazón y médula ósea). Esto genera una disminución de la tolerancia al estrés, por una menor reserva funcional y, por lo tanto, la consiguiente reducción en la tolerancia al estrés, donde incluimos la quimioterapia citotóxica (13). Esta situación pone en riesgo de mayor toxicidad a los pacientes ancianos. Sin embargo, ni la edad cronológica ni la valoración oncológica estándar nos permite conocer la reserva funcional del paciente. Identificar qué pacientes pueden beneficiarse más del tratamiento estándar y qué pacientes están en riesgo de toxicidad es imprescindible en la toma de decisiones de los pacientes ancianos con cáncer.

Como en otros tipos de cáncer, al valorar un paciente anciano con cáncer de pulmón, conviene tener claro si el paciente tiene más probabilidades de fallecer por su neoplasia o por otros procesos relacionados con la edad. Existen diversos factores pronósticos relacionados con la probabilidad de muerte en un intervalo de tiempo dado. De ellos, el estado funcional según la escala ECOG es el factor pronóstico más robusto en cáncer de pulmón (14). Sin embargo, en ocasiones, se ha mostrado insuficiente para predecir la evolución en pacientes ancianos con cáncer de pulmón (15).

La evaluación geriátrica (EG) comprende diferentes dominios del estado de salud: estado funcional, estado cognitivo/afectivo, comorbilidades, polifarmacia, nutrición y parámetros sociales/ambientales. El manejo del paciente anciano con cáncer en base a valoración geriátrica y a intervenciones geriátricas ha demostrado disminuir la toxicidad, ingresos y estancias hospitalarias, mejorar la calidad de vida, modificar la estrategia terapéutica, sin modificar el beneficio en supervivencia, entre otros parámetros, en ensayos clínicos aleatorizados (16). Esto también se ha demostrado en cáncer de pulmón (17-19).

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN ESTADIOS INICIALES

Existen diversas formas de clasificar el riesgo y de prever la evolución posquirúrgica. En la literatura existen datos sobre la importancia de la edad en la evaluación del riesgo quirúrgico en el paciente con cáncer de pulmón: un ejemplo lo constituye la Physiological and Operative Severity Score for enumeration of Mortality and Morbidity (POSSUM) (20).

En una evaluación prospectiva realizada desde la International Society of Geriatric Oncology (SIOG)

sobre 460 pacientes, conocida como Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE) (21), se identificó la fatiga, la dependencia a actividades de la vida diaria (ABVD) y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y el grado establecido según la American Society Anesthesiologists como los predictores más importantes de complicaciones posquirúrgicas y de estancia en el hospital. Por tanto, la evaluación PACE puede mejorar el proceso de decisión terapéutica. Aún más, en el grupo específico de los pacientes ancianos con cáncer de pulmón, la EG, al igual que la comorbilidad, ha demostrado valor pronóstico independiente para el desarrollo de complicaciones posquirúrgicas en pacientes octogenarios sometidos a cirugía (22,23).

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

El valor de la EG en estadios localmente avanzados candidatos a tratamiento con quimiorradioterapia concomitante y su capacidad predictiva de toxicidad ha sido publicado de forma reciente mediante un estudio prospectivo (24). Tanto la EG como la detección mediante VES-13 han demostrado su valor pronóstico independiente y han permitido distinguir tres grupos con evolución diferente.

PAPEL DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA EN ESTADIOS AVANZADOS

Una revisión sistemática publicada en 2016 analizó 23 publicaciones de 18 estudios que contemplaban dos o más dominios de la EG en cáncer de pulmón avanzado (25). La edad de los pacientes incluidos en los artículos osciló entre 73-81 años, con una mediana de 76 años. Al revisar la relevancia de la EG en este grupo se demostró que los déficits geriátricos son altamente prevalentes en los pacientes ancianos con cáncer de pulmón, incluso en pacientes con buen estado funcional (*performance status*) según la escala ECOG. Así, pese a que la población anciana con cáncer de pulmón avanzado que fue incluida en los estudios seleccionados tenía buen *performance status* (PS), la prevalencia de déficits geriátricos fue alta, con una mediana del 29 % para el deterioro cognitivo y del 70 % para los déficits en AIVD. La disfuncionalidad física, medida de forma objetiva, y el estado nutricional se correlacionaron de forma consistente con la mortalidad. Según los resultados de este estudio, la información que aporta la evaluación geriátrica comporta cambios en el tratamiento oncológico y en las intervenciones no oncológicas. En esta revisión se demuestra que la EG puede detectar déficits no reflejados en el PS, lo cual coincide con lo reflejado años antes en la

literatura (25). Los déficits en los dominios geriátricos han demostrado tener valor predictivo para mortalidad y están asociados con la probabilidad o no de completar el tratamiento. No se demuestra en esta revisión que la edad cronológica sea una variable asociada con la supervivencia, lo cual conviene tener en consideración en las decisiones terapéuticas.

El valor de la EG en la decisión de tratamiento quimioterápico ha sido analizado en un ensayo fase III aleatorizado (26). Tras valoración geriátrica, los pacientes asignados a tratamiento estándar tuvieron mayor toxicidad y menor uso de quimioterapia combinada que aquellos tratados en base a clasificación geriátrica. Casi un tercio de los pacientes del grupo experimental no recibió tratamiento activo por considerarse frágiles, sin impacto en la supervivencia.

Por último, aunque este punto debería ser el primero considerado, a la hora de valorar al paciente anciano con cáncer de pulmón deberían tenerse en cuenta cuáles son sus preferencias y sus expectativas de vida. Una gran proporción de los pacientes desearían ser partícipes de la decisión terapéutica (19).

MANEJO DEL PACIENTE ANCIANO POR ESTADIOS

ESTADIOS INICIALES

Papel de la cirugía en el paciente anciano

La literatura científica avala el papel de la cirugía en el manejo del paciente anciano con cáncer (27,28). Es importante destacar esta situación dado que por la edad cronológica los ancianos están en riesgo de infratratamiento, poniendo en riesgo su supervivencia específica por cáncer (29). Este fenómeno se relaciona con la experiencia quirúrgica de los centros; áreas geográficas con volúmenes de cirugía altos presentan mayor porcentaje de cirugías en pacientes mayores de 65 años (30).

La mortalidad posoperatoria de los pacientes ancianos sometidos a cirugía torácica ha ido disminuyendo con el tiempo gracias a la mejora de las técnicas quirúrgicas. La lobectomía se continúa considerado el tratamiento estándar en estadios iniciales, aunque las técnicas mínimamente invasivas se asocian a una menor mortalidad (31). La neumonectomía aumenta el riesgo de morbilidad y mortalidad posoperatoria en los ancianos y debe evitarse (32). Se plantea también si la linfadenectomía mediastínica sistemática se puede ahorrar en pacientes de edad avanzada al no aumentar supervivencia pero sí morbilidad y mortalidad perioperatoria (33,34). Se necesitan datos más robustos para recomendar aunque la naturaleza menos invasiva de este procedimiento hace que sea atractivo para pacientes de edad avanzada (35).

Papel de la radioterapia en estadios iniciales

En pacientes con comorbilidades u otras razones de inoperabilidad diagnosticados de un CPNM estadio I y con ubicación periférica, la radioterapia estereotáctica (radiocirugía, radioterapia estereotáctica corporal, etc.) es el tratamiento de elección; presenta tasas de control local del 90 % a 5 años en comparación con la radioterapia convencional, < 50 % (36,37). Cuando la radioterapia estereotáctica no sea posible (tumores > 5 cm, centrales, etc.), la radioterapia radical con esquemas de hiperfraccionamiento parece ser la opción más razonable, aunque hoy día sigue habiendo escasez de datos prospectivos multicéntricos (38,39).

Papel de la quimioterapia adyuvante en estadios iniciales en pacientes ancianos

Los ancianos están infrarrepresentados en los ensayos de adyuvancia, menos del 10 % de los mayores de 75 años están incluidos. Esto condiciona un sesgo de selección y además reduce la validez externa de los datos aportados.

En el metaanálisis LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), no se detectaron diferencias en la eficacia o toxicidad en pacientes de edad avanzada. Sí observó una diferencia significativa en la reducción de dosis y número de ciclos, lo que sugiere que esos pacientes tienden a ser tratados en la práctica con dosis más bajas para preservar la eficacia y la tolerabilidad (40).

Resultados de un análisis poblacional retrospectivo canadiense conducido por Cuffe y cols. analizaron 2763 pacientes con CPNM de edad avanzada (≥ 70 años). El uso de quimioterapia adyuvante en estos pacientes aumentó del 3,3 % (periodo 2001-2003) al 16,2 % (periodo 2004-2006), aunque se mantuvo inferior en comparación con los pacientes más jóvenes (periodo 2004-2006, 42,7 %, $p < 0,001$). La combinación de cisplatino-vinorelbina fue el doblete más frecuentemente utilizado en todos los grupos de edad; sin embargo, se observó una tendencia en el uso de regímenes basados en carboplatino, como carboplatino más paclitaxel, en pacientes de edad avanzada. La administración de quimioterapia adyuvante se asoció con un beneficio de supervivencia significativo en los ancianos (aunque no para pacientes mayores de 80 años, $n = 282$), con una tolerabilidad similar a la de los pacientes < 70 años (41,42).

La quimioterapia adyuvante está asociada con un beneficio de supervivencia en los ancianos y, por lo tanto, no se debe negar a estos pacientes. Las decisiones sobre los tratamientos deben tener en cuenta el beneficio absoluto estimado, la esperanza de vida, la tolerancia al tratamiento, la presencia de comorbilidades y las preferencias del paciente (43).

ESTADIOS LOCALMENTE AVANZADOS

El estadio III representa un grupo heterogéneo de pacientes donde las indicaciones de tratamiento son controvertidas. Si sumamos la escasa evidencia en pacientes de 70 años o más, nos encontramos con una de las áreas más difíciles en la toma de decisiones terapéuticas. El abordaje multidisciplinar es básico en este estadio.

Papel de la cirugía

Aquellos pacientes en los que se puede obtener una resección completa son los candidatos a cirugía (sobre todo N0-N1). Esta indicación puede implicar deterioro funcional del paciente y precisa del estudio eficaz de la reserva funcional, pulmonar y cardíaca del anciano antes de someterlo al acto quirúrgico (43). El riesgo relativo de la morbilidad y la mortalidad posoperatoria se puede predecir calculando la FEV1 y la DLCO. Pacientes con valores mayores del 40 % se consideran candidatos a cirugía. Por otro lado, pacientes con valores bajos se deben someter a una valoración más exhaustiva mediante la prueba de ejercicio cardiopulmonar: los pacientes con un elevado riesgo de complicaciones posquirúrgicas presentan un VO_2 max inferior a 10 ml/kg. De igual importancia es valorar el riesgo cardíaco previo a una resección pulmonar, como por ejemplo mediante el índice Revised Cardiac Risk Index (RCRI) (44,45).

La quimioterapia adyuvante tras una resección pulmonar (N0/N1) con esquemas basados en cisplatino se considera el tratamiento estándar, sin embargo, no existen datos específicos para población anciana con enfermedad locorregional sometida a cirugía y tratada con adyuvancia (46).

El papel de la radioterapia posoperatoria es controvertido, con datos que apuntan a un efecto deletéreo en N0-N1 y un posible beneficio en N2, sin datos específicos en población anciana (47).

NEOADYUVANCIA

Los ancianos también están infrarrepresentados en los ensayos que han valorado el papel del tratamiento neoadyuvante en estadios localmente avanzados. Los estudios publicados ofrecen beneficio en términos de mejoría en la tasa de resección, con datos controvertidos debido a su diseño, cierre precoz por falta de reclutamiento, diferentes brazos control, etc. A pesar de que existe un mayor riesgo de toxicidad en los pacientes que reciben quimiorradioterapia neoadyuvante y que no existe evidencia de beneficio en supervivencia global, tanto la quimioterapia neoadyuvante como la quimiorradioterapia neoadyuvante pueden ofrecerse como tratamiento neoadyuvante. En los estudios publicados hasta la actualidad, la población

que se ha investigado incluye pocos pacientes ancianos. De hecho, la mayoría de los grupos tienen medianas de edad de alrededor de 60 años. No existen estudios aleatorizados en población anciana que valoren el beneficio de la neoadyuvancia, ya sea con quimioterapia o con quimiorradioterapia en ancianos, aunque probablemente deberíamos elegir la opción con una menor toxicidad e individualizar las decisiones (48).

QUIMIORRADIOTERAPIA

Se consideran irreseccables a aquellos pacientes en los que, incluso tras un tratamiento de inducción, una resección R0 no es posible. Actualmente se considera que el tratamiento de elección para estos pacientes es la quimiorradioterapia concomitante.

Los paneles de expertos recomiendan esquemas basados con platino en pacientes *fit* en ausencia de contraindicaciones, sin suficiente evidencia de qué fármaco acompaña mejor al cisplatino, pero los alcaloides de la vinca probablemente sean los mejor tolerados. En los pacientes no candidatos a cisplatino como consecuencia de su estado general o comorbilidades nos podemos plantear esquemas basados en carboplatino, tratamiento secuencial o radioterapia como tratamiento único (49,50).

Faltan estudios prospectivos realizados en población anciana que nos ayuden a determinar el manejo adecuado de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado no operables. Recientemente, se ha publicado un estudio en el que el objetivo principal es determinar el valor pronóstico de la valoración geriátrica y su poder predictivo de toxicidad en población anciana. Se incluyeron 85 pacientes ancianos (≥ 75 años) a los que se les realizó una valoración geriátrica y también el test de screening de fragilidad (VES-13). Los pacientes clasificados como *fit* y *medium-fit* recibieron tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia, mientras que los *unfit* fueron candidatos a tratamiento de soporte. Se detectaron un 37 % de pacientes *fit* y un 48 % de pacientes *medium-fit*, que comparados con el 15 % de pacientes clasificados como *unfit*, tuvieron una mayor supervivencia global (23,9, 16,9 y 9,3 meses, respectivamente). Tanto la valoración geriátrica como la escala de screening mostraron ser valores pronósticos independientes; por lo tanto, utilizarlas en la práctica diaria puede ayudar a detectar a aquellos pacientes *fit* para recibir un tratamiento concomitante (24).

El estándar de tratamiento de radioterapia consiste en un régimen de RT fraccionada de 60-63 Gy administrada en fracciones de 1,8-2 Gy. Los datos del resultado de la radioterapia de intensidad modulada son confusos y por el momento no han demostrado beneficio de forma prospectiva (45). No disponemos de datos de estudios prospectivos en ancianos que valoren diferentes regímenes de radioterapia.

ESTADIOS METASTÁSICOS

Quimioterapia

Carcinoma no microcítico

La quimioterapia continúa siendo un pilar de tratamiento en los pacientes con cáncer de pulmón metastásico, sobre todo en ausencia de mutaciones activadoras o elevadas expresiones de PDL-1.

El tratamiento de elección para la población anciana durante los años noventa ha sido vinorelbina en monoterapia. Demostró aumentar de forma estadísticamente significativa la supervivencia global y calidad de vida en población anciana, comparado con el mejor tratamiento paliativo (51). Actualmente, el tratamiento de elección son las combinaciones de platino en base a ensayos clínicos específicos para población anciana (52-57).

El ensayo francés fase III IFCT-0501 incluyó 451 pacientes entre 70 y 89 años de edad, con PS 0-2 y un índice de comorbilidad de Charlson menor de 2. El doblete carboplatino y paclitaxel se asoció a un aumento en la supervivencia global (SG) (10,3 frente a 6,2 meses; HR 0,64; IC 95 % 0,52-0,78, $p < 0,0001$) frente a vinorelbina o gemcitabina en pacientes con CNMP localmente avanzado o metastásico. Observaron aumento de los efectos secundarios en el grupo de terapia combinada, pero sin que esto supusiera un empeoramiento de la calidad de vida de los enfermos.

Datos retrospectivos del registro SEER-Medicare concluyen que carboplatino-paclitaxel se asocia de forma significativa a mejor supervivencia frente a carboplatino-gemcitabina o carboplatino-docetaxel (8 meses frente a 7,3 y 7,5 meses, respectivamente) (49). El desarrollo de formulaciones menos tóxicas, como nab-paclitaxel (formulación ligada a proteínas), combinado con carboplatino se ha establecido como tratamiento estándar en ancianos con histología escamosa (52-57). Sin embargo, las combinaciones con cisplatino no han conseguido demostrar beneficio en los estudios más recientes.

Por otro lado, bevacizumab y pemetrexed han demostrado prolongar SLP y SG cuando se añaden a dobletes de platino. Análisis post-hoc de grupos de pacientes ancianos han mostrado resultados mixtos para supervivencia, a veces con incremento de toxicidad, por lo que la adición de bevacizumab en ancianos debe hacerse con precaución (58).

A pesar de lo expuesto, en mayores de 80 años el beneficio de los dobletes de platino es menos claro y sería necesario estudiar caso por caso (59).

Existe escasa información sobre tratamientos en segunda línea en personas ancianas. En una revisión retrospectiva, Wu y cols. (60) estudiaron a 461 pacientes, 293 menores de 70 años y 168 con 70 años o más, tratados en segunda línea, la mayoría con quimioterapia convencional. No encontraron diferencias en las tasas de respuesta y SG entre ancianos y jóvenes, con toxicidad

dades aceptables, por lo que concluyen que la edad en sí misma no debe excluir la indicación de un tratamiento de segunda línea. Por lo tanto, en los enfermos con buen estado general se pueden plantear tratamientos en segunda línea como docetaxel, erlotinib, pemetrexed en los no escamosos o, incluso, en tercera línea (erlotinib). De nuevo, los que presentan mal estado general (PS 3-4) pueden tratarse solo con el mejor tratamiento sintomático y de soporte posible.

Carcinoma microcítico

No existen en la actualidad estudios específicos en enfermedad avanzada y población anciana, por lo que se aplican las indicaciones para la población general, considerando estado general y con las ayudas de las distintas escalas geriátricas de cara a poder establecer la posible tolerancia al tratamiento de los pacientes. El tratamiento se basa en regímenes de quimioterapia de dos fármacos, uno de ellos cisplatino o carboplatino, junto a etopósido o irinotecán, y se considera la posibilidad de emplear topotecán o amrubicina en segunda línea (61-63).

Dianas terapéuticas

En los últimos años hemos asistido a un importante avance en el tratamiento del cáncer de pulmón avanzado mediante el desarrollo de fármacos que actúan sobre dianas terapéuticas.

El tipo histológico y la presencia o ausencia de mutaciones genéticas, en la práctica, las del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), la fusión del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) y, más recientemente, la determinación de ROS 1 y PDL1 son actualmente de vital importancia a la hora de definir la estrategia terapéutica.

El empleo de inhibidores de tirosina quinasa en pacientes ancianos con mutación del gen EGFR está claramente recomendado como tratamiento único en primera línea por su buena relación entre la eficacia y toxicidad en términos de SLP, SG, tasa de respuesta objetiva y calidad de vida (64). Inicialmente los estudios con inhibidores EGFR en población anciana se realizaron en población no seleccionada, sin poder demostrar beneficio en supervivencia. Se confirma la eficacia de estas terapias como primera línea en estudios realizados específicamente en personas mayores de 75 años con buen estado general (65,66) e incluso en pacientes mayores de 80 años con mal estado clínico (PS 2-4), en los que se han documentado tasas de respuestas del 66 % y supervivencia media de 17,8 meses, con mejorías del estado clínico en el 79 % de los enfermos (59) y con resultados similares a los de la población general.

El metaanálisis que analiza el efecto de los EGFR-TKI en población anciana con tumores portadores de mutación EGFR, estratificó por subgrupos de edad y demostró mayor eficacia de los EGFR-TKI en prolongar la SLP en pacientes ancianos (HR 0,39; $p = 0,008$) frente a los pacientes más jóvenes (HR 0,48; $p = 0,04$).

Inhibidores de quinasa del linfoma anaplásico

La quinasa del linfoma anaplásico (ALK) es un receptor tirosina-quinasa transmembrana que pertenece a la superfamilia del receptor insulínico (45). El gen de fusión *EML4-ALK* es responsable de cerca del 3 % de los CPCNP, adenocarcinomas en la mayoría de los casos (67). Los fármacos disponibles no han sido estudiados de forma específica en población anciana. Disponemos de análisis de subgrupos de edad, con el punto de corte en 65 años, lo cual actualmente es discutible. No existe evidencia de menor eficacia por criterio de edad, por lo que la recomendación debe ser idéntica a la población adulta con mutaciones activadoras ALK. Los datos de toxicidad también proceden de revisiones retrospectivas con punto de corte en 65 años (16 % en el análisis de los tres ensayos PROFILE: 1001, 1005, 1007 con crizotinib). El porcentaje de toxicidad grado 2-4 fue mayor en el grupo de más edad (15 frente al 7 %), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (67). Ceritinib y alectinib ofrecen datos en población anciana también de revisiones retrospectivas de los ensayos de indicación. Hasta el momento, los datos disponibles de ceritinib y alectinib en pacientes ancianos son insuficientes, de forma especial si consideramos que los reordenamientos de ALK son muy poco frecuentes y más propios de pacientes jóvenes. Por tanto, será complicado disponer de estudios específicos en este grupo de edad.

Los reordenamientos de los genes de ROS1 son menos frecuentes que los de EGFR con frecuencias en torno al 1-2 %. Otras mutaciones que actualmente empiezan a tratarse con terapias dirigidas son las mutaciones y amplificaciones de MET, mutaciones de BRAF (V600E), reordenamientos de RET y mutaciones de HER2 entre otros. De nuevo carecemos de datos específicos en población anciana.

Papel de la inmunoterapia en población anciana con cáncer de pulmón

La inmunoterapia ha irrumpido en el tratamiento estándar del cáncer de pulmón metastásico y ha modificado la historia natural de esta situación, incrementando el porcentaje de largos supervivientes.

En particular, el envejecimiento se asocia con una disminución en la función del sistema inmunitario, llamada inmunosenescencia, que puede explicar la susceptibilidad

de enfermedades asociada a la edad como infecciones y una respuesta deficiente a los tratamientos y de la vacunación. La inmunosenescencia induce alteraciones inmunidad innata y adaptativa; es en la inmunidad adaptativa donde se describe un declive más significativo, inmunidad donde se incluyen los linfocitos T y B (68). Estudios en animales y humanos han revelado una reducción de la actividad de las células T relacionada con la edad (particularmente con los linfocitos TCD4), incluyendo una reducida capacidad para proliferar y sobrevivir tras una estimulación el receptor de células T (TCR) y una reducida función efectora y de actividad citotóxica.

Otros cambios notables asociados a la edad y con relación a la inmunosenescencia descritos son la regulación positiva de receptores inhibitorios de superficie (como PD-1 y LAG-3), una disminución de moléculas coestimuladoras, altas concentraciones de citocinas inflamatorias, alta prevalencia de anticuerpos, capacidad reducida de respuesta antígenos exógenos de linfocitos B y disminución del número o deterioro de la función de células presentadoras de antígenos (CPA) como las células dendríticas y los macrófagos.

Parece estimable pues que este fenómeno de inmunosenescencia pueda estar afectando a la eficacia y/o seguridad de estos tratamientos.

Hasta la fecha, no hay ensayos aleatorizados fase III sobre la eficacia de terapias anti-PD1/PD-L1 en pacientes de pulmón ancianos con cáncer de pulmón de célula no pequeña avanzado.

Los datos más sólidos que encontramos respecto a esta población son los datos publicados de los estudios CheckMate-017 (nivolumab frente a docetaxel en segunda línea para pacientes con carcinoma escamoso de pulmón avanzado) y CheckMate-057 (nivolumab frente a docetaxel en segunda línea para pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado). No existe diferencia en beneficio por grupo de edad salvo en el subgrupo ≥ 75 años no mostró diferencias estadísticamente significativas, efecto atribuible posiblemente al pequeño tamaño muestral (29 y 43 paciente en ambos estudios).

El estudio CheckMate-171 (69) es un estudio fase II de brazo único de tratamiento con nivolumab en pacientes diagnosticados de cáncer escamoso de pulmón diseminado, ECOG 2 y/o edad ≥ 70 años tras uno o más tratamientos sistémicos con platino. En este estudio, el 100 % de los pacientes cumplía el criterio de edad. Los resultados muestran que la tolerabilidad y la eficacia del nivolumab en pacientes ancianos son comparables con las observadas en la población general (14 % de toxicidad G3-4 y medias de supervivencia global de 11,2 meses).

Más recientemente la eficacia y seguridad del nivolumab en pacientes con edad ≥ 75 años (68 pacientes evaluables por respuesta) con diagnóstico de CPCNP avanzado no escamoso ha sido evaluada por el programa de uso expandido en Italia. Estos datos nos han revelado una tasa de control de enfermedad del 42,9 %, con

un ILP y una SG de 3,2 y 7,6 meses, respectivamente. Los resultados de seguridad fueron consistentes con lo escrito anteriormente (el porcentaje de interrupción del tratamiento debido a eventos adversos fue del 11,4 %).

Con relación a pacientes ancianos tratados con pembrolizumab (otro anticuerpo humanizado IgG4 anti-PD-1), existen datos de análisis de subgrupos por edad, > 65 y < 65 años; no obstante, estos análisis no están potenciados estadísticamente para esto, aunque sí demuestran un beneficio similar a favor de recibir tratamiento con pembrolizumab para ambos subgrupos.

En un estudio pivotal aleatorizado fase II/III (KEYNOTE-010), 1034 pacientes con una expresión de al menos un 1 % de PD-L1 fueron reclutados para establecer el rol de pembrolizumab (en dos diferentes dosis de 2 y 10 mg/kg) como segunda línea frente a docetaxel (45). En este estudio, el pembrolizumab demostró un aumento de SG independiente de la dosis administrada (HR: 0,71, $p = 0,0008$ con 2 mg/kg; HR: 0,61, $p < 0,0001$ con 10 mg/kg). En el análisis de SG predefinido por subgrupos de edad, este estudio mostró una reducción significativa del riesgo de muerte del 24 % en pacientes > 65 años (HR: 0,76; IC 95 %: 0,57-1,02) (70).

Los resultados se reproducen nuevamente en la fase III (KEYNOTE-024), que compara pembrolizumab como primera línea de tratamiento en pacientes con una expresión PD-L1 igual o superior al 50 %, con quimioterapia basada en platino (71).

El beneficio del pembrolizumab con respecto a la SLP fue evidente en todos los subgrupos examinados, incluida la edad de los pacientes (en 141 pacientes con edades < 65 años: HR 0,61; en 164 pacientes con edades ≥ 65 años: HR 0,45).

Finalmente, otros anticuerpos como el atezolizumab en segunda línea en comparación con docetaxel también han demostrado tener beneficio en SG en pacientes ancianos; la mediana de la SG fue de 14,1 y 9,2 meses para 397 pacientes ≥ 65 años, respectivamente (HR 0,66) (72).

La muestra de población anciana incluida en los ensayos clínicos sigue siendo poco representativa para poder aplicarla a la práctica clínica. Todos estos resultados deben tomarse con cautela a la hora de confirmar el impacto de la inmunoterapia en esta población. No obstante, demostrada la tendencia al beneficio en los diferentes ensayos y dado el aumento de población anciana tratable, tendremos que esperar los resultados de más estudios y no dejar de utilizar la inmunoterapia en estos pacientes si sus condiciones lo permiten.

Papel de los cuidados paliativos en cáncer de pulmón avanzado en el anciano

En un ensayo prospectivo se estableció la eficacia de la incorporación precoz del cuidado paliativo en el

paciente con cáncer de pulmón avanzado, mejorando la calidad de vida medida mediante la escala FACT-L (Functional Assessment of Cancer Therapy-Lung). En este ensayo, no solo mejoraron los parámetros de calidad de vida sino también la supervivencia global, de forma estadísticamente significativa (11,8 meses versus 8,9 meses, $p = 0,02$). En un subanálisis por género y edad de este ensayo, se detectaron diferencias en cuanto al impacto en calidad de vida y supervivencia. Específicamente, los varones jóvenes se beneficiaron más en términos de calidad de vida y estado de ánimo que las mujeres y los ancianos. Deberá valorarse de forma prospectiva el beneficio y los objetivos de la intervención precoz en la población anciana (73).

CONCLUSIONES

Las recomendaciones de manejo de la población anciana con cáncer de pulmón generalmente son similares a las recomendaciones de las guías clínicas de cáncer de pulmón del adulto. Sin embargo, esta población presenta un incremento de riesgo de toxicidad, tanto con cirugía, radioterapia y quimioterapia, lo que aporta un estrecho margen de beneficio terapéutico si no se evalúan bien los riesgos y los beneficios. La valoración geriátrica en esta población ha demostrado estimar expectativa de vida, modificar las decisiones terapéuticas y ajustar la opción de tratamiento para evitar la toxicidad.

Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Regina Gironés Sarrió
Hospital Universitari i Politècnic La Fe
Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia
e-mail: reginagiro@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Rao A, Sharma N, Gajra A. Management of Lung Cancer in the Elderly. *Cancer Treat Res* 2016;170:251-84. DOI: 10.1007/978-3-319-40389-2_12
2. United Nations: World Population Aging Report 2019. Available from: <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
4. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlbeln H, et al. Cigarette smoking and lung cancer-relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012;131(5):1210-9.

5. Gironés Sarrió R, Torregrosa MD, López P, Gómez-Codina J, Rosell R. Smoking habits in elderly lung cancer patients: still no changes in epidemiology? A single-center experience. *Clin Transl Oncol* 2010;12(10):686-91.
6. Abdel-Rahman O. Changing epidemiology of elderly small cell lung cancer patients over the last 40 years; a SEER database analysis. *Clin Respir J* 2018;12(3):1093-9.
7. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(3-4):183-92.
8. Sacher AG, Dahlberg SE, Heng J, Mach S, Jänne PA, Oxnard GR. Association between younger age and targetable genomic alterations and prognosis in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2016;2(3):313-20.
9. Gironés R, Torregrosa D, Maestu I, Gómez-Codina J, Tenias JM, Rosell Costa R. Comprehensive geriatric assessment (CGA) of elderly lung cancer patients: a single-center experience. *J Geriatr Oncol* 2012;3(2):98-103.
10. Janssen-Heijnen ML, Smulders S, Lemmens VE, Smeenk FW, van Geffen HJ, Coebergh JW. Effect of comorbidity on the treatment and prognosis of elderly patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* 2004;59(7):602-7.
11. Vardy J, Dadasovich R, Beale P, Boyer M, Clarke SJ. Eligibility of patients with advanced non-small cell lung cancer for phase III chemotherapy trials. *BMC Cancer* 2009;9:130.
12. Aapro M, Kohne CH, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist* 2005;10:198-204.
13. Balducci L. Extermann management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
14. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(9):1618-26.
15. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002;20(2):494-502.
16. Li D, Sun C-L, Kim H, Chung V, Koczywas M, Fakih M, et al. Geriatric assessment-driven intervention (GAIN) on chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2020;38:(Suppl 15):120210.
17. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantadosi F, Barbera S, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005;23(28):6865-72.
18. Maestu I, Muñoz J, Gómez-Aldaraví L, Esquerdo G, Yubero A, Torregrosa MD, et al. Assessment of functional status, symptoms and comorbidity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gemcitabine and vinorelbine. *Clin Trans Oncol* 2007;9(2):99-105.
19. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Lung cancer chemotherapy decisions in older patients: the role of patient preference and interactions with physicians. *Clin Transl Oncol* 2012;14(3):183-9.
20. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995;85:107-13.
21. PACE (Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly). Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):156-63.
22. Saji H, Ueno T, Nakamura H, Okumura N, Tsuchida M, Sonobe M, et al. A proposal for a comprehensive risk scoring system for predicting postoperative complications in octogenarian patients with medically operable lung cancer: JACS1303. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;0:1-7.

23. Kulason K, Nouchi R, Hoshikawa Y, Noda M, Okada Y, Kawashima R. Indication of cognitive change and associated risk factor after thoracic surgery in the elderly: a pilot study *frontiers in aging*. *Neuroscience* 2017;9:1-10.
24. Antonio M, Saldaña J, Linares J, Ruffinelli JC, Palmero R, Navarro A, et al. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2018;118(5):639-47.
25. Schulkes KJ, Hamaker ME, van den Bos F, van Elden LJ. Relevance of a geriatric assessment for elderly patients with lung cancer—a systematic review. *Clin Lung Cancer* 2016;17(5):341-9.e3.
26. Corre R, Greillier L, Le Caër H, Audigier-Valette C, Baize N, Bérard H, et al. Use of a comprehensive geriatric assessment for the management of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the phase III randomized ESOGIA-GFPC-GECP 08-02 study. *J Clin Oncol* 2016;34:1476-83.
27. Guerra M, Neves P, Miranda J. Surgical treatment of non-small cell lung cancer in octogenarians. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013;16(5):673-80.
28. Rivera C, Dahan M, Bernard A, Falcoz PE, Thomas P. Surgical treatment of lung cancer in the octogenarians: results of a nationwide audit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:981-6.
29. Wang S, Wong ML, Hamilton N, Davoren JB, Jahan TM, Walter LC. Impact of age and comorbidity on nonsmall-cell lung cancer treatment in older veterans. *J Clin Oncol* 2012;30:1447-55.
30. Gray SW, Landrum MB, Lamont EB, McNeil BJ, Jaklitsch MT, Keaying NL. Improved outcomes associated with higher surgery rates for older patients with early stage nonsmall cell lung cancer. *Cancer* 2012;118:1404-11.
31. McKenna RJ Jr, Houck W, Fuller CB. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases. *Ann Thorac Surg* 2006;81:421-5.
32. Zuin A, Marulli G, Breda C, Bulf R, Schiavon M, Rebusso A, et al. Pneumonectomy for lung cancer over the age of 75 years: is it worthwhile? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:931-5.
33. Okasaka T, Usami N, Taniguchi T, Kawaguchi K, Okagawa T, Suzuki H, et al. Can non-performance of radical systematic mediastinal lymphadenectomy be justified in elderly lung cancer patients? An evaluation using propensity-based survival analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;38:27-33.
34. Shapiro M, Mhango G, Kates M, Weiser TS, Chin C, Swanson SJ, et al. Extent of lymph node resection does not increase perioperative morbidity and mortality after surgery for stage I lung cancer in the elderly. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:516-22.
35. Nakanishi R, Yamashita T, Oka S. Video-assisted thoracic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer in patients with a Charlson comorbidity index score of two or more. *J Thorac Oncol* 2010;5:56-61.
36. Lindberg K, Nyman J, Riesenfeld Källskog V, Hoyer M, Lund JÅ, Lax I, et al. Long-term results of a prospective phase II trial of medically inoperable stage I NSCLC treated with SBRT—the Nordic experience. *Acta Oncol* 2015;54:1096-104.
37. Versteegen NE, Lagerwaard FJ, Hashemi SM, Dahele M, Slotman BJ, Senan S. Patterns of disease recurrence after SABR for early stage non-small-cell lung cancer: optimizing follow-up schedules for salvage therapy. *J Thorac Oncol* 2015;10:1195-200.
38. Mauguen A, Le Pe´choux C, Saunders MI, Schild SE, Turrisi AT, Baumann M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30:2788-97.
39. Cheung P, Faria S, Ahmed S, Chabot P, Greenland J, Kurien E, et al. Phase II study of accelerated hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for stage T1-3 N0 M0 non-small cell lung cancer. *NCIC CTG BR.25*. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(8).
40. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008;26:3552-9.
41. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, Darling GE, Li G, Kong W, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012;30:1813-21.
42. Park S, Kim IR, Baek KK, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1630-9.
43. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl_4):iv1-21.
44. Tabchi S, Kassouf E, Rassy EE, Kourie HR, Martin J, Campeau M, et al. Management of stage III non-small cell lung cancer. *Cancer* 2012;118(18):4478-85.
45. Huisman MG, Kok M, de Bock GH, van Leeuwen BL. Delivering tailored surgery to older patients: Preoperative geriatric assessment domains and screening tools—a systematic review of systematic reviews. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(1):1-14.
46. Park S, Kim IR, Baek KK, Lee SJ, Chang WJ, Maeng CH, et al. Prospective analysis of quality of life in elderly patients treated with adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24:1630-9.
47. Wisnivesky JP, Halm EA, Bonomi M, Smith C, Mhango G, Bagiella E. Postoperative radiotherapy for elderly patients with stage III lung cancer. *Cancer* 2012;118:4478-85.
48. Van Meerbeeck JP, Kramer GW, Van Schil PE, Legrand C, Smit EF, Schramel F, et al. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:442-50.
49. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomized controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOGO301). *Lancet Oncol* 2012;13:671-8.
50. Schild SE, Stella PJ, Geyer SM, Bonner JA, McGinnis WL, Mailliard JA, et al. The outcome of combined-modality therapy for stage III non-small-cell lung cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2003;21:3201-6.
51. The ELVIS Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:66-72.
52. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1079-88.
53. Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, Adamo V, Santini D, Vincenzi B, et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a literature-based meta-analysis. *Cancer* 2009;115:1924-31.
54. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA* 2012;307:1593-601.
55. Socinsky MA, Langer CJ, Okamoto I, Hon JK, Hirsh V, Dakhil SR, et al. Safety and efficacy of weekly nab[®]-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013;24(2):314-21.
56. Gridelli C, Chen T, Ko A, Ong TJ, O'Brien M, Socinski M, et al. P1.48: nab-paclitaxel+carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: outcomes in elderly patients with squamous histology: track: advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2016;11(10S):S213.
57. Gridelli C, Rossi A, Di Maio M, Leo S, Filipazzi V, Favaretto AG, et al. Rationale and design of MILES-3 and MILES-4 studies: two randomized phase 3 trials comparing single-agent

- chemotherapy versus cisplatin-based doublets in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014;15(2):166-70.
58. Langer CJ, Socinski MA, Patel JD, Sandler AB, Schiller JH, Leon L, et al. Isolating the role of bevacizumab in elderly patients with previously untreated nonsquamous non-small cell lung cancer: secondary analyses of the ECOG 4599 and point-break trials. *Am J Clin Oncol* 2016;39(5):441-7.
 59. Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013;4:282-90.
 60. Wu CH, Fan WC, Chen YM, Chou KT, Shih JF, Tsai CM, et al. Second-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients. *J Thorac Oncol* 2010;5:376-9.
 61. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013;143(5 Suppl):400-19.
 62. Fruh M, De Ruysscher D, Popat S, Crino L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(Suppl 6):99-105.
 63. Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer. Version 2. 2021. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
 64. Awad MM, Oxnard GR, Jackman DM, Savukoski DO, Hall D, Shivdasani P, et al. MET Exon 4 mutations in non-small-cell lung cancer are associated with advanced age in stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J Clin Oncol* 2016;34(7):721-30.
 65. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A, Kobayashi K, Harada M, Okinaga S, et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012;7:1417-22.
 66. Roviello G, Zanotti L, Cappelletti MR, Gobbi A, Dester M, Paganini G, et al. Are EGFR tyrosine kinase inhibitors effective in elderly patients with EGFR-mutated non-small cell lung cancer? *Clin Exp Med* 2018;18(1):15-20.
 67. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
 68. Funakoshi T, Muss H, Moschos S. Comparison of efficacy of immune checkpoint inhibitors (ICIs) between younger and older patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Immunol Res* 2016;4(Suppl. 1):A159.
 69. Popat S, Ardizzoni A, Ciuleanu T, Cobo Dols M, Laktionov K, Szilasi M, et al. 1303PD Nivolumab in previously treated patients with metastatic squamous NSCLC: results of a European single-arm, phase 2 trial (CheckMate 171) including patients aged \geq 70 years and with poor performance status. *Annals of Oncology* 2017;28(Suppl. 5):v460-96.
 70. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
 71. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
 72. Barlesi F, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, Gadgeel S, Hida T, et al. Primary analysis from OAK, a randomized phase III study comparing atezolizumab with docetaxel in 2L/3L NSCLC. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl. 9):ix139-56.
 73. Temel JS, Greer JA, El-Jawahri A, Pirl WF, Park ER, Jackson VA, et al. Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(8):834-41. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.5046

Cáncer de próstata en el anciano

AMPARO IRAOLA LLISO, MIGUEL ÁNGEL CLIMENT DURÁN

Servicio de Oncología Médica. Instituto Valenciano de Oncología. Valencia

RESUMEN

El cáncer de próstata es la cuarta causa más frecuente de cáncer en todo el mundo, con un 60 % de los pacientes diagnosticados con una edad igual o superior a los 65 años, con mayor probabilidad de desarrollar enfermedad metastásica con la edad y con una edad media de fallecimiento por este tumor en torno a los 80 años.

A la hora de valorar al paciente anciano con cáncer de próstata hemos de tener en cuenta la existencia de comorbilidades y la existencia de “síndromes geriátricos”. La población anciana es un grupo de población para el que existen pocos datos reales de la eficacia y toxicidad de los tratamientos oncológicos. Definir y evaluar la fragilidad en los pacientes ancianos nos ayudará a seleccionar a los pacientes frágiles, que serán aquellos subsidiarios de tratamientos con menores ratios de toxicidad o directamente tratamientos paliativos con un objetivo terapéutico más centrado en la calidad de vida y no tanto en el aumento de supervivencia. Para ello se recomienda realizar un *screening* poblacional con el G8 y después, en aquellos casos en que haya resultado patológico (pacientes con una puntuación ≤ 14), realizar una valoración geriátrica integral. Uno de los aspectos más interesantes de la realización de una valoración geriátrica integral en el paciente anciano con cáncer será identificar aquellos aspectos que se pueden mejorar con una intervención geriátrica adecuada.

En pacientes con cáncer de próstata localizado es común utilizar un criterio de decisión terapéutica para administrar un tratamiento definitivo basado en la esperanza de vida más allá de los 10 años. Existen diferentes índices que tienen en cuenta la comorbilidad y diferentes modelos pronósticos multivariantes que nos pueden ayudar a calcular la esperanza de vida con mucha más precisión. La decisión de tratamiento del cáncer de próstata, además, deberá tener en cuenta el riesgo de morir por el tumor, el riesgo de morir por otras patologías (esperanza de vida), lo riesgos del tratamiento y las preferencias del paciente.

ABSTRACT

Prostate cancer is the fourth most common cause of cancer worldwide with 60 % of patients diagnosed with an age ≥ 65 years, with a greater probability of developing metastatic disease with age and with a mean age death from this tumor around 80 years.

When evaluating the elderly patient with prostate cancer, we must take into account the existence of comorbidities and the existence of “geriatric syndromes”. The elderly population is a population group for which there is little real data on the efficacy and toxicity of cancer treatments. Defining and evaluating frailty in elderly patients will help us to select frail patients who will be subsidiary to treatments with lower toxicity ratios or directly palliative treatments with a therapeutic objective more focused on quality of life and not so much on the increase of survival. For this, it is recommended to carry out a population screening with the G8 and after that, in cases in which it has been pathological (patients with a score ≤ 14), carry out a geriatric assessment.

One of the most interesting aspects of performing a geriatric assessment in elderly cancer patients will be to identify those aspects that can be improved with an adequate geriatric intervention.

In patients with localized prostate cancer, it is common to use therapeutic decision criteria to administer definitive treatment based on life expectancy beyond ten years. There are different indices that take comorbidity into account and different multivariate prognostic models that can help us calculate life expectancy with much more precision. The prostate cancer treatment decision must also take into account the risk of dying from the tumour, the risk of dying from other pathologies (life expectancy), the risks of treatment and the patient's preferences.

Faced with a localised disease situation, the curative therapeutic options in the elderly patient will be the same as in the young patient: radiotherapy and radical prostatectomy. In addition, in the case of the elderly patient, we

Ante una situación enfermedad localizada, las opciones terapéuticas curativas en el paciente anciano serán las mismas que en el paciente joven: radioterapia y prostatectomía radical. Además, en el caso del paciente anciano, tendremos otras opciones también válidas como son la vigilancia activa y el *watch & wait*.

El uso de terapia de deprivación androgénica en combinación con radioterapia externa se ha convertido en el estándar de tratamiento para los hombres con riesgo alto e intermedio (según la escala de estratificación de D'Amico). Sin embargo, el papel de la terapia de deprivación androgénica en combinación con la radioterapia en hombres mayores debe considerarse cuidadosamente debido a la mayor tasa de eventos adversos en esta población.

En pacientes ancianos con enfermedad diseminada, las estrategias terapéuticas incluirán maniobras hormonales mientras el tumor sea sensible a la castración, quimioterapia, inmunoterapia o tratamiento mediante radiofármacos. Esto incluye el uso de fármacos tales como apalutamida, enzalutamida o darolutamida, docetaxel, cabazitaxel, abiraterona, enzalutamida, apalutamida, radio-223 y sipuleucel-T.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de próstata. Paciente anciano. Valoración geriátrica. Cáncer de próstata metastásico.

will have other valid options such as active surveillance and watch & wait.

The use of androgen deprivation therapy in combination with external radiotherapy has become the standard of treatment for men with high and intermediate risk (according to the D'Amico stratification scale). However, the role of androgen deprivation therapy in combination with radiotherapy in older men must be carefully considered due to the higher rate of adverse events in this population.

In elderly patients with disseminated disease, therapeutic strategies will include hormonal maneuvers as long as the tumor is sensitive to castration, chemotherapy, immunotherapy, or radiopharmaceutical treatment. This includes the use of drugs such as apalutamide, enzalutamide or darolutamide, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide, radium-223 and sipuleucel-T.

KEYWORDS: Prostate cancer. Elderly patient. Geriatric assessment. Metastatic prostate cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer sigue siendo una de las principales causas de morbimortalidad del mundo (1,2), con estimaciones que indican que el número de casos nuevos aumentará en las dos próximas décadas hasta alcanzar los 29,5 millones al año en 2040.

El cáncer de próstata es la cuarta causa más frecuente de cáncer en todo el mundo (3), con un 60 % de los pacientes diagnosticados con una edad igual o superior a los 65 años, incidencia que aumentará hasta un 70 % en el año 2040. Aunque la edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 66 años, la edad de los varones que desarrollan enfermedad metastásica es mayor y la edad media a la que fallecen por este tumor está en torno a los 80 años (4).

El número total de pacientes con cáncer de próstata con una edad igual o superior a 70 años se incrementará en las próximas décadas (entre unos 585.000 casos en 2018 a unos 778.000 en 2030).

Paralelamente, se estima que la mortalidad por cáncer de próstata en pacientes de 70 años en adelante se duplicará mientras la mortalidad global por cáncer se estima que permanecerá estable.

PECULIARIDADES DEL ANCIANO CON CÁNCER

A la hora de valorar al paciente anciano con cáncer de próstata hemos de tener en cuenta una serie de peculiaridades que hacen de estos unos pacientes especiales.

Estas peculiaridades son la existencia de comorbilidades, la existencia de los llamados “síndromes geriátricos” (que, entre otras cosas, hacen que coexistan en el mismo paciente fragilidad, riesgo aumentado de caídas, deterioro cognitivo, osteoporosis, depresión, úlceras por presión, dificultad para la deambulacion y sarcopenia, entre otros), la limitación de la funcionalidad, la malnutrición, la depresión, la polifarmacia, los rasgos depresivos o diferentes problemas sociales que inciden en su cuidado.

A este listado de peculiaridades se añade el hecho de que la población anciana es un grupo de población para el que existen pocos datos reales de la eficacia y toxicidad de estos tratamientos, ya que los pacientes que se seleccionan para los ensayos clínicos están hiperseleccionados con unas condiciones de salud excelentes y sin comorbilidades, con lo que no son representativos de lo que ocurre en la población geriátrica real (5).

Si hubiera que elegir entre todas las limitaciones que interesa evaluar en el paciente anciano hay una que destaca por encima de todas: la fragilidad. Entre los criterios propuestos para la definición de fragilidad se incluyen estos tres: *dependencia en una o más actividades básicas de la vida diaria (ABVD)*, existencia de *3 o más comorbilidades* y existencia de *1 o más síndromes geriátricos*. A raíz de esta definición, Balducci y cols. aconsejan la realización de *screening* o valoración geriátrica a los mayores de 85 años, debido al aumento de la dependencia funcional y de la existencia de síndromes geriátricos a esa edad (6). Definir y evaluar la fragilidad en los pacientes ancianos con cáncer que atendemos es

relevante, en cuanto a que los pacientes frágiles serán subsidiarios de tratamientos activos con menores ratios de toxicidad (por ejemplo, esquemas de quimioterapia semanales) o directamente tratamientos paliativos con un objetivo terapéutico más centrado en la calidad de vida y no tanto en el aumento de supervivencia.

EVALUACIÓN DEL ESTADO FUNCIONAL ANTES DEL TRATAMIENTO

Así pues, a la hora de evaluar a todo paciente anciano con cáncer y antes de iniciar un tratamiento oncológico, es preceptivo realizarse tres preguntas clave:

1. Si el paciente va a tolerar el tratamiento.
2. Si el paciente va a morir de cáncer o con cáncer.
3. Si el paciente va a vivir lo suficiente como para padecer las consecuencias del cáncer.

Para poder contestar a estas tres preguntas, cada vez está más extendido el uso de realizar una valoración geriátrica integral (VGI) previa a decidir si el paciente es apto para el tratamiento y, en caso afirmativo, para evaluar qué tipo de tratamiento es apto para el paciente. Dicho en otras palabras, la VGI nos orientará en la estimación de la esperanza de vida, el conocimiento de la reserva funcional y la tolerancia a la quimioterapia, la identificación de comorbilidades reversibles que pudieran interferir en el tratamiento del cáncer, el manejo del estado nutricional y la polifarmacia, y la elaboración de un lenguaje común para conocer los resultados en salud del manejo terapéutico.

Dentro de la evaluación geriátrica que propone la Sociedad Internacional de Oncogeriatría (SIOG) tenemos inicialmente un *screening*, que consiste en una breve evaluación cuyo objetivo será ayudarnos a identificar aquellos pacientes que más se puedan beneficiar de una VGI antes de tomar una decisión terapéutica respecto al tratamiento de su tumor. Entre los diferentes métodos de *screening*, el G8 se ha constituido como el más robusto, puesto que se desarrolló específicamente para evaluar a pacientes ancianos con cáncer. En él se evalúan aspectos como la alimentación, el índice de masa corporal, la movilidad, la existencia de déficits neuropsicológicos, la polifarmacia, el autocuidado, el estado de salud autopercebido y la edad. La máxima puntuación es 17 y se considera anormal una puntuación igual o menor a 14 (7).

El cuestionario G8 es también el que se recomienda específicamente en las guías de la European Association of Urology (EAU) (8).

Adicionalmente, desde 2017, las guías de la SIOG recomiendan realizar además del G8 un *screening* de la función cognitiva mediante el cuestionario Mini-COG™ (9), que consiste en la repetición de tres palabras y el dibujo de un reloj, y que se puede completar en cinco minutos. El punto de corte es 3 sobre 5 e indica la necesidad de remitir al paciente para la realización de una evaluación completa que descarte una potencial demencia.

Estas intervenciones deberán ser llevadas a cabo por equipos multidisciplinares constituidos por médicos, enfermeras, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, terapeutas ocupacionales, fisioterapeutas y farmacéuticos.

En resumen, el objetivo final de la VGI en oncología será clasificar al paciente en tres grupos (6) (Tabla I).

Las guías de la Task Force proponen integrar la VGI en la práctica clínica diaria para la atención de pacientes ancianos que reciben quimioterapia (10).

Las directrices basadas en consenso del año 2019 de EAU/ESTRO/SIOG recomiendan el uso de la herramienta ePrognosis en el contexto del cáncer de próstata localizado para estimar la esperanza de vida independiente del cáncer, especialmente en el escenario del tratamiento curativo o adyuvancia, y ayudar en la toma de decisiones (11).

PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA EN CÁNCER DE PRÓSTATA

En pacientes con cáncer de próstata localizado es común utilizar un criterio de decisión terapéutica para administrar un tratamiento definitivo basado en la esperanza de vida más allá de los 10 años. Esto se hace con vistas a evitar tratamientos innecesarios y a disminuir los efectos adversos. No obstante, se ha visto en numerosos estudios que los oncólogos no calculamos la esperanza de vida con adecuada precisión antes de iniciar un tratamiento con intención curativa y a menudo la sobrestimamos (12-14).

Existen diferentes índices que tienen en cuenta la comorbilidad y diferentes modelos pronósticos multi-

TABLA I

<i>Ancianos fit</i>	<i>Ancianos vulnerables</i>	<i>Ancianos frágiles</i>
Ausencia de déficits en las dimensiones evaluadas	Pacientes en situación intermedia	Pacientes dependientes para ABVD y/o con comorbilidad severa
Mismo tratamiento que un paciente joven	Tratamiento adaptado ¿Pre-habilitación?	Tratamiento sintomático-paliativo

variante que nos pueden ayudar a calcular la esperanza de vida con mucha más precisión como por ejemplo el índice de Charlson (15).

Otros ejemplos son los normogramas (como los publicados por Cowen o Waltz, que tiene una mayor precisión), herramientas basadas en índices de comorbilidad, modelos pronósticos y tablas de esperanza de vida que han sido diseñados para calcular la esperanza de vida de pacientes recientemente diagnosticados de cáncer de próstata. Estos normogramas pueden ayudar en la toma de decisiones identificando a esos pacientes con un pobre pronóstico vital para afrontar un tratamiento definitivo de su tumor (16,17).

En definitiva, se trata de seleccionar a aquellos pacientes ancianos con un nuevo diagnóstico de neoplasia de próstata en función de su expectativa de vida y del riesgo individual de fallecimiento por el propio tumor. El manejo de los pacientes ancianos priorizará preservar o mejorar su calidad de vida sobre el aumento de la supervivencia. No obstante, a los pacientes ancianos con tumores pobremente diferenciados pero con una expectativa de vida larga, se les ofrecerá las mismas opciones de tratamiento curativo, como la prostatectomía o la radioterapia radical. Y a los pacientes con una esperanza de vida inferior a 10 años se les ofrecerá vigilancia activa si se consideran de bajo riesgo o terapia de deprivación androgénica (TDA) si son de alto riesgo, punto que abordaremos con mayor detalle más adelante del presente capítulo (18).

DEFINICIÓN DE POBLACIÓN ANCIANA Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO (19)

Como en otras esferas de la oncogeriatría, una de las limitaciones más importantes a la hora de evaluar los resultados del tratamiento de pacientes ancianos con cáncer de próstata es la laguna existente en torno a la definición de paciente anciano. Muchos estudios consideran a los pacientes ancianos como aquellos mayores de 65 años, mientras que en otros se define la población anciana como aquella mayor de 70 o incluso de 75 años. La mayor parte de los geriatras aceptan como anciana a aquella persona mayor de 70 años.

Otro factor importante a tener en cuenta en el tratamiento de pacientes ancianos con cáncer de próstata es, de forma similar al paciente joven, la estratificación del riesgo. La propuesta ofrecida por D'Amico (20) estadia a los pacientes en tres grupos (riesgo alto, moderado y bajo) en función de su nivel de PSA, del grado del tumor (definido por el Gleason) y del estadio clínico tumoral. Así pues, considera pacientes de bajo riesgo aquellos con un PSA ≤ 10 ng/ml, un estadio tumoral \leq cT2a, y un Gleason ≤ 6 . Los pacientes de riesgo intermedio serán aquellos con un PSA entre 10-20 ng/ml, un estadio tumoral cT2b, y un Gleason

de 7. Finalmente, los pacientes de alto riesgo serán los que tengan un PSA > 20 ng/ml y/o un estadio tumoral \geq cT2c y/o un Gleason de 8-10.

La decisión de tratamiento en varones con cáncer de próstata localizado deberá considerar tanto la esperanza de vida del paciente, independientemente de su cáncer de próstata, como la propia historia natural de su tumor. Los datos sobre la historia natural del cáncer de próstata no tratado indican que, aunque hay más muertes en varones mayores de 70 años debido a otras patologías, un número significativo de los varones mayores de 70 años eventualmente morirá por su cáncer de próstata. Por tanto, la decisión de proceder o no con una terapia agresiva para la enfermedad localizada debe tener en cuenta no solo la edad del paciente, sino también la presencia o ausencia de comorbilidad significativa, así como la agresividad del cáncer de próstata, estimada por estratificación del riesgo.

Existen dos estudios que reflejan la relación entre la edad, la morbilidad y la historia natural del cáncer de próstata:

1. Un estudio de la base de datos Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Medicare analizó el riesgo de mortalidad específica por cáncer de próstata en 31.137 hombres ≥ 65 años diagnosticados con enfermedad T1 a T2 entre 1992 y 2009 (21). Todos los hombres fueron tratados inicialmente de forma conservadora, sin tratamiento definitivo (cirugía, radioterapia, crioterapia) ni TDA en los 6 meses posteriores al diagnóstico. Para los hombres de 65 a 74 años con un Gleason de 5 a 7, las tasas de mortalidad específicas por cáncer de próstata a 15 años fueron del 5,7 % y para los ≥ 75 años fueron del 10 %. Para aquellos con un Gleason 8 a 10, las tasas de mortalidad específicas por cáncer de próstata a 15 años fueron 22 % y 27 % (< 75 años y ≥ 75 años, respectivamente). Sin embargo, el 24 % y el 38 % de los hombres, de < 75 años y ≥ 75 años respectivamente, recibieron finalmente TDA.
2. Otro estudio de la base de datos SEER analizó los resultados en 3183 hombres que fueron incluidos en el Prostate Cancer Outcomes Study (SOP) (22). A estos hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado entre 1994 y 1995 se les siguió durante 14 años. Los resultados se evaluaron en función de la edad (≤ 55 , 56-65, 66-75 o ≥ 76 años), número de comorbilidades en el momento de la presentación (0, 1, 2 o ≥ 3), estratificación de riesgo (bajo, intermedio o alto) y tratamiento (radical [cirugía, radioterapia] *versus* no radical [TDA] o vigilancia activa). Las tasas de mortalidad acumulada por todas las causas distintas del cáncer de próstata fueron 24, 33, 46 y 57 % para los hombres con 0, 1, 2

o ≥ 3 comorbilidades, respectivamente. Por el contrario, las tasas de mortalidad por cáncer de próstata en este mismo momento fueron del 3, 7 y 18 % para los hombres con enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente. El riesgo de mortalidad por cáncer de próstata se analizó adicionalmente en función de si los pacientes fueron tratados inicialmente con tratamiento radical (cirugía, radioterapia [RT]) o bien de otra forma (vigilancia activa o TDA). Los hombres sin comorbilidades o con una sola comorbilidad tratados con TDA o conducta expectante tuvieron un aumento estadísticamente significativo del riesgo de mortalidad por cáncer de próstata en comparación con los tratados de forma agresiva (cocientes de riesgo [HR] 2,4 y 2,2, respectivamente). Los riesgos para aquellos con dos o tres comorbilidades manejadas de manera conservadora no fueron estadísticamente significativos (HR 1,6 y 1,5, respectivamente).

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA EN EL ANCIANO

Como hemos comentado previamente, la decisión de tratamiento del cáncer de próstata (tanto en estadios iniciales como en enfermedad avanzada) debería tener en cuenta, por una parte, el riesgo de morir por el tumor (que nos lo definirá la correcta estratificación del mismo) y, por otra, el riesgo de morir por otras patologías (esperanza de vida), los riesgos del tratamiento (relacionados con el estado funcional y las comorbilidades) y las preferencias del paciente.

ENFERMEDAD LOCALIZADA

Ante una situación de cáncer de próstata localizada, las opciones terapéuticas curativas en el paciente anciano serán las mismas que en el paciente joven: radioterapia y prostatectomía radical. Además, en el caso del paciente anciano, tendremos otras opciones también válidas como son la *vigilancia activa* y el *watch & wait*.

La *vigilancia activa* es una estrategia que consistirá en la monitorización del PSA, la realización de tactos rectales de repetición y la toma de biopsias periódicamente, dejando la opción de iniciar tratamiento potencialmente curativo a la progresión. Esta opción se considera válida puesto que los pacientes con enfermedad de bajo y muy bajo riesgo tienen menos probabilidades de obtener beneficios de la intervención inmediata que los pacientes con enfermedad de mayor riesgo. De manera que una actitud expectante de seguimiento estrecho

con una intervención definitiva diferida si hay evidencia de progresión, es una opción apropiada para muchos pacientes con enfermedad de bajo y muy bajo riesgo y para algunos hombres con enfermedad de riesgo intermedio favorable.

Por su parte, la estrategia del *watch & wait* consistirá en esperar hasta que la enfermedad se convierta en sintomática y entonces plantear tratamiento. La vigilancia activa debe distinguirse del *watch & wait* en cuanto a que algunos hombres no se beneficiarán del tratamiento definitivo de su cáncer de próstata localizado. En estos pacientes a los que se ofrece el *watch & wait*, se desestima desde el principio la terapia radical o definitiva. Se ofrecerá un tratamiento (el más frecuente será la TDA o alguna actitud quirúrgica paliativa) si la progresión de la enfermedad es muy sintomática. El *watch & wait* puede ser una alternativa aceptable para los hombres con una esperanza de vida corta basada en la edad y/o una comorbilidad importante.

Ocasionalmente, en el caso del paciente anciano, se ha planteado utilizar la TDA, pero no es aconsejable en pacientes de bajo riesgo (23) debido a los efectos secundarios asociados (síndrome metabólico, fracturas y enfermedades cognitivas, cardiovasculares y disfunción sexual) que suelen comprometer la vida del paciente más que la propia enfermedad. Por la misma razón, se desaconseja también en los pacientes con mal pronóstico.

Yang y cols. utilizaron la Base de Datos Nacional del Cáncer (NCDB en sus siglas en inglés) para evaluar las opciones terapéuticas que se habían utilizado en 400.000 pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto entre 2004 y 2010 (24). Los pacientes mayores y con más comorbilidades tenían menos probabilidades de recibir un tratamiento definitivo (> 40 % de los mayores de 80 años no recibieron ni cirugía ni RT). Se analizaron las causas de muerte y se vio que, independientemente de la edad o del cáncer de próstata, los pacientes mayores de 80 años tenían más probabilidades de morir en el siguiente año del diagnóstico, lo que se interpretó como que la omisión de tratamiento definitivo había sido una decisión adecuada a la esperanza de vida estimada.

Sin embargo, más de la mitad de los hombres con enfermedad de alto riesgo que no recibieron terapia definitiva continuaron recibiendo TDA en su lugar. Dado que se sabe que los beneficios de la TDA son mayores en enfermedad avanzada que en enfermedad localizada (25), esa TDA en el cáncer de próstata localizado se asocia con una disminución de la supervivencia global y con un aumento de los efectos secundarios, y puesto que existen otros tratamientos más seguros y efectivos (como por ejemplo la RT), los autores concluyeron que la terapia definitiva estaba infrautilizada mientras que se hacía un abuso de TDA en esta población.

TRATAMIENTO MÉDICO EN ENFERMEDAD LOCALIZADA RESISTENTE A CASTRACIÓN

Los pacientes previamente tratados con TDA y que presentaron un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, un valor de PSA > 2 ng/ml y sin evidencia de enfermedad metastásica ósea, visceral o ganglionar (permitiéndose ganglios linfáticos con eje corto < 2 cm por debajo de la bifurcación iliaca) fueron randomizados 2:1 en el ensayo clínico SPARTAN para recibir apalutamida, un nuevo inhibidor competitivo del receptor de andrógenos, o placebo. Después de la primera detección de metástasis a distancia, los pacientes fueron elegibles para recibir tratamiento con abiraterona más prednisona. La mediana de edad de estos pacientes fue de 74 años y el objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (SLM) (26).

La mediana de la SLM fue de 40,5 meses en el grupo de apalutamida frente a 16,2 meses con placebo ($p < 0,001$). Se observó beneficio en todos los subgrupos, incluidos los pacientes mayores de 75 años. La supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo hasta la progresión sintomática y el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia también fueron más prolongados con apalutamida. Los datos de supervivencia global (SG) aún no son definitivos. La segunda SLP (con tratamiento de segunda línea después de apalutamida/placebo) fue significativamente mayor en el grupo de apalutamida frente a placebo. Se produjeron acontecimientos adversos (AA) de grado 3 o 4 en el 45,1 % de los pacientes tratados con apalutamida y en el 34,2 % de los tratados con placebo. Los AA más frecuentes relacionados con apalutamida fueron astenia (30,4 %) y erupción cutánea (23,8 %). Otros AA fueron caídas, fracturas e hipotiroidismo.

En el ensayo clínico fase III PROSPER, los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico fueron randomizados a recibir enzalutamida vs. placebo. La mediana de edad fue, de nuevo, 74 años y la SLM fue de 36,6 meses en el grupo de enzalutamida, frente a 14,7 en el grupo del placebo ($p < 0,001$). Este beneficio se observó en todos los subgrupos de pacientes de edad avanzada (27). Se produjeron efectos adversos de grado 3-4 en el 31 % de los pacientes tratados con enzalutamida y en el 23 % de los tratados con placebo. Los más frecuentes con enzalutamida fueron hipertensión (12 %), eventos cardíacos (5 %) y trastornos mentales (5 %). La astenia se presentó en el 33 % de los pacientes, aunque en un grado 3-4 solo en el 3 %. El 11 % de los pacientes sufrió una caída. La enzalutamida redujo significativamente el riesgo de deterioro clínicamente significativo de la calidad de vida en varias evaluaciones funcionales; aunque en pacientes con edad avanzada tratados con enzalutamida sí se objetivó un aumento del número de caídas, según los datos del ensayo clínico PREVAIL (28).

Por último, hay un tercer fármaco, la darolutamida, que ha mostrado beneficio en ensayo clínico fase III para pacientes con cáncer de próstata con enfermedad localizada resistente a la castración (29). La darolutamida es un nuevo antagonista de los receptores de andrógenos que apenas atraviesa la barrera sanguínea y que tiene un bajo potencial de interacción farmacológica. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a darolutamida o placebo. La mediana de edad fue nuevamente de 74 años. La mediana de SLM fue de 40,4 meses en el grupo de darolutamida frente a 18,4 meses con placebo ($p < 0,001$). La darolutamida no se asoció con una mayor incidencia de caídas, fracturas, trastornos cognitivos o hipertensión que el placebo, dato de especial interés en pacientes mayores. La calidad de vida no se vio afectada negativamente por la darolutamida.

TERAPIA LOCAL DEFINITIVA

Prostatectomía radical

La prostatectomía radical (PR) puede ser una opción adecuada para hombres con cáncer de próstata de riesgo bajo, intermedio o alto. Su eficacia en hombres mayores con cáncer de próstata localizado es difícil de evaluar, porque aunque un ensayo aleatorizado encontró que la prostatectomía radical mejoró la supervivencia específica de la enfermedad en comparación con la conducta expectante, el estudio excluyó a los hombres mayores de 75 años (30). En el análisis publicado por Bill-Axelsson y cols. la prostatectomía radical mejoró significativamente la supervivencia específica del cáncer y redujo el riesgo de metástasis a distancia, tanto en menores como en mayores de 65 años. Sin embargo, para aquellos pacientes mayores de 65 años al diagnóstico, las diferencias entre los grupos se demostraron menores para todos los aspectos evaluados.

Los estudios observacionales apoyan el papel de la prostatectomía radical en pacientes seleccionados. Por ejemplo, en un estudio de 4500 hombres sometidos a cirugía (el 17 % de los cuales eran mayores de 70 años), se observó enfermedad de mayor grado y estadio superior en los ≥ 70 años en comparación con las cohortes más jóvenes (31). Aunque la supervivencia específica de la enfermedad no ajustada fue peor en los ≥ 70 años, la edad no fue un predictor significativo de supervivencia en el análisis multivariado que incorporó el estadio y el grado. Esto es similar a otras series que encontraron peores características patológicas en la prostatectomía radical en pacientes mayores (32,33) pero con una supervivencia específica de la enfermedad similar o mejor en comparación con las cohortes más jóvenes (34).

En otra serie de 386 hombres mayores de 70 años (35), las tasas de supervivencia global y específica del cáncer de próstata a 15 años fue del 90 % y el 69 %, res-

pectivamente, supervivencia mayor que en una cohorte poblacional de hombres mayores de 70 años, en la que la tasa de supervivencia global a 10 años para los hombres sometidos a PR fue del 59 % (36).

Efectos secundarios de la prostatectomía radical

Una de las mayores preocupaciones con la PR en los hombres mayores es la mayor tasa de complicaciones en comparación con los pacientes más jóvenes, particularmente en relación con la función urinaria y sexual. En un estudio poblacional la incontinencia urinaria a los 2 años de la intervención fue significativamente menor en varones menores de 74 años en comparación con aquellos de 75 a 79 años (5-10 % *versus* 27 %, $p=0,03$). De manera similar, las tasas de impotencia fueron mayores en los varones de 75 a 79 años en comparación con los menores de 60 años (19 % *versus* 39 %). Este estudio poblacional también recopiló datos sobre hombres tratados de forma conservadora. En comparación con los tratados quirúrgicamente o con RT, los tratados de forma conservadora tenían menos problemas urinarios e intestinales a los 2 años de seguimiento (37).

Los hombres mayores también pueden requerir intervenciones secundarias con mayor frecuencia después de una PR (38). Así, en comparación con los hombres jóvenes (< 50 años), una mayor proporción de varones mayores de 70 años requirió tratamiento para, por ejemplo, las estenosis anastomóticas (10,8 % frente a 5,8 %) o colocación de esfínteres urinarios artificiales (2,5 % frente a 0,5 %). Los datos del ensayo clínico CaPSURE muestran que los hombres mayores de 65 años tienen menos probabilidades de recuperar la potencia sexual, la continencia y la salud física un año después de la PR (39).

Radioterapia

La radioterapia (RT) puede ser una opción adecuada para hombres con enfermedad de riesgo bajo, intermedio, alto o muy alto, y se utiliza con más frecuencia que la PR para el tratamiento de hombres mayores con cáncer de próstata localizado.

En un estudio de 381 hombres de 75 años o más, la radioterapia externa (RTE) se asoció con una peor supervivencia específica del cáncer de próstata en hombres con enfermedad de alto riesgo (40).

También se ha estudiado el efecto de la comorbilidad, en lugar de la edad, sobre la supervivencia después de la RT. Un estudio aleatorizado de RTE solo o en combinación con TDA administrada durante 6 meses encontró que, con una mediana de seguimiento de 16,6 años, la RT más TDA se asoció con una mejor supervivencia general que la RT sola para

los 157 hombres sin comorbilidad o con una comorbilidad mínima (tasa de supervivencia a 15 años 43,8 % frente a 30,5 %, $p=0,04$). Por el contrario, para los 49 hombres con comorbilidad moderada o grave, la RT más TDA se asoció con una peor supervivencia general (tasa de supervivencia a 15 años de 8,3 % frente a 20 %, $p=0,07$) (41,42).

En contraste con lo anteriormente expuesto, los estudios de pacientes sanos han sugerido que la RT radical es beneficiosa para los varones mayores con enfermedad de alto riesgo. En un estudio retrospectivo de 764 hombres mayores sanos (edad ≥ 65 años) con enfermedad de alto riesgo, se comparó la braquiterapia sola con la braquiterapia combinada con RT de haz externo y 4 meses de TDA (43). Con una mediana de seguimiento de 4,9 años, los que recibieron tratamiento combinado tuvieron una reducción del 70 % en la mortalidad específica por cáncer de próstata en comparación con los que recibieron braquiterapia sola (HR 0,29; IC del 95 %: 0,12 a 0,68).

Por último, dos grandes ensayos aleatorizados en pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado demostraron que la RT más TDA reduce significativamente la mortalidad debida al cáncer de próstata y prolonga la supervivencia global, aunque los hombres mayores estaban infrarrepresentados en estos ensayos (44,45).

Efectos secundarios de la radioterapia

Los estudios son contradictorios en cuanto a si la edad es un predictor independiente de los efectos secundarios genitourinarios y gastrointestinales después de la RT. Algunos artículos han encontrado perfiles de efectos secundarios similares para los hombres mayores sometidos a RT en comparación con los más jóvenes, mientras que otros han encontrado que la edad avanzada es predictiva de un aumento de los efectos secundarios locales. Los estudios también han sugerido que los hombres mayores de 70 años desarrollan toxicidades más rápidamente (46).

Los estudios sobre braquiterapia han encontrado que las comorbilidades son, junto con la edad, un factor pronóstico importante de complicaciones. En un análisis de la base de datos SEER-Medicare, un índice de comorbilidad de Charlson más alto y una edad avanzada se asociaron con un aumento de las complicaciones urinarias e intestinales (47).

*En definitiva, el uso de TDA en combinación con RTE se ha convertido en el estándar de atención para los hombres que reciben RT para el cáncer de próstata de riesgo alto e intermedio, según las mejoras en la supervivencia general y específica del cáncer observadas en múltiples ensayos aleatorizados. La duración y el momento óptimos (es decir, comenzar antes de la RT *versus* al mismo tiempo) son controvertidos. Sin embargo,*

el papel de la TDA en combinación con la RT en hombres mayores debe considerarse cuidadosamente debido a la mayor tasa de eventos adversos en esta población.

ENFERMEDAD DISEMINADA

En pacientes ancianos con cáncer de próstata diseminado, las estrategias terapéuticas serán las mismas que para el paciente joven. Esto incluye: maniobras hormonales (mientras el tumor sea sensible a la castración), quimioterapia, inmunoterapia o tratamiento mediante radiofármacos.

Terapia de deprivación androgénica

Los niveles bajos de testosterona retrasan el crecimiento de las células tumorales prostáticas. En base a esto, la TDA ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de PSA, retrasar la progresión de la enfermedad y, por ende, producir respuestas objetivas tumorales.

Por este motivo, el tratamiento inicial de los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica buscará disminuir los niveles de testosterona a niveles de castración (establecido por consenso en cifras < 20 ng/dl) (48,49). Dicha castración podrá lograrse de forma quirúrgica mediante orquiectomía bilateral o mediante tratamiento médico. La decisión de optar por una vía u otra dependerá de numerosos factores, como la preferencia de los pacientes, las comorbilidades, el coste y la viabilidad de cumplimentar el tratamiento.

En el caso de optar por la castración farmacológica habrá dos métodos posibles: la utilización de moduladores (agonistas o antagonistas) de la liberación de gonadotropinas (GnRH o LHRH), que influyen en la producción de testosterona, o la utilización de fármacos que frenan la capacidad de utilizar los andrógenos mediante el bloqueo de los receptores androgénicos. De hecho, los agonistas de GnRh o LHRH (como la leuprorelina, la goserelina y la triptorelina) o su antagonista (degarelix) se pueden usar también combinados con inhibidores de los receptores androgénicos (en lo que se conoce como bloqueo androgénico completo o incompleto) (50).

A nivel práctico, el bloqueante del receptor androgénico se administrará una semana antes y se continuará durante una o dos semanas después tras la administración del agonista GnRH para contrarrestar los efectos de la elevación transitoria de la testosterona, “efecto *flare*”, que aparecen al principio del tratamiento.

Efectos secundarios

La TDA produce el llamado *síndrome de deprivación androgénica* con afectación de múltiples órganos y sis-

temas que deben conocerse para su prevención y manejo. Entre estos efectos adversos tendremos la aparición de sofocos, disminución de la libido y cambios en el estado de ánimo, además de asociarse a empeoramiento de la diabetes, hiperlipemia, síndrome metabólico, osteoporosis, fracturas y aumento del riesgo cardiovascular, que disminuirán la calidad de vida de los pacientes. Con respecto al riesgo cardiovascular, la incidencia acumulada de riesgo de muerte a 5 años en mayores de 65 años con cáncer de próstata localizado tratados con TDA fue de 5,5 % frente al 2 % que presentaron los pacientes sin TDA, aunque la comparación no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (51). También los pacientes entre 75 y 84 años con tumores de grado bajo o moderado y estadio T1-T3 presentaban un riesgo más alto de fallecer por enfermedad cardiovascular que por el cáncer de próstata (52). No obstante, la asociación de TDA y enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y diabetes, si bien se ha visto en determinados estudios, no se ha reflejado tan uniformemente en otros ensayos clínicos (53-56).

Por otra parte, la deprivación androgénica a largo plazo produce osteopenia, que a menudo se maneja con suplementación de calcio y vitamina D, llevando incluso a la aparición de osteoporosis, momento en el que se recomienda el uso de otros fármacos como bifosfonatos (*zolendronato*) o *denosmab*. La administración de bifosfonatos disminuye el número de eventos óseos como fracturas patológicas, dolor óseo, necesidad de radioterapia o de cirugía para manejo de las metástasis óseas o de la compresión medular, con lo que su uso se recomienda en los pacientes que presentan metástasis óseas (57-59). El denosumab, además, se ha visto que retrasa la aparición de metástasis óseas en 7,2 meses (HR 0,77; $p = 0,006$) en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (60).

De forma general, *el momento óptimo para iniciar la TDA no está bien establecido* y debe individualizarse. Esto es especialmente importante en el paciente anciano (61). Existen revisiones de ensayos clínicos que sugieren que una introducción precoz de la TDA disminuye la mortalidad por cáncer de próstata, pero sin un aumento significativo en la supervivencia global y con los efectos secundarios que se han citado previamente (62).

Buscando una mayor optimización del tratamiento, una de las estrategias utilizadas en el anciano con cáncer de próstata es la administración de la TDA de forma intermitente, frente a la administración continua, con la finalidad de retrasar la resistencia a la castración y por lo tanto prolongar la supervivencia y la calidad de vida (63).

En ese sentido, el grupo de ensayos clínicos de la NCIC condujo un ensayo fase III donde 1386 pacientes en situación de progresión bioquímica exclusiva tras RT definitiva eran randomizados a recibir TDA con agonistas LHRH de forma intermitente durante 8 ciclos de

duración mensual con identificación de desencadenantes que permitieran reintroducir la terapia intermitente frente a la administración continua del tratamiento (64). Con un seguimiento de 6,9 años, la terapia intermitente demostró un aumento de la calidad de vida (en síntomas como los sofocos, la libido y los síntomas urinarios) sin demostrar inferioridad frente a la terapia continua respecto a la supervivencia global (8,8 años *versus* 9,1 años en la rama de tratamiento continuo; HR 1,02, 95 % CI 0,86-1,21). En un fase III similar en pacientes no tratados previamente con enfermedad metastásica conocida, la terapia intermitente no resultó inferior a la estrategia de terapia continua, aunque se vio una tendencia hacia una menor supervivencia global (5,1 años *versus* 5,8 años en la rama de tratamiento continuo; HR 1,10, 90 % CI 0,99-1,23) (65).

Inhibidores del receptor androgénico (flutamida, nilutamida, bicalutamida, enzalutamida)

Compiten con la testosterona en bloquear su receptor. Los inhibidores del receptor androgénico pueden iniciarse en combinación con otros fármacos o con la castración quirúrgica para completar el bloqueo completo androgénico, tanto al inicio del tratamiento como a la progresión de enfermedad.

El ensayo clínico fase III AFFIRM evaluó el efecto de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración (CPRC) que habían progresado a docetaxel. Se encontró un aumento similar en la SG, la SLP y la reducción del valor del PSA en mayores de 75 años en comparación con los menores de 75 años (66,67). En el ensayo fase III PREVAIL, la enzalutamida administrada como primera línea de tratamiento en pacientes naïve con CPRC metastásico demostró un aumento en SG (HR 0,7; $p < 0,0001$) y SLP (HR 0,19; $p < 0,0001$) al compararse con placebo (68).

Inhibidores de la síntesis de andrógenos (ketokonazol, abiraterona)

El ketoconazol inhibe la 17- α -hidroxilasa y la 17,20-liasa, enzimas que intervienen en la síntesis androgénica, con lo que inhiben la síntesis de andrógenos inhibiendo la vía esteroidea. Debido a este bloqueo se estableció su actividad en el cáncer de próstata. En un estudio fase III, con 260 pacientes con CPRC en situación de progresión de enfermedad tras TDA, el ketoconazol demostró una reducción de PSA > 50 % en el 27 % de los pacientes, comparado con el 11 % de reducción que se objetivó al suspender la TDA ($p = 0,0002$); no obstante, no se demostró aumento de la SG. Por otro lado, el ketoconazol redujo los niveles de andrógenos solo temporalmente, ya que

estos niveles disminuyen en el momento de la progresión de enfermedad, lo que finalmente desemboca en la resistencia al tratamiento (69).

El acetato de abiraterona es un inhibidor más selectivo y potente de la actividad de la 17- α -hidroxilasa y la C17,20-liasa que en el estudio fase III COU-AA-301 con 1195 pacientes demostró un aumento de supervivencia de 14,8 meses en el brazo de tratamiento *versus* 10,9 en el brazo que recibió placebo (HR 0,65; $p < 0,001$) (70).

En un estudio similar, el COU-AA-302, en pacientes naïve, el tratamiento con acetato de abiraterona aumentaba la SLP comparado con placebo (16,5 meses *versus* 8,3 meses; HR 0,53; $p < 0,001$), hasta el punto que estos resultados obligaron a desenmascarar el doble ciego en el análisis interino de los datos. El tratamiento fue bien tolerado y solo presentó un incremento leve de los efectos adversos relacionados con el exceso de mineralocorticoides (55 % *versus* 43 %), los efectos secundarios más frecuentes fueron la retención hídrica y la hipocaliemia grado 1 o 2. Un hecho destacable es que en ambos estudios los pacientes ≥ 65 años y los ≥ 75 años parecían ganar un beneficio similar en la rama de la abiraterona en comparación con la rama placebo (71).

En España, con fecha de mayo de 2020, la AEMPS introdujo la indicación de tratamiento con abiraterona junto a prednisona o prednisolona en el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con TDA en hombres adultos. Abiraterona con prednisona o prednisolona también está autorizado para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de TDA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada y en el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. Esta indicación se basa en dos estudios. Por un lado, el ensayo LATITUDE, que comparó abiraterona 1000 mg + 5 mg de prednisona + TDA frente a doble placebo + TDA en pacientes con cáncer de próstata metastásico recién diagnosticado. La mediana de edad fue de 68 años (rango 33-92) con un 41 % de pacientes ≥ 70 años y un 20 % ≥ 75 años. Los objetivos coprimarios, que se cumplieron, fueron la SG y SLP radiológica (SLPr). El HR para la SG fue de 0,62 (intervalo de confianza [IC] del 95 % = 0,51 a 0,76; $p < 0,001$), a favor de la abiraterona. La mediana de SG fue de 30,4 meses con placebo y no se alcanzó en el brazo de abiraterona. La tendencia a una mejor SG se observó en todos los grupos de edad: < 65 años (HR: 0,62); ≥ 65 años (HR: 0,64) y ≥ 75 años (HR: 0,82). El ensayo no tenía el poder estadístico suficiente para determinar si el beneficio variaba según la edad. Tampoco los efectos secundarios se desglosaron por edades (72).

Por otro lado se publicaron los datos de la rama de abiraterona del ensayo Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) (73). Este ensayo tuvo una población más heterogénea que el ensayo LATITUDE porque incluyó pacientes con cáncer de próstata metastásico o N+ recién diagnosticados, pacientes con enfermedad de alto riesgo localmente avanzada recién diagnosticada (con al menos 2 de los siguientes factores: T3/T4, PSA \geq 40 ng/mL, puntuación de Gleason \geq 8) y pacientes con recaída tras tratamiento local (M+, N+, PSA \geq 20 ng/mL o PSA \geq 4 ng/mL y tiempo de duplicación de PSA $<$ 6 meses). El 49 % de los pacientes tenían enfermedad metastásica al diagnóstico. La mediana de edad fue de 67 años (rango 39-85 años). Más del 37 % de los pacientes tenían una edad \geq 70 años. La tasa de toxicidad de grado 3-5 con abiraterona fue similar en pacientes $<$ 70 años frente a \geq 70 años (46 % frente a 48 %).

QUIMIOTERAPIA EN EL PACIENTE ANCIANO

En general, el uso de quimioterapia en el paciente anciano con enfermedad avanzada es menor en comparación con la población joven. En un estudio que valoraba la prescripción de tratamiento en pacientes ancianos con cáncer de próstata avanzado encontró que en general había una menor prescripción de quimioterapia en esta población, incluso en pacientes ancianos *fit*. Tanto a los oncólogos como a los urólogos les preocupaba la toxicidad de la quimioterapia, la percepción de ausencia de beneficio, el efecto negativo sobre la calidad de vida y el rechazo por parte del paciente (74).

De hecho, el mayor factor que contribuye a la infrautilización de la quimioterapia en la población anciana es el temor a la toxicidad debida a los cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes quimioterápicos que aparecen con la edad. Pero cabe destacar que en un análisis global de dos ensayos fase II con CPRC metastásico que recibían docetaxel semanal se mostraba una incidencia similar de efectos adversos grado 3 y 4 en pacientes mayores de 70 años, comparándolos con población más joven (75).

En el estudio fase III randomizado TAX 327, 1006 pacientes con CPRC en tratamiento con prednisona dos veces día se randomizaron a recibir docetaxel semanal o cada 3 semanas *vs.* mitoxantrone cada 3 semanas. El docetaxel-prednisona administrado cada 3 semanas demostró mejoría en la paliación del dolor, una mayor respuesta en el PSA y una mejoría en la calidad de vida y en la supervivencia global en comparación con el mitoxantrone prednisona (76). En un análisis posterior de supervivencia llevado a cabo en marzo de 2017 tras 867 muertes, se demostraron beneficios similares en pacientes, con un HR para menores o mayores de 68 años 0,81

con docetaxel cada 3 semanas frente a un HR de 0,77 en comparación con mitoxantrone. Se encontró un beneficio similar para pacientes más ancianos ($>$ 75 años; HR = 0,80) (77). En este estudio también se vio que los pacientes mayores de 75 años tenían una incidencia similar de efectos adversos grado 3-4 comparada con la incidencia en menores de 74 años.

El efecto de la edad ($>$ o $<$ 70 años) en la seguridad y eficacia del tratamiento semanal con docetaxel fue analizado también en un análisis combinado de dos ensayos fase II de pacientes con CPRC. Independientemente del hecho de que la cohorte de pacientes mayores de 70 años tenían un riesgo mayor de presentar cifras más bajas de hemoglobina, el descenso del PSA, la respuesta en la enfermedad medible, el tiempo a la progresión y la supervivencia no se vieron afectadas por la edad en los diferentes análisis (uni y multivariantes). Estos hallazgos eran consistentes con estudios previos que mostraban que el docetaxel es bien tolerado y efectivo en la población anciana con CPRC.

Una actualización reciente de los datos del EC CHARTED trial (78) confirma la mejoría en la SG al añadir docetaxel a la TDA en el cáncer de próstata metastásico con una mediana de SG 57,6 meses frente a 47,2 meses para la TDA sola (HR = 0,72; 95 % CI, 0,59 a 0,89; $p = 0,0018$). Estos datos son consonantes con los obtenidos en EC similares, como el GETUG-15 (79). El mayor beneficio en términos de SG lo fue para los pacientes con "volumen de enfermedad alto" (\geq 4 metástasis óseas, con al menos una más allá de la columna o la pelvis y/o metástasis viscerales). El beneficio de añadir docetaxel se observó en pacientes tanto menores como mayores de 70 años (80).

Cabe destacar, como dicen Boyle y cols. en su actualización de las recomendaciones de la SIOG, las preguntas que se quedan sin respuesta: ¿todos los pacientes con cáncer de próstata sensible a castración deben recibir abiraterona o docetaxel? ¿Es uno mejor que el otro? Si es así, ¿cómo deberíamos elegir entre ellos o deberían combinarse? ¿Qué tratamiento debe administrarse en la progresión? (81).

En el ensayo STAMPEDE, los pacientes incluidos en los brazos de docetaxel y abiraterona se reclutaron simultáneamente durante un periodo de 17 meses. En total se reclutaron 566 pacientes (82).

La comparación entre los dos brazos no mostró diferencias estadísticamente significativas en SG. Sin embargo, el metaanálisis de Wallis que compara los tratamientos para el cáncer de próstata metastásico sensible a castración sugiere que la abiraterona tiene la mayor probabilidad de ser el tratamiento más efectivo tanto en la SG (probabilidad del 89 al 94 %) como en la supervivencia específica del cáncer de próstata (probabilidad del 100 %) (83).

Es difícil determinar si esto es también cierto para pacientes ancianos porque solo el 29 % de los pacien-

tes tenían más de 70 años. Otras preguntas relevantes para la edad se refieren a los efectos adversos específicos asociados con la adición de docetaxel o abiraterona en pacientes con comorbilidades puesto que, aunque los pacientes de los ensayos con abiraterona eran generalmente mayores que los de los ensayos con docetaxel (mediana de edad 68 frente a 64 años), todos eran pacientes sin comorbilidades asociadas.

Cabazitaxel es un taxano semisintético que ha demostrado eficacia en el tratamiento de pacientes con CPRC que progresan a tratamiento con docetaxel (84). Con respecto a su uso en primera línea, el ensayo FIRSTANA demostró que no era mejor que docetaxel (85), aunque cabe destacar que, aunque la SG no fue diferente, la toxicidad fue menor que para el docetaxel cuando se utilizó a una dosis de 20 mg/m²/ciclo frente a 25 mg/m². Por otra parte, Heidenreich y cols. publicaron datos sobre el uso de cabazitaxel como tratamiento de primera línea en pacientes *naïve* en comparación con docetaxel y entre pacientes de edad avanzada mayores de 75 años, que demostraban claramente que tanto el docetaxel como el cabazitaxel son bien tolerados y eficaces en pacientes ancianos con CRPC (86).

En el tratamiento de segunda línea, el ensayo fase III de no inferioridad (PROSELICA) comparó cabazitaxel 25 mg/m² (dosis estándar) con una dosis reducida (20 mg/m²) (87). La dosis de 20 mg de cabazitaxel se demostró que no fue inferior en SG en el análisis por intención de tratar (objetivo principal). La mediana de edad de los pacientes fue de 68 años, aunque los resultados no difirieron según la edad. Los efectos adversos de grado ≥ 3 fueron menos frecuentes con cabazitaxel 20 mg/m² (39,7 % frente a 54,5 %), con lo que esta dosis reducida se considera adecuada en tratamientos de segunda línea, especialmente en pacientes mayores.

Para los pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, se han publicado dos estudios de esquemas modificados de cabazitaxel. El Grupo Español de Tumores Genitourinarios (SOGUG) (88) publicó un ensayo de fase II de cabazitaxel semanal 10 mg/m² en los días 1, 8, 15 y 22 de un ciclo de 5 semanas en 70 pacientes no *fit* para tratamiento. La mediana de edad fue de 74 años. El 71 % de los pacientes tenía un PS2, el 13 % había presentado un cuadro de neutropenia febril y el 19 % había recibido una RT extensa (irradiándose > 25 % de la médula). La mediana de SG fue de 12,6 meses (IC del 95 %: 8,2-17,1 %). Las toxicidades más frecuentes fueron astenia (40 %), diarrea (37 %), anorexia (30 %), náuseas (27 %) y neuropatía periférica (18 %). Por su parte, Clement-Zhao y cols. (89) publicaron datos sobre un régimen de cabazitaxel de 16 mg/m² cada 2 semanas administrado con factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF). En su estudio piloto en 43 pacientes, la mediana de edad fue de 70 años y el

27 % tenía ECOG 2. El 35 % de los pacientes presentaron una toxicidad grado 3 o mayor (el 4,7 % presentaron neutropenia febril), mientras que en un 14 % de los casos se interrumpió el tratamiento debido a la toxicidad. La mediana de SG fue de 15,2 meses (IC del 95 %: 9,9-19,1).

Un estudio que evaluó la tolerabilidad del cabazitaxel en pacientes mayores (> 70 años, $n = 325$; < 70 años, $n = 421$) mostró que los efectos adversos relacionados con el tratamiento eran similares en los dos grupos y eran manejables en los ancianos con CRPC metastásico. Los pacientes de edad avanzada (> 70 años) tuvieron tasas similares de toxicidad en comparación con los pacientes < 70 años, incluido el retraso en el tratamiento debido a eventos adversos relacionados con el cabazitaxel (10,6 % frente a 14,7 % para la edad < 70), reducciones de dosis (16 % frente a 18,5 %) y neutropenia febril (5,5 % frente a 5,2 %). Se evaluó también la correlación entre las comorbilidades y la toxicidad en los pacientes mayores de 65 años que fueron tratados con cabazitaxel después de docetaxel. La existencia de comorbilidades no interfirió con la toxicidad del cabazitaxel, con lo que se demostró su seguridad y eficacia en ancianos con enfermedad resistente a la terapia anterior con docetaxel.

Así pues, se confirma que el uso de la quimioterapia en pacientes ancianos con CPRC se debe dirigir por la valoración de la situación funcional, de la existencia de comorbilidades y, en definitiva, de una adecuada valoración geriátrica, más que por criterios de discriminación exclusivamente basados en la edad cronológica.

INMUNOTERAPIA

El desarrollo de la inmunoterapia para el tratamiento del cáncer es particularmente atractivo debido, entre otras cosas, a su perfil relativamente bajo de toxicidad. En el caso concreto del cáncer de próstata, los avances en la inmunología llevaron al desarrollo de sipuleucel-T, una vacuna de células dendríticas que fue la primera inmunoterapia para el tratamiento de CPRC y la primera vacuna aprobada por la FDA para el tratamiento del cáncer (90).

La terapia de sipuleucel-T implica la sensibilización *ex vivo* de las células presentadoras de antígeno (CPA), concretamente del antígeno quimérico PA2024, una proteína de fusión que combina la fosfatasa ácida prostática asociada al tumor con un factor estimulante de colonia inmunoadyuvante del sistema monocito-macrófago (GM-CSF).

Estas CPA activadas se administran al paciente y estimulan una respuesta de células T contra la fosfatasa ácida prostática expresada en las células tumorales prostáticas. En un ensayo aleatorizado multicéntrico,

512 pacientes con CPRC metastásico y enfermedad mínimamente sintomática o asintomática fueron tratados con sipuleucel-T vs. placebo. El tratamiento con sipuleucel-T fue bien tolerado y se relacionó con una mejoría de 4,1 meses en la supervivencia global comparada con el grupo placebo. No obstante, no hubo respuesta en el PSA (definida como reducción en el PSA $\geq 30\%$ o retraso en la progresión del PSA) ni respuesta radiológica en el grupo del tratamiento comparado con el grupo del placebo (91).

Cabe destacar que la separación de las curvas de supervivencia entre el sipuleucel-T y los brazos de control a los 6 meses del inicio del tratamiento se observó en este y otros ensayos similares de fase III. Esto sugiere un posible efecto clínico retardado para esta inmunoterapia, lo cual es concordante con los hallazgos de otros estudios realizados con inmunoterapia en el tratamiento de otros tumores (92).

Significativamente, a pesar de las reticencias respecto a la respuesta inmunitaria de los pacientes ancianos, el análisis por subgrupos demostró que los pacientes mayores de 72 años presentaban una mejoría de la supervivencia global con sipuleucel-T, mientras que el beneficio entre los pacientes menores de 72 años fue menos claro. El tratamiento con sipuleucel-T es muy bien tolerado y los efectos secundarios de grado ≥ 3 son raros en comparación con el placebo. Se ha completado un estudio de vigilancia posterior a la comercialización para evaluar cualquier aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares y otros efectos adversos con esta terapia. La inmunoterapia con sipuleucel-T y otras vacunas en desarrollo ofrece una modalidad terapéutica única que es notablemente bien tolerada y tiene un potencial de respuesta duradera sin interferir con la administración de terapias posteriores, y quizá esto sea lo más destacable y atractivo de este tratamiento (93). No obstante, como punto en contra, cabe destacar que la aparición de progresión de enfermedad antes de que se vea claramente la respuesta antitumoral al tratamiento deja a la inmunoterapia en cáncer de próstata metastásico sin una medida objetiva de respuesta, a pesar de la mejoría en la supervivencia observada en los ensayos clínicos (94).

En relación con otros fármacos como el ipilimumab, los dos ensayos que se llevaron a cabo tanto en monoterapia como en combinación con RT sobre metástasis óseas en pacientes previamente tratados con docetaxel, no alcanzaron el criterio de valoración principal de SG, aunque la SLP mejoró (95,96).

Se están realizando varios ensayos con ligando antiPD-1 (PD-L1)/(PD-1) en monoterapia o en combinación con anticuerpos anti CTLA-4, nuevos agentes hormonales o terapias como los inhibidores de PARP. Dos ensayos fase II informaron de actividad con agentes antiPD-L1 en hombres tratados previamente con enzalutamida, probablemente debido a la expresión de PD-L1 inducida por la terapia con enzalutamida (97).

El ensayo fase II con pembrolizumab en monoterapia obtuvo tasas de respuesta objetiva (TRO) bajas (6 %) y una tasa de control de la enfermedad del 22 % en pacientes con metástasis predominantemente óseas (98).

En general, la experiencia del uso de inmunoterapia en pacientes ancianos con tumores urológicos (99) sugiere que los beneficios en los pacientes mayores son similares a los de los pacientes más jóvenes y, aunque hay poca evidencia disponible, parece que la toxicidad no es mayor. Se necesitan ensayos realizados específicamente en pacientes mayores.

RADIO-223

Las metástasis óseas son una causa importante de morbilidad en cáncer de próstata y afectan a más del 90 % de los pacientes con enfermedad avanzada. Generan dolor, fracturas patológicas, compresión medular y disminución de la movilidad (100). Administrado a pacientes con cáncer de próstata metastásico, el radio-223 ha demostrado una buena tolerancia, salvo por aparición de diarrea y trombocitopenia (grado 2) y se asocia a un aumento de la supervivencia (14,0 meses vs. 11,2 meses; HR 0,7, $p = 0,002$) con mejoría de otros objetivos secundarios como son el tiempo al primer evento esquelético-relacionado sintomático, el tiempo a la progresión del PSA y tiempo de aumento de la fosfatasa alcalina (101).

El radio-223 fue aprobado por la FDA en mayo del año 2013 y se convirtió en el quinto agente en ser aprobado por la FDA desde abril del año 2010 para el tratamiento del CPRC, que había demostrado una mejoría en la supervivencia.

Los radiofármacos son generalmente menos tóxicos que la quimioterapia y pueden ser especialmente interesantes en el tratamiento de los pacientes anciano (102), aunque los resultados preliminares de los ensayos combinados han mostrado una toxicidad inesperada (tasas elevadas de fracturas en combinación con abiraterona/prednisolona), por lo que la EMA recomendó restringir su uso a pacientes que hayan recibido al menos dos tratamientos previos para metástasis óseas o que no puedan recibir otros tratamientos; asimismo descartó la utilización conjunta de ra-223 con acetato de abiraterona y prednisona/prednisolona. Como recomendación general, el ra-223 no debe usarse con otras terapias sistémicas contra el cáncer, excepto TDA (103).

FUTUROS FÁRMACOS

Los inhibidores de PARP han mostrado resultados contrarios: olaparib mostró eficacia en pacientes muy pretratados, principalmente en aquellos con alteraciones de reparación del ADN (104), pero la combinación

de veliparib (un inhibidor de PARP menos potente) con abiraterona no se demostró mejor que la abiraterona sola (105).

En un ensayo de fase II, olaparib en combinación con abiraterona mejoró la SLP radiológica en comparación con placebo en combinación con abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistentes a castración metastásicos (106) (13,8 frente a 8,2 meses; HR = 0,65, IC del 95 %: 0,44-0,97). La toxicidad grado 3, especialmente cardiovascular, fue mayor en el grupo de combinación (53 % frente a 28 %).

CONCLUSIONES

1. El tratamiento del cáncer de próstata en hombres mayores requiere una evaluación cuidadosa de múltiples factores, incluidas las comorbilidades, la dependencia, las actividades de la vida diaria y el estado nutricional, que en última instancia son más importantes que la edad cronológica. Esto permitirá clasificar a los pacientes como aptos, vulnerables o frágiles.
2. Para los hombres con cáncer de próstata localizado, la elección del tratamiento dependerá de la evaluación del estado general del paciente, su esperanza de vida estimada y la estratificación del riesgo de su tumor primario.
3. En general, para los pacientes mayores sin otras comorbilidades podremos utilizar las mismas opciones terapéuticas potencialmente curativas que tenemos para los pacientes más jóvenes, incluida la prostatectomía radical, la radioterapia (RTE y/o braquiterapia) y la vigilancia activa.
4. Los pacientes vulnerables con un problema reversible que tienen cáncer de próstata localizado de alto riesgo generalmente deben recibir el mismo tratamiento definitivo que los pacientes más jóvenes, lo que incluye, además, un adecuado manejo o control de sus otros problemas clínicos.
5. Para los pacientes vulnerables con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo/intermedio, se podrá optar por la vigilancia activa o el *watch & wait*.
6. Los ancianos frágiles con comorbilidad importante generalmente serán candidatos a tratamiento sintomático/paliativo sin tratamiento radical.
7. Se recomienda la derivación temprana a cuidados paliativos para los hombres mayores con cáncer de próstata, particularmente en el contexto de una enfermedad avanzada resistente a la castración.
8. Los pacientes con cáncer de próstata avanzado se tratarán inicialmente con TDA, y se tendrán en cuenta sus complicaciones y el posible empeoramiento con las comorbilidades subyacentes. La adición de 6 ciclos de docetaxel o abiraterona a la TDA como tratamiento de primera línea se tendrá en cuenta en varones mayores con tumores metastásicos de alto volumen recientemente diagnosticado, sensible a la castración.
9. Dada la incertidumbre del beneficio al considerar los riesgos de mortalidad en estos pacientes, se recomienda realizar previamente una evaluación geriátrica integral en estos individuos (o al menos un primer screening con el cuestionario G8, con derivación para realización de VGI en aquellos pacientes con una puntuación ≤ 14).
10. Para pacientes con cáncer de próstata metastásico al diagnóstico, con baja carga de metástasis óseas (definida como metástasis óseas en un número ≤ 4 localizadas en cuerpos vertebrales o pelvis) y sin metástasis viscerales, es razonable administrar RT junto con terapia sistémica, en lugar de terapia sistémica sola.
11. Para pacientes con un aumento de PSA después de la TDA que tienen un tiempo de duplicación de PSA ≤ 10 meses, un valor de PSA > 2 ng/ml y sin evidencia de enfermedad metastásica o ganglionar, plantearemos tratamiento con apalutamida, enzalutamida o darolutamida.
12. Finalmente, los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración podrán ser tratados con las mismas estrategias que los pacientes más jóvenes, incluidos los taxanos (docetaxel, cabazitaxel), abiraterona, enzalutamida, apalutamida, radio-223 y sipuleucel-T. La elección y secuencia de la terapia deberá tener en cuenta el estado general del paciente. La abiraterona y la enzalutamida serán opciones adecuadas para los hombres mayores que no son candidatos para la quimioterapia citotóxica.

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

CORRESPONDENCIA:

Amparo Iraola Lliso
Servicio de Oncología Médica
Instituto Valenciano de Oncología
Carrer del Professor Beltrán Báguaena, 8
46009 Valencia
e-mail: amparoiraola@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2018;144(8):1941-53.

3. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2018. Estimated Cancer Incidence: age-specific tables. Available from: <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>
4. National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Facts: prostate cancer. 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
5. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, et al. Management of the toxicity of chemotherapy and targeted therapies in elderly cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2020;22(4):457-67. DOI: 10.1007/s12094-019-02167-y
6. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *Oncologist* 2000;5:224-37.
7. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations dagger. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26:288-300.
8. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):618-29.
9. Borson S, Scanlan JM, Chen P, et al. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:1451-4.
10. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology summary. *J Oncol Pract* 2018;14:442-6.
11. University Of California. ePrognosis. Available from: <https://eprognosis.ucsf.edu/>
12. Walz J, Gallina A, Perrotte P, et al. Clinicians are poor raters of life-expectancy before radical prostatectomy or definitive radiotherapy for localized prostate cancer. *BJU Int* 2007;100:1254-8.
13. Leung KM, Hopman WM, Kawakami J. Challenging the 10-year rule: the accuracy of patient life expectancy predictions by physicians in relation to prostate cancer management. *Can Urol Assoc J* 2012;6:367-73.
14. Chow E, Davis L, Panzarella T, et al. Accuracy of survival prediction by palliative radiation oncologists. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:870-3.
15. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognosis comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
16. Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3576-81.
17. Cowen ME, Halasyamani LK, Kattan MW. Predicting life expectancy in men with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;175:99-103.
18. Mohile SG, Lachs M, Dale W. Management of prostate cancer in the older man. *Semin Oncol* 2008;35:597-617.
19. Jha GG, Anand V, Soubra A, et al. Challenges of managing elderly men with prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2014;11(6):354-64.
20. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:969-74.
21. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Fifteen-year Outcomes Following Conservative Management Among Men Aged 65 Years or Older with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015;68(5):805-11.
22. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a U.S. population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 2013;158:709.
23. Skolarus TA, Caram ME, Chapman CH, et al. Castration remains despite decreasing definitive treatment of localized prostate cancer in the elderly: A case for de-implementation. *Cancer* 2018;124:3971-4.
24. Yang DD, Mahal BA, Muralidhar V, et al. Receipt of definitive therapy in elderly patients with unfavorable-risk prostate cancer. *Cancer* 2017;123:4832-40.
25. Potosky AL, Haque R, Cassidy-Bushrow AE, et al. Effectiveness of primary androgen- deprivation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:1324-30.
26. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18.
27. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.
28. Graff JN, Baciarello G, Armstrong AJ, et al. Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27:286-94.
29. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.
30. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
31. Sun L, Caire AA, Robertson CN, et al. Men older than 70 years have higher risk prostate cancer and poorer survival in the early and late prostate specific antigen eras. *J Urol* 2009; 182:2242-8.
32. Magheli A, Rais-Bahrami S, Humphreys EB, et al. Impact of patient age on biochemical recurrence rates following radical prostatectomy. *J Urol* 2007;178:1933-7.
33. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, et al. Impact of patient age at treatment on outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2006;175:952-7.
34. Malaeb BS, Rashid HH, Lotan Y, et al. Prostate cancer disease-free survival after radical retropubic prostatectomy in patients older than 70 years compared to younger cohorts. *Urol Oncol* 2007;25:291-7.
35. Pierorazio PM, Humphreys E, Walsh PC, et al. Radical prostatectomy in older men: survival outcomes in septuagenarians and octogenarians. *BJU Int* 2010;106:791-5.
36. Jeldres C, Suardi N, Walz J, et al. Poor overall survival in septa- and octogenarian patients after radical prostatectomy and radiotherapy for prostate cancer: a population-based study of 6183 men. *Eur Urol* 2008;54:107-16.
37. Hoffman RM, Barry MJ, Stanford JL, et al. Health outcomes in older men with localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *Am J Med* 2006;119:418-25.
38. Mohamad BA, Marszalek M, Brössner C, et al. Radical prostatectomy in Austria: a nationwide analysis of 16,524 cases. *Eur Urol* 2007;51:684-8.
39. Hu JC, Elkin EP, Pasta DJ, et al. Predicting quality of life after radical prostatectomy: results from CaPSURE. *J Urol* 2004;171:703-7.
40. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al. Advanced age at diagnosis is an independent predictor of time to death from prostate carcinoma for patients undergoing external beam radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97:56-62.
41. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-95.
42. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *JAMA* 2015;314:1291-3.
43. Hoffman KE, Chen MH, Moran BJ, et al. Prostate cancer-specific mortality and the extent of therapy in healthy elderly men with high-risk prostate cancer. *Cancer* 2010;116:2590-5.
44. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301-8.
45. Warde P, Mason M, Ding K, et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:2104-11.

46. Liu L, Glicksman AS, Coachman N, et al. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:65-75.
47. Chen AB, D'Amico AV, Neville BA, et al. Patient and treatment factors associated with complications after prostate brachytherapy. *J Clin Oncol* 2006;24:5298-304.
48. Scher HI, Morris MJ, Basch E, et al. End points and outcomes in castration-resistant prostate cancer: from clinical trials to clinical practice. *J Clin Oncol* 2011;29:3695-704.
49. Gomella LG. Effective testosterone suppression for prostate cancer: is there a best castration therapy? *Rev Urol* 2009;11:52-60.
50. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005; 294:238-44.
51. Tsai HK, D'Amico AV, Sadetsky N, et al. Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1516-24.
52. Ketchandji M, Kuo YF, Shahinian VB, et al. Cause of death in older men after the diagnosis of prostate cancer. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:24-30.
53. D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007;25:2420-5.
54. Efsthathiou JA, Bae K, Shipley WU, et al. Cardiovascular mortality and duration of androgen deprivation for locally advanced prostate cancer: analysis of RTOG 92-02. *Eur Urol* 2008;54:816-23.
55. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011;306:2359-66.
56. Smith MR, Klotz L, van der Meulen E, et al. Gonadotropin-releasing hormone blockers and cardiovascular disease risk: analysis of prospective clinical trials of degarelix. *J Urol* 2011;186:1835-42.
57. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
58. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Esteves MA, et al. Bisphosphonate therapy in patients under androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012;15:36-44.
59. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
60. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bonemetastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-6.
61. Sajid S, Mohile SG, Szmulewitz R, et al. Individualized decision-making for older men with prostate cancer: balancing cancer control with treatment consequences across the clinical spectrum. *Semin Oncol* 2011;38:309-25.
62. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-605.
63. Crook JM, Szumacher E, Malone S, et al. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. *Urology* 1999;53:530-4.
64. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
65. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
66. Sternberg CN, de Bono JS, Chi KN, et al. Outcomes in elderly patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with the androgen receptor inhibitor enzalutamide: results from the phase III AFFIRM trial. *J Clin Oncol* 2013;31(Suppl. 6):16.
67. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
68. Beer TM, Armstrong AJ, Sternberg CN, et al. Enzalutamide in men with chemotherapy-naive metastatic prostate cancer (mCRPC): results of phase III PREVAIL study. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl. 4).
69. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-33.
70. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
71. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
72. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194-206.
73. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
74. Oh WK, Tully P, Kantoff PW, et al. Physician attitudes toward cytotoxic chemotherapy use in patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2003;97:2171-9.
75. Beer TM, Berry W, Wersinger EM, et al. Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* 2003;2:167-72.
76. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
77. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
78. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7.
79. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-62.
80. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
81. Boyle HJ, Alibhai S, Decoster L, et al. Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology on prostate cancer management in older patients. *Eur J Cancer* 2019;116:116-36.
82. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2018;29:1235-48.
83. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naive prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018;73:834-44.
84. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.

85. Oudard S, Fizazi K, Sengelov L, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized phase III trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol* 2017;35:3189-97.
86. Heidenreich A, Bracarda S, Mason M, et al. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: Results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer* 2014; 6:1090-9.
87. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198-206.
88. Climent MA, Pérez-Valderrama B, Mellado B, et al. Weekly cabazitaxel plus prednisone is effective and less toxic for “unfit” metastatic castration-resistant prostate cancer: phase II Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG) trial. *Eur J Cancer* 2017;87:30-7.
89. Clement-Zhao A, Auvray M, Aboudagga H, et al. Safety and efficacy of 2-weekly cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2018;121:203-8.
90. Cheever MA, Higano CS. PROVENGE (Sipuleucel-T) in prostate cancer: the first FDA-approved therapeutic cancer vaccine. *Clin Cancer Res* 2011;17:3520-6.
91. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
92. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, et al. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009;115:3670-9.
93. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, et al. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099-105.
94. Cha E, Fong L. Immunotherapy for prostate cancer: biology and therapeutic approaches. *J Clin Oncol* 2011;29:3677-85.
95. Beer TM, Kwon ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naïve castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:40-7.
96. Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:700-12.
97. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, et al. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer. *Oncotarget* 2016;7:52810-7.
98. de Bono JS, Goh JCH, Ojamaa K, et al. KEYNOTE-199: pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2018;36:5007.
99. Lalani AKA, Bosse D, McGregor BA, Choueiri TK. Immunotherapy in the elderly. *Eur Urol Focus* 2017;3:403-12.
100. Yong C, Onukwugha E, Mullins CD. Clinical and economic burden of bone metastasis and skeletal-related events in prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2014;3:274-83.
101. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213-23.
102. Prior JO, Gillessen S, Wirth M, et al. Radiopharmaceuticals in the elderly cancer patient: practical considerations, with a focus on prostate cancer therapy: a position paper from the International Society of Geriatric Oncology Task Force. *Eur J Cancer* 2017;77:127-39.
103. Bräuer A, Grubert LS, Roll W, et al. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy and outcome in patients with metastasized castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(10):1663-70.
104. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:1697-708.
105. Hussain M, Daignault-Newton S, Twardowski PW, et al. Targeting androgen receptor and DNA repair in metastatic castration-resistant prostate cancer: results from NCI 9012. *J Clin Oncol* 2018;36:991-9.
106. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-86.

Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano

MÓNICA GRANJA ORTEGA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Carlos

RESUMEN

El cáncer colorrectal es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial. En los últimos años, se ha objetivado un incremento en la incidencia de cáncer colorrectal en población anciana dado el aumento en la esperanza de vida. La edad avanzada no debe ser el único criterio para determinar el tratamiento óptimo en este grupo. No obstante, la población anciana tiende a estar pobremente representada en los estudios clínicos e infratratada en la práctica clínica. La valoración geriátrica integral puede ser una herramienta clínica útil para determinar el tratamiento óptimo de estos pacientes. El objetivo de esta revisión es resumir las distintas opciones de tratamiento quimioterápico, tanto en la enfermedad localizada como avanzada, en cáncer colorrectal en la población anciana.

PALABRAS CLAVE: Anciano. Cáncer colorrectal. Valoración geriátrica. Quimioterapia. Terapia dirigida.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las principales causas de muerte relacionada con cáncer en los países desarrollados. La incidencia anual del CCR en Estados Unidos se estima en 149.500 casos/años (1). Uno de los factores de riesgo principales para el desarrollo de este tumor es la edad con medianas en torno a los 67 años y con un 32 % de pacientes con más de 75 años (2).

CÁNCER COLORRECTAL Y POBLACIÓN ANCIANA

Los principios esenciales del tratamiento del CCR en el anciano son los mismos que en los pacientes más jó-

ABSTRACT

Colorectal cancer is one of the leading causes of cancer-related deaths worldwide. In recent years, the number of elderly patients with colorectal cancer is increasing due to an increase in life expectancy. Advanced age by itself should not be the only criteria to determine the effective therapy in this population. However, elderly patients tend to be under-represented in clinical trials and sometimes undertreated in clinical practice. Comprehensive geriatric assessment can provide a guide about the optimal cancer treatment in this group. The aim of this review is to summarise the chemotherapeutic strategies including in the adjuvant and metastatic setting in elderly patients.

KEYWORDS: *Elderly. Colorectal cancer. Geriatric assessment. Chemotherapy. Targeted therapy.*

venes. Sin embargo, el envejecimiento se asocia a una serie de cambios a nivel fisiológico que afectan a los diferentes órganos y sistemas. Una de las características principales es la dificultad para mantener la homeostasis en las situaciones de estrés fisiológico, como puede ser el cáncer y su tratamiento. Por este motivo, en los pacientes de edad avanzada se debe prestar especial atención a los riesgos derivados del tratamiento oncológico ya que la farmacocinética y la farmacodinámica de las terapias puede variar con la edad y la toxicidad derivada de la quimioterapia puede mermar de forma importante la calidad de vida del paciente (3,4). Otro factor importante es el término *edad fisiológica* que, a diferencia de

la edad cronológica, refleja el efecto acumulado que los distintos factores estresores han ocasionado en el organismo a lo largo de los años. La valoración geriátrica integral (VGI) realiza un análisis multidimensional y multidisciplinar del paciente anciano, elaborando un plan integrado y coordinado del tratamiento y del seguimiento a largo plazo (5).

Debido al bajo reclutamiento de pacientes mayores de 75 años en los ensayos clínicos, la evidencia científica disponible sobre los datos de eficacia y seguridad en ancianos con CCR proviene de análisis de subgrupos de estudios fase II-III realizados tanto en estadios localizados como metastásicos (6,7). Recientemente, se han publicado los resultados del estudio fase III GERICO (8), en el que 142 pacientes ≥ 70 años, vulnerables y con CCR que precisaban tratamiento adyuvante o una primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada, fueron randomizados en una proporción 1:1, a recibir algún tipo de intervención terapéutica tras la VGI inicial o el tratamiento estándar. Las intervenciones médicas más frecuentes fueron los cambios en la medicación (62 %), el tratamiento nutricional (51 %) y el tratamiento fisioterápico (39 %). El 45 % de los pacientes del grupo experimental completaron el tratamiento previsto frente al 28 % del grupo control ($p = 0,0366$). La calidad de vida de los pacientes que recibieron alguna intervención terapéutica mejoró objetivándose una disminución de la carga de morbilidad ($p = 0,048$) y una mejora en la movilidad ($p = 0,008$).

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER COLORRECTAL EN EL ANCIANO

En CCR estadio III la quimioterapia adyuvante basada en la combinación de fluoropirimidinas y oxaliplatino ha demostrado aproximadamente un 30 % de reducción del riesgo de recurrencia y un 22-32 % de reducción del riesgo de muerte. Este beneficio es más controvertido en pacientes con CCR estadio II donde únicamente aquellos que presenten un alto riesgo de recaída (≤ 12 ganglios aislados, estadio T4 en la pieza quirúrgica, perforación, invasión linfocelular/perineural y/o histología pobremente diferenciada) parecen obtener un mayor beneficio del tratamiento con fluoropirimidinas en monoterapia, a excepción de los pacientes que presenten déficit de proteínas reparadoras y/o inestabilidad de microsatélites (MSI/dMMR) (9-12).

En un estudio retrospectivo utilizando la base de datos SEER-Medicare (13) se incluyeron 6262 pacientes ≥ 65 años diagnosticados de CCR III entre los años 1991 y 1996 de los cuales solo el 55 % recibió tratamiento adyuvante en los 3 primeros meses después de la cirugía. Además, existía una disminución del tratamiento a mayor edad, y lo recibió el 78 % de los pacientes entre 65-69 años, el 34 % de los pacientes de 80-84 años y el 11 % de los de 85-89 años.

El tratamiento adyuvante con 5-fluorouracilo y leucovorín (5-FU/LV) fue el estándar de tratamiento hasta el año 2004 (9). En un estudio de cohortes con 3357 pacientes ≥ 67 años no se objetivó una disminución del beneficio de este esquema a mayor edad (14). Sin embargo, según lo reportado en otro estudio retrospectivo, sí que se observó un aumento del número de hospitalizaciones secundarias a la toxicidad derivada del tratamiento (11).

Posteriormente, capecitabina demostró ser una alternativa eficaz a 5-FU/LV en bolus (régimen de la Clínica Mayo) en este escenario con una menor frecuencia de efectos secundarios (15).

En el ensayo clínico fase III, MOSAIC (10), la adición de oxaliplatino al tratamiento con 5-FU/LV aumentó la supervivencia libre de recaída (SLR) y la supervivencia global (SG) de los pacientes con CCR III. Sin embargo, este beneficio parece no objetivarse en la población anciana. En el análisis de subgrupos de este mismo ensayo, en los pacientes de 70-75 años con CCR II-III no mostró un beneficio con el tratamiento de poliquimioterapia. En un análisis combinado de los estudios de adyuvancia con oxaliplatino no se observó un beneficio en SLR ni en SG comparado con 5-FU/LV en pacientes ≥ 70 años (16). En el análisis de subgrupos del estudio NSABP C-07, los pacientes ≥ 70 años con CCR II-II no se beneficiaban de la adición de oxaliplatino e incluso puede ser detrimental con una HR para SG de 1,18 (IC 95 % 0,86-1,62) (17).

A pesar de no disponer de estudios específicos, 5-FU/LV y capecitabina parecen ser buenas alternativas para los pacientes ancianos con CCR II-III con un perfil de toxicidad similar al objetivado en los pacientes más jóvenes. La adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante en la población ≥ 70 años debe ser individualizada, y la VGI puede jugar un papel decisivo.

TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

En las últimas décadas se han desarrollado varios fármacos para la enfermedad metastásica en cáncer de colon: bevacizumab, cetuximab, panitumumab, aflibercept, regorafenib y TAS-102. Todos ellos han demostrado un beneficio en supervivencia en CCRm en las distintas líneas de tratamiento bien en combinación con regímenes de quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) o en monoterapia en la enfermedad refractaria como es el caso de los dos últimos.

TERAPIA ANTI-VEGF: BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une de forma selectiva al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). En el cáncer colorrectal

metastásico (CCRm) está aprobado en primera y en segunda línea en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas (18-20). Existen dos estudios dirigidos específicamente a población anciana. En el ensayo randomizado fase III AVEX, 280 pacientes ≥ 70 años fueron randomizados a recibir tratamiento con capecitabina + bevacizumab vs. capecitabina en monoterapia. El estudio fue positivo para su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión (SLP), con una mediana de 9,1 meses en el grupo de la combinación frente a 5,2 meses del grupo control (HR 0,53; IC 95 % 0,41-0,69 $p < 0,0001$). Sin embargo, la mediana de SG, aunque fue mayor en la rama experimental, no alcanzó la significación estadística: 20,7 meses vs. 16,8 meses (HR 0,79; IC 95 % 0,57-1,09 $p = 0,18$) respectivamente (21).

El estudio de primera línea fase II PRODIGE 20 con 102 pacientes ≥ 75 años, mostró un beneficio con la combinación de quimioterapia (FOLFOX, FOLFIRI o 5-FU/LV) más bevacizumab en términos de eficacia y seguridad (co-objetivos primarios). La eficacia se definió como el control de la enfermedad 4 meses después de la randomización en ausencia de un deterioro en el índice de calidad de vida de Spitzer; y la seguridad, como la ausencia de toxicidad cardiovascular severa y hospitalizaciones. El 50 % de los pacientes que recibieron bevacizumab alcanzaron el objetivo de eficacia y el 60,9 % el de seguridad. Sin embargo, aunque existía una tendencia a un mayor control de la enfermedad en el grupo de bevacizumab, este se asociaba con un empeoramiento en la calidad de vida, una mayor tasa de hospitalización (34,8 % vs. 28,3 %) y un mayor porcentaje de eventos cardiovasculares grado 3-4 (13 % vs. 8,9 %) (22). En un subanálisis del estudio australiano fase II/III AGITG MAX, que comparó capecitabina vs. capecitabina + bevacizumab vs. capecitabina + mitomicina C + bevacizumab en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm, entre los 99 pacientes con ≥ 75 años, bevacizumab mejoró la SLP (8,8 meses vs. 5,8 meses) sin un aumento de los efectos secundarios y sin objetivarse un beneficio estadísticamente significativo en SG (23,24).

AFLIBERCEPT

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante formada por porciones de los lugares de unión del VEGF de los dominios extracelulares de los receptores humanos VEGFR-1 y 2, fusionados con una porción Fc de la IgG1 humana. Actúa como un receptor soluble que se une al VEGF-A así como a los ligandos PIGF y VEGF-B. Está indicado en pacientes con CCRm que han progresado a una terapia previa con oxaliplatino. En el análisis de subgrupos del estudio pivotal VELOUR, el beneficio en supervivencia fue similar en aquellos pacientes > 65 años frente a la población más joven,

aunque que existen datos de toxicidad en este subgrupo (25). Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento el estudio fase II, randomizado y multicéntrico AFEMA para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con FOLFIRI-aflibercept comparado con un tratamiento inicial de FOLFIRI-aflibercept (durante 6 ciclos) seguido de 5-FU + aflibercept de mantenimiento en pacientes ancianos con CCRm después de fracaso de un régimen con oxaliplatino (NCT03279289).

TERAPIAS ANTI-EGFR: CETUXIMAB Y PANITUMUMAB

Cetuximab es un anticuerpo recombinante de origen murino humanizado tipo inmunoglobulina G1 que se une de forma específica al dominio extracelular del EGFR e impide de forma competitiva la unión del receptor a sus ligandos naturales. Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2 que se une de forma específica al EGFR humano impidiendo la autofosforilación del receptor. Ambos están aprobados para el tratamiento del CCRm izquierdo, RAS/BRAF *wild type* en combinación con quimioterapia en primera o segunda línea y en monoterapia tras progresión a esquemas basados en oxaliplatino e irinotecán (26-34). Existen pocos datos en ensayos clínicos randomizados y prospectivos de eficacia y seguridad de estos dos fármacos en población anciana.

En un estudio fase II español del grupo de tumores digestivos TTD, se evaluó la eficacia de la combinación de capecitabina y cetuximab en primera línea de CCRm. Se incluyeron un total de 66 pacientes ≥ 70 años con una SLP de 8,4 meses vs. 6 meses en la población KRAS *wild type* y mutada respectivamente. El estudio requirió una enmienda al protocolo para disminuir la dosis de capecitabina a 1000 mg/m² tras el reclutamiento de 27 pacientes por toxicidad, fundamentalmente cutánea y hematológica (35).

En un análisis combinado del estudio OPUS y CRYSTAL se obtuvo que cetuximab en combinación con quimioterapia en primera línea de CCRm mejoraba tanto la SLP como la SG en pacientes de 70 años frente a la quimioterapia, aunque los datos no lograron la significación estadística: 8,9 meses vs. 7,2 meses (HR 0,93, IC 95 % 0,56-1,53; $p = 0,78$) y 23,3 meses vs. 15,1 meses para SG (HR 0,85; IC 95 % 0,58-1,23, $p = 0,38$) (36).

Se realizó un análisis retrospectivo, observacional de 657 pacientes (de los cuales 305 eran ≥ 65 años) que habían recibido cetuximab en combinación con quimioterapia para el tratamiento del CCRm con una eficacia y toxicidad similar en población joven y anciana, aunque parecía que la toxicidad cutánea y no cutánea era mayor y de mayor duración en el grupo de más edad (37).

En el análisis de subgrupos por edad del estudio de registro de panitumumab comparado con el mejor tratamiento de soporte (BSC), aquellos pacientes de

> 65 años presentaban una SLP similar a la de los pacientes de < 65 años (HR 0,60 y 0,51, respectivamente) (31). El estudio prospectivo, fase II, PANDA, comparó en primera línea panitumumab en combinación con un esquema ajustado de FOLFOX o con 5-FU/LV en monoterapia durante 12 ciclos seguido de panitumumab de mantenimiento en pacientes ≥ 70 años con CCRm RAS y BRAF *wild type*. Se randomizaron 185 pacientes a los que se realizó el cuestionario G8 previo al inicio del tratamiento y a la progresión de la enfermedad. La SLP (objetivo primario) fue similar en ambos brazos: 9,6 meses en el grupo de FOLFOX vs. 9,1 meses en el grupo de 5-FU/LV con una tasa de respuestas del 65 % vs. 57 % respectivamente. Sin embargo, se observó una menor incidencia de eventos adversos grado 3 o 4 en el grupo de 5-FU/LV, incluida la neutropenia, la diarrea, la estomatitis y la neurotoxicidad (38,39).

Otro estudio prospectivo fase II con panitumumab en monoterapia en primera línea de tratamiento en pacientes frágiles con ≥ 70 años y un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *status* < 3 con CCRm KRAS (exón 2) *wild type* incluyó 33 pacientes a los que se realizó previo al inicio del tratamiento una valoración geriátrica que incluía los cuestionarios de Charlson, Lawton, el índice de Katz y el test mini-mental, entre otros. Con una mediana de seguimiento de 7,1 meses, la mediana de SLP (objetivo primario) fue de 4,3 meses con una tasa de control de la enfermedad del 63,6 %. El evento adverso más frecuente fue el *rash* acneiforme con un 15,2 % de eventos G3 (40).

REGORAFENIB

Regorafenib es un fármaco antitumoral oral que bloquea varias proteinquinas implicadas en la angiogénesis tumoral (VEGFR-1, -2, -3, TIE-2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF, BRAF), la metástasis (VEGFR-3, PDGFR y FGFR) y la inmunidad tumoral (CSF1R). Está aprobado para pacientes con CCRm que han progresado a las terapias estándar con fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán en base a los resultados del estudio pivotal CORRECT (41).

El estudio fase II FFCO 1404 - REGOLD incluyó 43 pacientes ≥ 70 años que habían progresado a terapias previas con fluoropirimidinas, anti-VEGF o anti-EGFR. Los pacientes fueron sometidos a una valoración geriátrica integral previo al inicio del tratamiento. La SLP y SG fueron de 2,2 y 7,5 meses respectivamente con una tasa de control de la enfermedad a 2 meses del 31,4 % en 35 pacientes evaluados. La mediana de tiempo al deterioro de la autonomía y de la calidad de vida fue de 3,1 y 3,2 meses. Se objetivó una tendencia a un mayor beneficio en TCE en los pacientes menores de 80 años y un mayor abandono de la medicación secundario a toxicidad en aquellos con ECOG-PS > 1, > 80 años y una menor autonomía basal (42) (Tabla I).

La dosis inicial de regorafenib de 160 mg/día durante 21 días cada 28 días (3 semanas *on*, 1 semana *off*) es una de las causas principales de menor adherencia al tratamiento debido a los efectos secundarios. En el estudio fase II randomizado de optimización de dosis

TABLA I
RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PROSPECTIVOS REALIZADOS EN POBLACIÓN ANCIANA MENCIONADOS EN LA REVISIÓN

Estudio	Fase	Línea de tratamiento	Régimen	n	Edad	Valoración geriátrica	Resultados (objetivo primario)
AVEX (21)	III	1	Cap + Bev vs. Cap	280	≥ 70	No	SLP: 9,1 vs. 5,2 meses; p < 0,0001
PRODIGE 20 (22)	II	1	QT + Bev vs. QT	102	≥ 75	No	TCE: 78,3 % vs. 73,3 % Eficacia: 50 % vs. 57,8 % Seguridad: 60,9 % vs. 71,1 %
Sastre J, et al. (35)	II	1	Cap + Cet	66	≥ 70	No	TRO: 31,8 % (TCE: 84,8 %)
PANDA (38,39)	II	1	FOLFOX + Pan vs. 5-FU/LV + Pan	185	≥ 70	Sí (cuestionario G8)	SLP: 9,6 vs. 9,1 meses
Sastre J, et al (40)	II	1	Panitumumab	33	≥ 70	Sí (Charlson, Lawton, Katz y mini-mental)	SLP: 4,3 meses (mediana de seguimiento 7,1 meses)
FFCO 1404 - REGOLD (42)	II	≥ 3	Regorafenib	43	≥ 70	Sí (valoración geriátrica integral)	TCE a 2 meses: 31,4 %

Cap: capecitabina; Bev: bevacizumab; QT: quimioterapia; Cet: cetuximab; Pan: panitumumab; SLP: supervivencia libre de progresión; TCE: tasa de control de la enfermedad; TRO: tasa de respuestas objetivas.

de regorafenib, REDOS, 123 pacientes fueron aleatorizados a recibir regorafenib según la pauta estándar o una pauta con escalada de dosis comenzando a 80 mg/día y aumentando en 40 mg semanales hasta alcanzar la dosis de 160 mg/día. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo experimental de escalada de dosis pudieron recibir el tercer ciclo con la pauta completa (43 % vs. 26 %) con una menor tasa de efectos secundarios. El estudio no fue específico para población anciana pero esta estrategia puede ser útil para este grupo etario (43).

TRIFLURIDINA-TIPIRACILO (TAS-102)

TAS-102 es un fármaco compuesto por la trifluridina, análogo de los nucleósidos con efecto inhibidor de la timidilato sintetasa, y un inhibidor de la timidina fosforilasa, el tipiracilo. Está indicado en monoterapia en el tratamiento de pacientes con CCRm que hayan sido previamente tratados o no se les considere candidatos al tratamiento con las terapias disponibles, incluida la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, agentes anti-VEGF y anti-EGFR. En el estudio fase III RECURSE que incluyó un total de 800 pacientes, se objetivó un beneficio para su objetivo primario, la SG, de 7,1 meses vs. 5,3 meses frente al mejor tratamiento de soporte (BSC). Las toxicidades más frecuentemente observadas fueron la hematológica y la gastrointestinal, pero en esta última se objetivaron sobre todo eventos grado 1-2 (44).

Recientemente, se han publicado los datos de un estudio retrospectivo en vida real de TAS-102 en población anciana que incluyó 50 pacientes mayores de 70 años con un ECOG-PS 0-1. La SG y SLP fueron de 6,7 y 2,1 meses, respectivamente con una tasa de estabilización de la enfermedad del 58 %. La calidad de vida fue medida mediante el EORTC-QOL C30 con una correlación positiva entre el control de la enfermedad y la mejoría en la calidad de vida con un valor de 0,58 (IC 95 % 0,24-0,79; $p = 0,006$). La toxicidad hematológica fue la más frecuente, un 26 % de pacientes experimentaron neutropenia grado 3-4 que requirió el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) profiláctico y un 16 % desarrolló fiebre neutropénica. La toxicidad no hematológica grado 3-4 fue infrecuente, la mayoría de los eventos fueron de grado 1-2 (45).

A la espera de los resultados del estudio fase III SOLSTICE (NCT03869892), la combinación de TAS-102 y bevacizumab puede ser otra opción de tratamiento en primera línea para pacientes con CCRm no candidatos a un doblete de quimioterapia. En un estudio japonés multicéntrico fase II, 39 pacientes con una mediana de edad de 76 años recibieron dicha combinación y alcanzaron unas medianas de SLP y SG de 9,4 y 22,4 meses, con un perfil de efectos secundarios similares a los objetivados en estudios previos (46).

INHIBIDORES DEL CHECKPOINT INMUNE

El estudio fase III KEYNOTE-177, de pembrolizumab en primera línea para pacientes con CCRm y MSI/dMMR, demostró un aumento significativo de la SLP con pembrolizumab frente al tratamiento quimioterápico convencional (16,5 vs. 8,2 meses con HR 0,60 [IC 95 % 0,45-0,80; $p = 0,0002$]) con un perfil de toxicidad favorable al grupo experimental (47). Anteriormente, diversos ensayos clínicos con inhibidores del *checkpoint* habían demostrado beneficio en pacientes con CCRm MSI/dMMR tras el fracaso a las terapias convencionales (48-50). No existen datos del tratamiento con inhibidores del *checkpoint* en población anciana con CCRm.

CONCLUSIÓN

Los datos de ensayos clínicos en población anciana con CCRm son limitados y en ocasiones deben ser interpretados con cautela, dado que la mayoría se tratan de estudios retrospectivos o subanálisis de estudios prospectivos. Estos últimos, con frecuencia, no representan la realidad de este grupo etario ya que estos pacientes suelen cumplir con los criterios de exclusión debido a la presencia de comorbilidades.

En los últimos años se han desarrollado varios estudios fase II con los distintos agentes quimioterápicos o terapia antidiaria utilizados en CCRm en población anciana, incluyendo en algunos casos, una valoración geriátrica. Dada la incidencia de CCRm en este grupo etario, es necesario el desarrollo de estudios fases III que incluyan herramientas de valoración geriátrica a fin de dilucidar qué paciente anciano se puede beneficiar de un tratamiento con poliquimioterapia estándar en ausencia de fragilidad y en qué pacientes es preciso utilizar regímenes adaptados a fin de lograr un aumento de la supervivencia global sin un detrimento en su calidad de vida.

Conflicto de intereses: la autora declara que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

Mónica Granja Ortega
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: monica.granja.ortega@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:E359-86.

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Cancer Institute (NCI): United States Cancer Statistics. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
3. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997;13:169-83.
4. Schrijvers D, Highley M, de Bruyn E, et al. Role of red blood cells in pharmacokinetics of chemotherapeutic agents. *Anticancer Drugs* 1999;10:147-53.
5. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, et al. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol* 2018;19(6):e305-16.
6. Yee KW, Pater JL, Pho L, et al. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol* 2003;21:1618-23.
7. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012;30:2036-8.
8. Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, et al. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer* 2021;124(12):1949-58.
9. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004;22:1797-806.
10. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-51.
11. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-71.
12. Petrelli F, Ghidini M, Cabiddu M, et al. Microsatellite Instability and Survival in Stage II Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anticancer Res* 2019;39(12):6431-41.
13. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, et al. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:850-7.
14. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:3992-8.
15. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
16. Tournigand C, André T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3353-60.
17. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011;29:3768-74.
18. Kabbavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3697-705.
19. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1539-44.
20. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29-37.
21. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(11):1077-85.
22. Aparicio T, Bouché O, Taieb J, et al. Bevacizumab+chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial-PRODIGE 20 study results. *Ann Oncol* 2018;29:133-8.
23. Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ, et al. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3191-8.
24. Price TJ, Zannino D, Wilson K, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: a subgroup analysis from the AGITG MAX trial: an international randomised controlled trial of Capecitabine, Bevacizumab and Mitomycin C. *Ann Oncol* 2012;23(6):1531-6.
25. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3499-506.
26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Cetuximab plus 5-FU/FA/oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): OPUS, a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18):4035.
27. Cutsem EV, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): the CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007;25(Suppl. 18):4000.
28. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(14):2311-9.
29. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl. 15):3504.
30. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017;3(2):194-201. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.3797
31. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
32. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-55.
33. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS Exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240-7.
34. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI +/- panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):107-16.
35. Sastre J, Gravalos C, Rivera F, et al. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist* 2012;17(3):339-45.
36. Folprecht G, Kohne CH, Bokemeyer C, et al. Cetuximab and 1st-line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (MCR): a pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies (abstract no 597P). 35th ESMO Congress; 8-12 Oct 2010; Milan.

37. Jehn CF, Böning L, Kröning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012;106:274-8.
38. Battaglin F, Schirripa M, Buggin F, et al. The PANDA study: a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients. *BMC Cancer* 2018;18(1):98.
39. Lonardi S, Schirripa M, Buggin F, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. *J Clin Oncol* 2020;18(Suppl.15):4002.
40. Sastre J, Massuti B, Pulido G, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer* 2015;51:1371-80.
41. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
42. Aparicio T, Darut-Jouve A, Khemissa Akouz F, et al. Single-arm phase II trial to evaluate efficacy and tolerance of regorafenib monotherapy in patients over 70 with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma FFCD 1404 - REGOLD. *J Geriatr Oncol* 2020;11(8):1255-62.
43. Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1070-82.
44. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
45. Cicero G, Addeo R, De Luca R, et al. TAS-102 in metastatic colorectal cancer (mCRC): efficacy, tolerability, and quality of life in heavily pretreated elderly patients: a real-life study. *Drugs Context* 2020;9:2020-6-3.
46. Oki E, Makiyama A, Miyamoto Y, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as a first-line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer (KSCC1602): A multicenter phase II trial. *Cancer Med* 2021;10(2):454-61.
47. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18.
48. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
49. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11-9.
50. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91.

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, irresecables, 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.

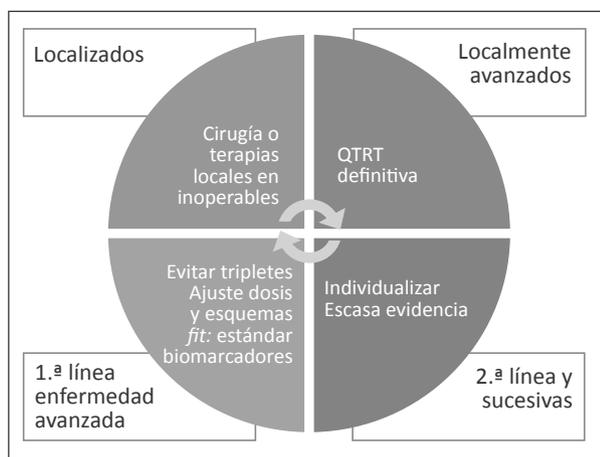


Fig. 1. Propuesta de abordaje terapéutico en tumores esofagogastricos en paciente anciano.

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).

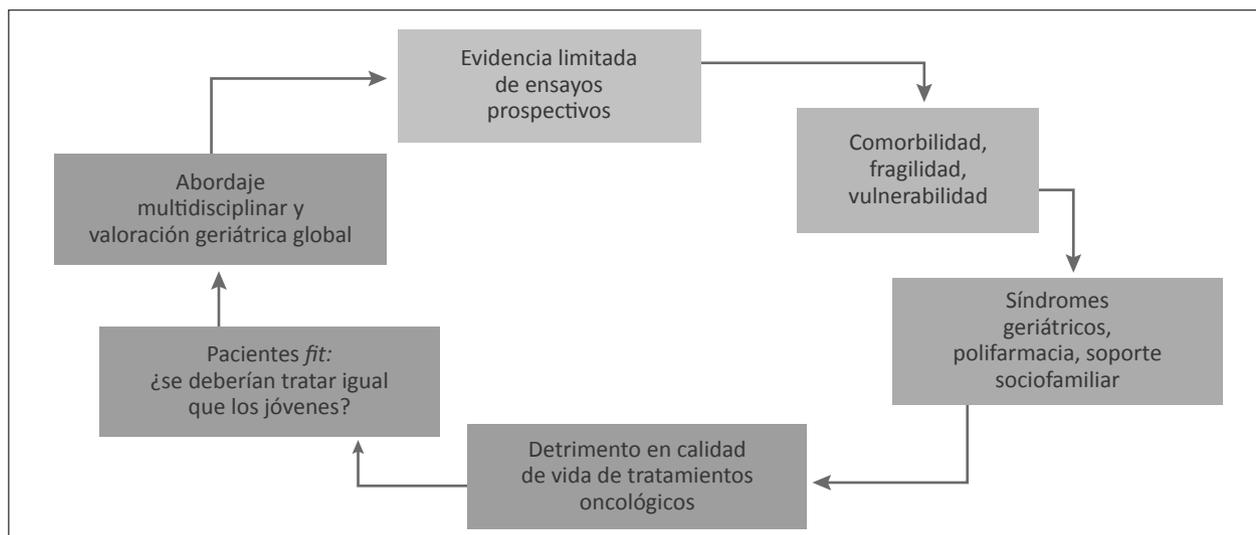


Fig. 2. Consideraciones sobre los tumores digestivos no colorrectales en el paciente anciano.

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

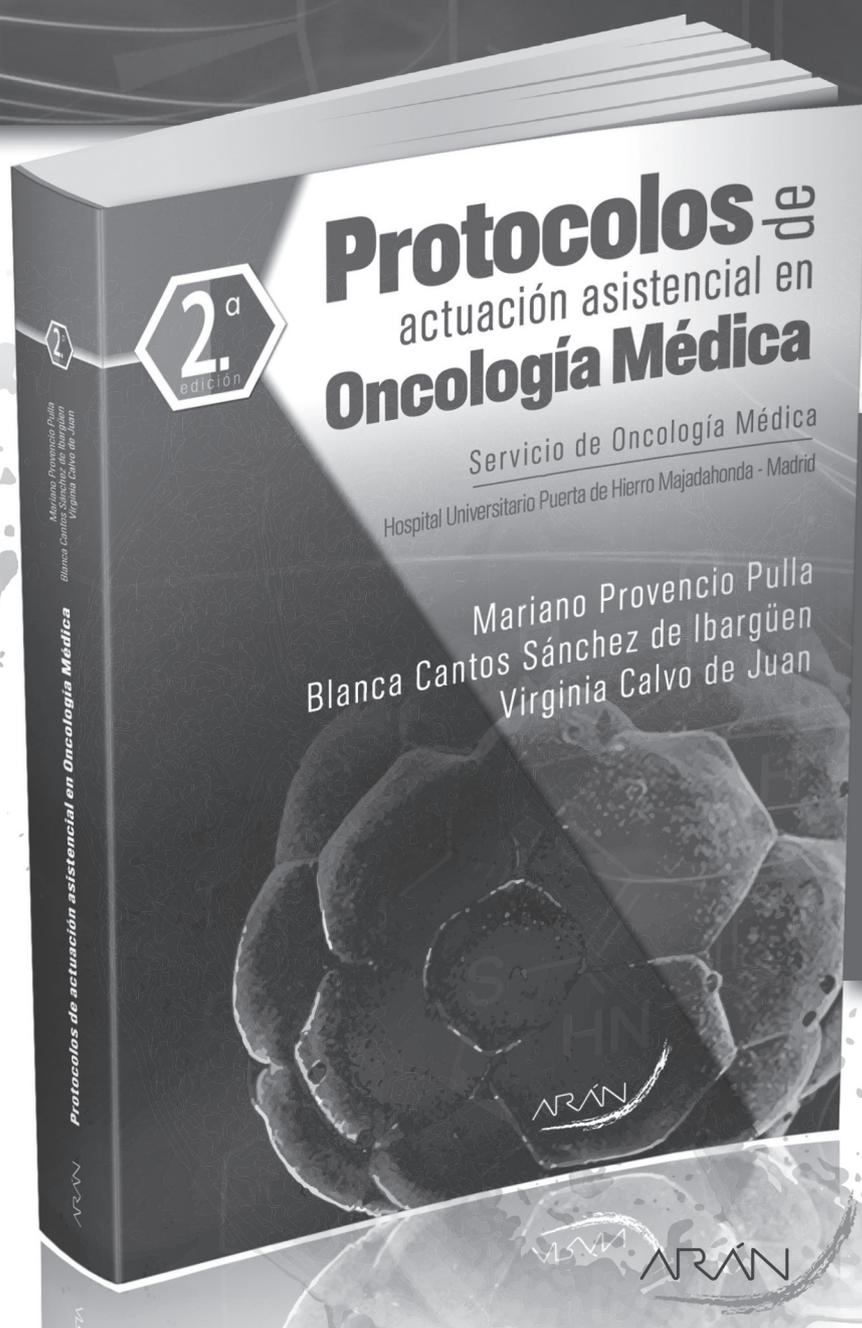
1. Cancer genome Atlas Research Group. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513(7517):202-9.
2. Schendel J, Jost E, Mah M, et al. Gastric cancer management in elderly patients: a population-based study of treatment patterns and outcomes in gastric cancer patients > 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.

2.ª edición del libro

Protocolos de actuación asistencial en **Oncología Médica**



Coordinadores:

Mariano Provencio Pulla
Blanca Cantos Sánchez de Ibargüen
Virginia Calvo de Juan

Servicio de Oncología Médica

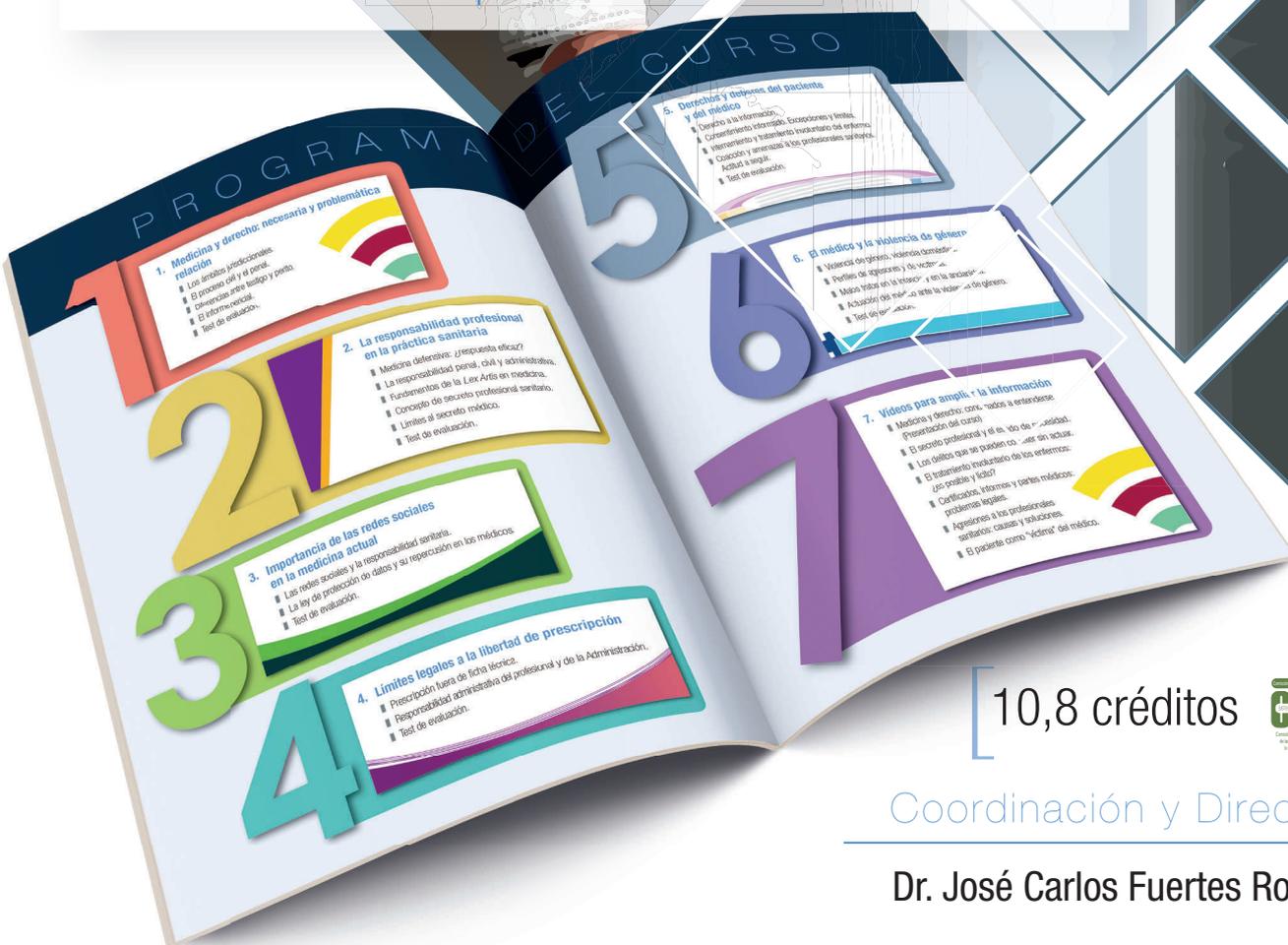
Hospital Universitario Puerta
de Hierro Majadahonda - Madrid

www.grupoaran.com

2.^a
EDICIÓN

MEDICINA Y DERECHO

Conceptos básicos para sobrevivir a la práctica diaria



10,8 créditos



Coordinación y Dirección

Dr. José Carlos Fuertes Rocañín

Del 26/04/2021 al 26/04/2022

Organiza



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS

Patrocina

