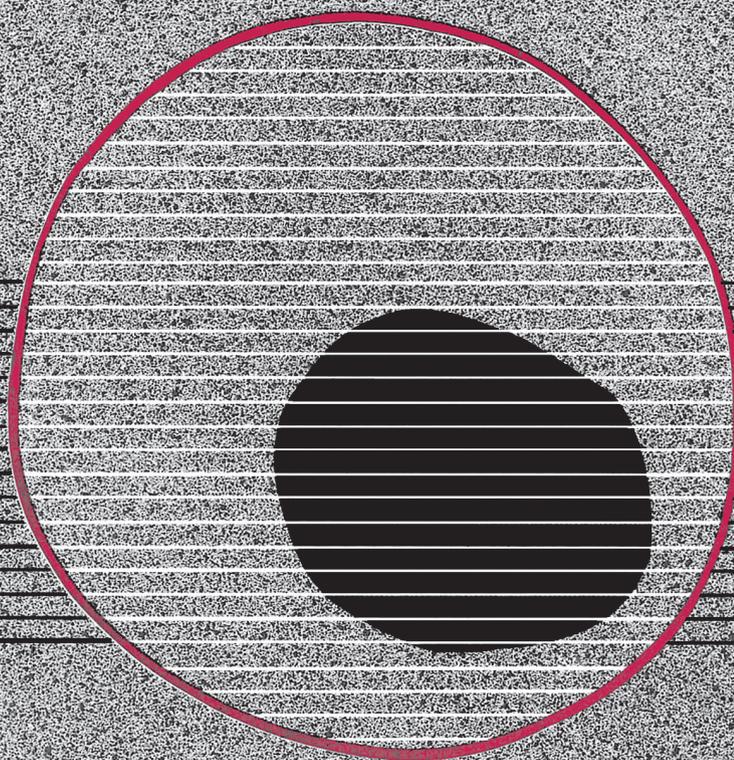


revisiones en

# CANCER

## ONCOLOGÍA GERIÁTRICA II

VOL. 21, NUM. 6, 2007



ARÁN

compartir  
sonreír  
dar



sentir

Primer y único antagonista del  
receptor estrogénico sin efecto  
agonista para el tratamiento del  
cáncer de mama avanzado

Es tiempo de

**FASLODEX**<sup>®</sup>  
fulvestrant

Una vez al mes - para vivir a diario



AstraZeneca   
**ONCOLOGY**  
Putting progress into practice

revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Subdirector:**

Dr. M. Martín Jiménez (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)  
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)  
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)  
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)  
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)  
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)  
Prof. D. Espinós (Madrid)  
Prof. J. Estapé (Barcelona)  
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)  
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)  
Prof. M. González Barón (Madrid)  
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)  
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)  
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)  
Dr. E. Lanzós González (Madrid)  
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)  
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)

Dr. E. Lizón Giner (Alicante)  
Dr. J. J. López López (Barcelona)  
Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)  
Prof. A. Matilla (Málaga)  
Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)  
Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)  
Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)  
Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)  
Dr. G. Pérez Manga (Madrid)  
Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)  
Dr. A. Subías (Barcelona)  
Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)  
Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)  
Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)  
Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)  
Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)

© Copyright 2007. ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

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

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

ARÁN EDICIONES, S.L.

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

08021 BARCELONA - Muntaner, 270, 4.º A - Telf.: 93 201 69 00 - Fax: 93 201 70 28  
<http://www.grupoaran.com>



**DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** ARIMIDEX<sup>®</sup> 1 mg comprimidos recubiertos con película. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene: Principio Activo: Anastrozol (D.O.E.) 1 mg. Para excipientes, ver "Lista de excipientes" **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimido blanco, redondo y biconvexo, con el logotipo en una cara y la concentración en la otra. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Tratamiento del cáncer de mama avanzado en mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado su eficacia en pacientes con receptor estrogénico negativo a menos que hayan presentado una respuesta clínica positiva previa a tamoxifeno. Tratamiento adyuvante de mujeres postmenopáusicas que presenten cáncer de mama invasivo en estadios iniciales con receptor hormonal positivo. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres postmenopáusicas con receptor hormonal positivo, que hayan recibido tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante un periodo de 2 a 3 años. **Posología y forma de administración. Adultos (incluyendo pacientes geriátricas):** 1 comprimido de 1 mg, una vez al día, por vía oral. **Pediatría:** No se recomienda su utilización en niños. **Pacientes con alteración renal:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración renal leve o moderada. **Pacientes con alteración hepática:** No se recomienda ajuste de dosis en pacientes con alteración hepática leve. En estadios iniciales, la duración recomendada del tratamiento es de 5 años. **Contraindicaciones.** El empleo de ARIMIDEX está contraindicado en: - Mujeres pre-menopáusicas - Mujeres embarazadas o durante período de lactancia - Pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto) - Pacientes con enfermedad hepática moderada o grave - Pacientes con hipersensibilidad conocida a Anastrozol o a cualquiera de los excipientes indicados en el apartado "Lista de excipientes". No se deberá administrar ARIMIDEX junto con terapias que incluyan estrógeno, puesto que afectaría adversamente su acción farmacológica. Tratamiento concomitante con tamoxifeno (ver apartado "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción"). **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** No se recomienda la administración de ARIMIDEX en niños ya que no se ha establecido su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. Deberá ser definida bioquímicamente la menopausia en pacientes en las que existan dudas sobre su estado hormonal. No se dispone de datos que avalen el uso seguro de ARIMIDEX en pacientes con alteración hepática moderada o grave, o en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto). A las mujeres con osteoporosis o con riesgo de padecerla, se les deberá evaluar su densidad mineral ósea de forma protocolizada por densitometría ósea, por ejemplo escáner DEXA, al inicio del tratamiento y posteriormente a intervalos regulares. El tratamiento o la profilaxis para la osteoporosis deberá iniciarse de modo apropiado y monitorizarse cuidadosamente. No se dispone de datos para el uso de Anastrozol con análogos de la LHRH; no debiéndose emplear esta combinación fuera del ámbito de los ensayos clínicos. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea. Actualmente no se dispone de datos adecuados, que demuestren el efecto de los bisfosfonatos sobre la reducción de la densidad mineral ósea provocada por Anastrozol, o su utilidad cuando se emplean de forma preventiva. Este medicamento contiene lactosa. Las pacientes con problemas congénitos raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar esta especialidad. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Estudios clínicos de interacción con antipirina y cimetidina indican que es improbable que la co-administración de ARIMIDEX con otros fármacos produzca interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por el citocromo P450. Una revisión de la base de datos de los ensayos clínicos sobre seguridad no reveló evidencia de interacción clínicamente significativa en pacientes tratadas simultáneamente con ARIMIDEX y con fármacos prescritos de forma habitual. No se deberán administrar terapias estrogénicas junto con ARIMIDEX, ya que éstas anularían su efecto farmacológico. No deberá administrarse concomitantemente tamoxifeno y ARIMIDEX, puesto que puede observarse una disminución de la acción farmacológica de este último. (Ver apartado "Contraindicaciones"). **Embarazo y lactancia.** ARIMIDEX está contraindicado durante el embarazo o la lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.** Es improbable que ARIMIDEX altere la capacidad de las pacientes para conducir y utilizar maquinaria; no obstante, se han comunicado astenia y somnolencia durante el tratamiento con ARIMIDEX, debiéndose tomar precauciones al realizar estas actividades mientras tales síntomas persistan. **Reacciones adversas.** Muy frecuentes ( $\geq 10\%$ ) Vascular: Sofocos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Frecuentes ( $\geq 1\%$  y  $< 10\%$ ) General: Astenia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Musculoesqueléticas, tejido conjuntivo y óseo: Dolor/rigidez en las articulaciones, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema reproductor y mama: Sequedad vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada. Tejido cutáneo y subcutáneo: Debilitamiento del cabello, principalmente de naturaleza leve o moderada. Erupción cutánea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Náuseas, principalmente de naturaleza leve o moderada. Diarrea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Cefalea, principalmente de naturaleza leve o moderada. Poco frecuentes ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) Sistema reproductor y mama: Hemorragia vaginal, principalmente de naturaleza leve o moderada\*. Metabolismo y nutrición: Anorexia, principalmente de naturaleza leve. Hipercolesterolemia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Gastrointestinal: Vómitos, principalmente de naturaleza leve o moderada. Sistema nervioso: Somnolencia, principalmente de naturaleza leve o moderada. Muy raras ( $< 0,01\%$ ) Tejido cutáneo y subcutáneo: Eritema multiforme. Síndrome de Stevens-Johnson. Reacciones alérgicas, incluyendo angioedema, urticaria y anafilaxis. \*Se ha comunicado raramente hemorragia vaginal, principalmente en pacientes con cáncer de mama avanzado durante las primeras semanas tras el cambio desde la terapia hormonal existente al tratamiento con ARIMIDEX. Si la hemorragia persiste, se deberá considerar una evaluación adicional. Debido a que ARIMIDEX disminuye los niveles de estrógenos circulantes, puede provocar una reducción en la densidad mineral ósea situando a algunas pacientes en un mayor riesgo de fractura (ver apartado "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Se ha comunicado raramente ( $\geq 0,1\%$  y  $< 1\%$ ) elevación de gamma-GT y fosfatasa alcalina; no habiéndose establecido una relación causal con estos cambios. En la siguiente tabla se presenta la frecuencia de las reacciones adversas predefinidas en el ensayo ATAC, independientemente de su causa, notificadas en pacientes que estaban recibiendo el tratamiento del ensayo y durante un periodo de hasta 14 días después de haber interrumpido dicho tratamiento. Tras una mediana de seguimiento de 68 meses, se observó una tasa de fractura de 22 por 1.000 pacientes-año y 15 por 1.000 pacientes-año para los grupos de ARIMIDEX y de tamoxifeno, respectivamente, siendo la tasa de fractura observada para ARIMIDEX similar al rango notificado para las poblaciones postmenopáusicas de acuerdo con la edad. No se ha determinado si las tasas de fractura y osteoporosis observadas en las pacientes del ensayo ATAC en tratamiento con Anastrozol ponen de manifiesto un efecto protector de tamoxifeno, o un efecto específico de Anastrozol, o ambos. La incidencia de osteoporosis en pacientes tratadas con ARIMIDEX fue del 10,5%, mientras que en el grupo de tamoxifeno fue del 7,3%. **Sobredosis.** Existe experiencia clínica limitada de sobredosificación accidental. En estudios en animales, Anastrozol demostró baja toxicidad aguda. Se han realizado ensayos clínicos con varias dosis de ARIMIDEX, hasta 60 mg en una dosis única administrada a voluntarios varones sanos y hasta 10 mg diarios a mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado; estas dosis fueron bien toleradas. No se ha establecido una dosis única de ARIMIDEX que produzca síntomas que conlleven riesgo para la vida. No existe antídoto específico en caso de sobredosis y el tratamiento debe ser sintomático. En el tratamiento de una sobredosificación, deberá considerarse la posibilidad de que se hayan administrado agentes múltiples. Se puede inducir vómito si la paciente está consciente. La diálisis puede ser útil, ya que ARIMIDEX no presenta una alta unión a proteínas. Están indicadas medidas generales de soporte, incluyendo la monitorización frecuente de los signos vitales y la observación cuidadosa de la paciente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Lactosa (monohidrato), Povidona, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 300 y Dióxido de titanio. **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** Cinco años. **Precauciones especiales de conservación.** No conservar a temperatura superior a 30°C. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Cartóns con contenido blisters de PVC/Aluminio de 20, 28, 30, 84, 98, 100 y 300 comprimidos. Es posible que solamente se comercialicen algunos tamaños de envase; así, en España el formato es un envase calendario conteniendo blisters de 28 comprimidos recubiertos con película de 1 mg de Anastrozol por comprimido. **Instrucciones de uso y manipulación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca Farmacéutica, Spain, S.A. / C/ Serrano Galvache, 56 - Edificio Roble. 28033 Madrid. **NUMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** PL 17901/0002 (En España: 61.286). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 18 Junio 2000/10 Agosto 2005. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 30 de Junio de 2006. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase calendario con 28 comprimidos de 1 mg de Anastrozol por comprimido. PVP 124,20 €; PVPiva 129,16 €. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 3.Jul.2006 (II-Switching)/28.Abril.2006 (SmPc).**

Reacciones adversas	Arimidex (N=3092)	Tamoxifeno (N=3094)
Sofocos	1104 (35,7%)	1264 (40,9%)
Dolor/rigidez en las articulaciones	1100 (35,6%)	911 (29,4%)
Cambios de humor	597 (19,3%)	554 (17,9%)
Fatiga/astenia	575 (18,6%)	544 (17,6%)
Náuseas y vómitos	393 (12,7%)	384 (12,4%)
Fracturas	315 (10,2%)	209 (6,8%)
Fracturas de columna, cadera, o muñeca/de Colles	133 (4,3%)	91 (2,9%)
Fracturas de muñeca/de Colles	67 (2,2%)	50 (1,6%)
Fracturas de columna	43 (1,4%)	22 (0,7%)
Fracturas de cadera	28 (0,9%)	26 (0,8%)
Cataratas	182 (5,9%)	213 (6,9%)
Hemorragia vaginal	167 (5,4%)	317 (10,2%)
Alteración cardiovascular isquémica	127 (4,1%)	104 (3,4%)
Angina de pecho	71 (2,3%)	51 (1,6%)
Infarto de miocardio	37 (1,2%)	34 (1,1%)
Alteración arterial coronaria	25 (0,8%)	23 (0,7%)
Isquemia miocárdica	22 (0,7%)	14 (0,5%)
Flujo vaginal	109 (3,5%)	408 (13,2%)
Cualquier acontecimiento tromboembólico venoso	87 (2,8%)	140 (4,5%)
Acontecimientos tromboembólicos venosos profundos, incluyendo embolia pulmonar	48 (1,6%)	74 (2,4%)
Acontecimientos cerebrovasculares isquémicos	62 (2,0%)	88 (2,8%)
Cáncer endometrial	4 (0,2%)	13 (0,6%)



UN BUEN  
RESULTADO  
CONFIRMA UNA  
BUENA ELECCIÓN  
A TIEMPO

“Tratamiento  
adyuvante de mujeres  
postmenopáusicas  
que presenten  
cáncer de mama  
invasivo en estadios  
iniciales con receptor  
hormonal positivo” <sup>(1)</sup>



**Arimidex**<sup>®</sup>  
anastrozol



Más eficaz y mejor  
tolerado que tamoxifeno <sup>(2)</sup>



ARI-17-1106-A

**AstraZeneca**  
**ONCOLOGY**  
Putting progress into practice

<sup>(1)</sup>Incluido en ficha técnica actualmente autorizada.

<sup>(2)</sup>ATAC Trialists' Group. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60-62

# 40.000 UI\*



## EPREX®: CONTROL RÁPIDO Y EFICAZ DE LA ANEMIA<sup>1-4</sup>

INDUCIDA POR QUIMIOTERAPIA

AHORA EN JERINGAS PRECARGADAS



 JANSSEN-CILAG  
[www.janssen-cilag.es](http://www.janssen-cilag.es)

\*Dosis inicial utilizada 40.000 UI con aumento a 60.000 UI en caso de no responder a la 4ª semana.

[www.infoanemia.com](http://www.infoanemia.com)

revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

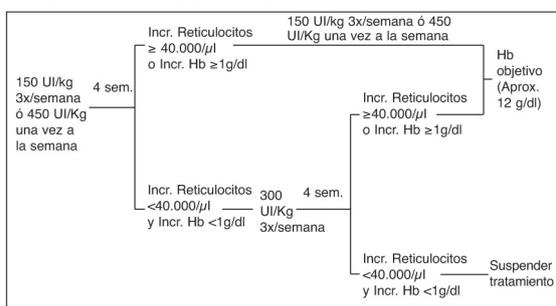
**VOL. 21**

**NÚM. 6**

Cáncer de mama en la mujer anciana A. Lluch, I. Chirivella, J. A. Pérez-Fidalgo	257
Cáncer ginecológico en la anciana J. A. Arranz Arijja	269
Cáncer de pulmón en el paciente geriátrico E. Felip, S. Cedrés, R. Morales	278
Cáncer de próstata en el anciano A. Arcediano, J. Cassinello	284
Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano B. García Paredes, L. Villalobos León, L. Rodríguez Lajusticia, J. Sastre	295
Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente geriátrico P. García Alfonso, A. Muñoz Martín, P. Khosravi Shahi, V. Martínez Marín	302

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringas precargadas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Epoetina alfa 40.000 UI o 336 microgramos por ml. Una jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI o 168 microgramos de epoetina alfa. Una jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI o 336 microgramos de epoetina alfa. Epoetina alfa es producida en células de ovario de Hämster Chino mediante tecnología de ADN recombinante. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable en jeringas precargadas. Solución transparente e incolora.

**4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** – Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión. – EPREX se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser sopesado frente al riesgo conocido de eventos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hb 10-13 g/dl, [6,2-8,1 mmol/l], sin déficit de hierro) si no se dispone de técnicas para la conservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones). – EPREX se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin déficit de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: Hb 10-13 g/dl) para quienes no está disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml). Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito periquirúrgico. **4.2. Posología y forma de administración. Forma de Administración.** Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color. a) **Inyección intravenosa:** durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. Es preferible utilizar una inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gripales como reacción al tratamiento. No administrar en perfusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos. b) **Inyección subcutánea:** por lo general no deberá exceder de un volumen máximo de 1 ml en el lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección. Las inyecciones se administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia:** Se deberá utilizar la vía subcutánea. La terapia con epoetina alfa debería administrarse a pacientes con anemia (p.ej.: Hb  $\leq$  11 g/dl (8,6 mmol/l)). La concentración de hemoglobina objetivo que pretende conseguirse es aproximadamente de 12 g/dl (7,5 mmol/l). El nivel de hemoglobina no debería exceder 13 g/dl (8,1 mmol/l) (Ver Sección 5.1). La terapia con epoetina alfa debería continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia. La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Alternativamente, EPREX puede ser administrado con una dosis inicial de 450 UI/kg subcutánea una vez a la semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado  $\geq$ 40.000 células/ $\mu$ l por encima de los valores basales, la dosis deberá mantenerse en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana. Si el aumento de la hemoglobina es  $<$  1 g/dl ( $<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado  $<$  40.000 células/ $\mu$ l por encima de los valores basales, se incrementará la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la hemoglobina ha aumentado  $\geq$  1 g/dl ( $\geq$ 0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado  $\geq$ 40.000 células/ $\mu$ l, la dosis deberá mantenerse en 300 UI/kg 3 veces por semana. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado  $<$  1 g/dl ( $<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado  $<$  40.000 células/ $\mu$ l por encima de los valores basales, es poco probable que se produzca una respuesta y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama:



respetadas en los pacientes que reciben epoetina alfa. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. El uso de epoetina alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no están participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epoetina alfa, se deberán determinar los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica. En todos los pacientes tratados con epoetina alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada necesariamente. Epoetina alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epoetina alfa. Epoetina alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica. Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento permanecerá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemólisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B<sub>12</sub> o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados. • En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro oral de 200-300 mg/día. También, deberán considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide aumentar la dosis de epoetina alfa en los pacientes oncólogos. **Aplasia Pura de Células Rojas.** Se ha notificado muy raramente aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento subcutáneo con Epoetina. En pacientes que desarrollen repetidamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigar las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, de folato o de vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si el recuento de reticulocitos corregido para anemia (es decir, el "índice" de reticulocitos) es bajo ( $<$  20.000/mm<sup>3</sup> o  $<$  20.000/microlitro o  $<$  0,5%), los recuentos de plaquetas y de glóbulos blancos son normales, y si no se ha encontrado ninguna otra causa de falta de eficacia, se deberán determinar los anticuerpos frente a eritropoyetina y se deberá considerar un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR. Si se sospecha de APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, debería suspenderse el tratamiento con EPREX inmediatamente. No se debería comenzar otra terapia eritropoyética debido al riesgo de una reacción cruzada. Cuando esté indicado pueden administrarse los tratamientos necesarios tal como la realización de transfusiones sanguíneas. **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática recibiendo quimioterapia.** Cuando se valore en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epoetina alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe de tener en cuenta una posible demora de 2-3 semanas entre la administración de eritropoyetina y la aparición de los hematíes inducidos por la misma. Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncólogos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl (1,25 mmol/l) por mes o el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l) se deberá seguir minuciosamente el ajuste de la dosis detallada en la sección 4.2 (ver sección 4.2: Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática que reciben quimioterapia - Ajuste de dosis). Como se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ATVs) en pacientes con cáncer recibiendo agentes eritropoyéticos (ver sección 4.8 Efectos adversos), el riesgo deberá ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento (con epoetina alfa) particularmente en pacientes con cáncer con un mayor riesgo de acontecimientos tromboticos vasculares, tales como obesidad y pacientes con una historia anterior de ATVs (p. ej. trombosis de las venas profundas o embolismo pulmonar). **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación de sangre autóloga.** Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución rutinaria del volumen. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epoetina alfa. Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes. Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal  $>$  13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal  $>$  13 g/dl. **Pacientes con insuficiencia renal crónica.** Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con EPREX por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con EPREX en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Esta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de EPREX. **Potencial de crecimiento tumoral.** Las eritropoyetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las eritropoyetinas pudieran estimular el crecimiento de cualquier tipo de tumor maligno. Dos estudios clínicos controlados en los que las eritropoyetinas fueron administradas a pacientes con varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de cabeza y cuello y cáncer de mama, han mostrado un inexplorable exceso de mortalidad. (Ver sección 5.1). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, dado que la ciclosiprina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosiprina, se deberán controlar los niveles de ciclosiprina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosiprina a medida que aumenta el hematocrito. No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación celular *in vitro* en las muestras de biopsias. **4.6. Embarazo y lactancia.** No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad en la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, en pacientes quirúrgicas embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No procede. **4.8. Reacciones adversas. Generales.** Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epoetina alfa. Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento. Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo. En pacientes que utilizan agentes eritropoyéticos, incluyendo pacientes que reciben EPREX, se han notificado acontecimientos tromboticos/vasculares, tales como isquemia del miocardio, infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral e infarto cerebral), ataques isquémicos transitorios, trombosis de las venas profundas, trombosis arterial, embolia pulmonar, aneurisma, trombosis retiniana y coagulación de un riñón artificial. Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad con Epoetina alfa, incluyendo casos aislados de angioedema y reacciones anafilácticas. Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos (eritroblastopenia) tras meses a años de tratamiento con EPREX (ver secciones 4.3 y 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). **Pacientes adultos con cáncer con anemia sintomática sometidos a quimioterapia.** Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epoetina alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea. En pacientes que reciben agentes eritropoyéticos, se ha observado un aumento de la incidencia de acontecimientos tromboticos vasculares (ver secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo y 4.8 – General). **Pacientes quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga.** Independientemente del tratamiento con epoetina alfa, pueden aparecer sucesos tromboticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo. **Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva.** En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos tromboticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epoetina alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada. Además, en pacientes con una hemoglobina basal  $>$  13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio. **4.9. Sobredosis.** El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Clasificación ATC: B03XA01. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación miélica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 166 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glicosídicos y un enlace O-glicosídico. La epoetina alfa obtenida por tecnología genética es glicosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos. Epoetina alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utiliza en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción. La eficacia biológica de epoetina alfa se ha demostrado *in vivo* en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitemicos). Después de la administración de epoetina alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe<sup>59</sup>. Tras la incubación con epoetina alfa se ha encontrado *in vitro* (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H<sup>3</sup>-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo. Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetina alfa en las células de la médula ósea. En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaron tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos amplios estudios abiertos se incluyeron 2897 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (663 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos. En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general "Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia" (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejoras significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente. Eritropoyetina es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina pueden expresarse en la superficie de una variedad de células tumorales. No hay información suficiente para establecer si la utilización de los productos eritropoyéticos produce un efecto negativo en el tiempo de progresión tumoral o en la supervivencia libre de progresión. Dos estudios investigaron el efecto de las eritropoyetinas en la supervivencia *in vivo* progresión tumoral administrando eritropoyetinas exógenas con niveles más altos de la hemoglobina que se pretendía alcanzar. En un estudio aleatorizado controlado con placebo utilizando epoetina alfa en 939 pacientes con cáncer de mama metastatizada, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de intentar mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. En el cuarto mes, las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad fueron superiores (8% vs. 3%) en las mujeres que recibieron epoetina alfa. La mortalidad global fue significativamente superior en el brazo de epoetina alfa. En otro estudio controlado con placebo utilizando epoetina beta en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, el fármaco de estudio fue administrado con el fin de mantener los niveles de hemoglobina en 14 g/dl en mujeres y 15 g/dl en hombres. La supervivencia libre de progresión lo-corregional fue significativamente más corta en pacientes recibiendo epoetina beta. Los resultados de estos estudios estaban sesgados por las diferencias entre los grupos de tratamiento (más alta puntuación EOCG, mayor extensión de la enfermedad al comienzo del estudio para el ensayo que utiliza epoetina alfa; localización tumoral, condición de tumorador, heterogeneidad de la población de estudio en el ensayo que utiliza epoetina beta). Además, varios estudios han mostrado una tendencia de mejora en la supervivencia que sugiere que la eritropoyetina no tiene un efecto negativo en la progresión tumoral. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** **Via. I.V.** La determinación de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente. **Via S.C.** Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor). No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección. La vida media resultó difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epoetina alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: es el 20% aproximadamente. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** En algunos estudios toxicológicos preclínicos en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea (la fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos). La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodilísis que fueron tratados con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa). En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osteogénesis y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre. Epoetina alfa no mostró ningún cambio en los tests de mutagenicidad en cultivos de células bacterianas y mamarias y en test de micronúcleos *in vivo* en ratones. No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes conflictivos sobre si las eritropoyetinas podrían actuar como proliferadores de tumores. Estos informes están basados en hallazgos *in vivo* de muestras de tumores humanos, pero su importancia clínica es dudosa. **6. DATOS FARMACOLÓGICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Fosfato de sodio monobásico dihidratado. Fosfato de sodio dibásico dihidratado. Cloruro de sodio. Glicina. Polisorbato 80. Agua para inyección. **6.2. Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos. **6.3. Período de validez.** 18 meses. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Almacén entre 2° y 8°C. Este intervalo de temperatura debe de mantenerse de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. No congelar ni agitar. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** 0,5 ml (20000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja-envasa de 1, 4 o 6. 1,0 ml (40000 UI) de solución en jeringas precargadas (vidrio tipo 1) con émbolo (tapón de caucho recubierto de teflón) y aguja-envasa de 1, 4 o 6. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** No administrar por perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones medicamentosas. El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado si: - el contenido está roto; - el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él; - sabe o cree que puede haber sido contaminado accidentalmente; - sabe o sospecha que EPREX ha permanecido a temperatura ambiente más de 60 minutos antes de la inyección; - se ha producido una avería en el frigorífico. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las directivas locales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** JANSSEN-Cilag, S.A. Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7, 28042 Madrid. **8. NÚMERO(S) DEL AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Nº de registro: 67.861. **9. PRESENTACIONES Y PRECIOS:** 1 jeringa 40.000 UI/ml de epoetina alfa. P.V.P. + IVA 394,10€. 1 jeringa 20.000 UI/0,5 ml de epoetina alfa. P.V.P. + IVA 200,67€. **10. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACION:** Con receta médica. Uso hospitalario. **11. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Junio de 2006. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Abril de 2007. **BIBLIOGRAFÍA.** 1. Nowousin, M. Regarding "Randomized Comparison of Epoetin Alfa and Darbepoetin Alfa in Anemia Patients with Cancer Receiving Chemotherapy". The Oncologist 2006; 11: 535-536. 2. Campos et al. Benefits Associated with Early Hemoglobin Response to epoetin alfa therapy in the treatment of Chemotherapy Related Anemia. J Natl. Compr. Canc Netw 2005; 3 (6): 807-116. 3. Gascon, et al. Once weekly 40,000 IU epoetin alfa mixed tumor studies: meta-analysis. Abstract T109 ESMO 2006 Istanbul. 4. Cornes, P. et al. Erythropoietic therapy for the treatment of anemia in patients with cancer: a valuable clinical and economic option. Current Medical Research and Opinion. Vol 23, No 2, 2007, 357-368.

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 21**

**No. 6**

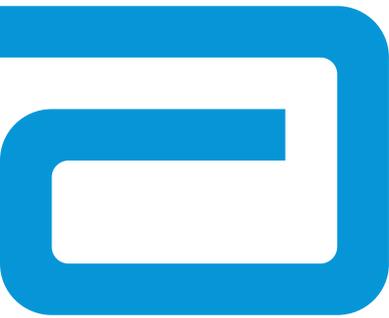
Breast cancer in elderly woman A. Lluch, I. Chirivella, J. A. Pérez-Fidalgo	257
Gynecological cancer in elderly J. A. Arranz Arijja	269
Lung cancer in elderly patient E. Felip, S. Cedrés, R. Morales	278
Prostate cancer in elderly A. Arcediano, J. Cassinello	284
Medical treatment for colorectal cancer in elderly B. García Paredes, L. Villalobos León, L. Rodríguez Lajusticia, J. Sastre	295
Non-colorectal gastrointestinal cancer in the geriatric patient P. García Alfonso, A. Muñoz Martín, P. Khosravi Shahi, V. Martínez Marín	302



Una vez al mes - para vivir a diario

**DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Faslodex 250 mg/5 ml solución inyectable. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Una jeringa precargada contiene 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. Excipientes, ver "Lista de excipientes". **FORMA FARMACÉUTICA.** Solución inyectable. Líquido viscoso, transparente, de incoloro a amarillo. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas.** Faslodex está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y con receptor estrogénico positivo, cuya enfermedad ha recidivado durante o después del tratamiento adyuvante con antiestrógenos o bien cuya enfermedad ha progresado a un tratamiento antiestrogénico. **Posología y forma de administración.** *Mujeres adultas (incluyendo geriátricas):* La dosis recomendada es 250 mg a intervalos de 1 mes. *Niñas y adolescentes:* Faslodex no está recomendado para su uso en niñas ni adolescentes, dado que no se ha establecido la seguridad ni la eficacia en este grupo de edad. *Pacientes con alteración renal:* No se recomiendan ajustes de la dosis para las pacientes con alteración renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina  $\geq$  30 ml/min). No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina  $<$  30 ml/min) (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). *Pacientes con alteración hepática:* Utilizar Faslodex con precaución al tratar pacientes con alteración hepática leve a moderada. No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia en pacientes con alteración hepática (ver "Contraindicaciones", "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). **Forma de administración:** Administrar lentamente por vía intramuscular en el glúteo. Para las instrucciones de administración detalladas, ver "Instrucciones de uso y manipulación y eliminación". **Contraindicaciones.** Faslodex está contraindicado en: pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes; el embarazo y la lactancia (ver "Embarazo y lactancia"); alteración hepática grave. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Emplear Faslodex con precaución en pacientes con alteración hepática leve a moderada (ver "Posología y forma de administración", "Contraindicaciones" y consultar "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Usar Faslodex con precaución en pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min) (ver "Propiedades farmacocinéticas" en la Ficha Técnica). Dada la vía de administración, utilizar Faslodex con precaución cuando se trate a pacientes con diátesis hemorrágica, trombocitopenia, o en tratamiento con anticoagulantes. En mujeres con cáncer de mama avanzado se observan frecuentemente accidentes tromboembólicos, como se ha demostrado en los ensayos clínicos (ver "Reacciones adversas"). Deberá considerarse este hecho cuando se prescriba Faslodex a pacientes en riesgo. No existen datos a largo plazo del efecto de fulvestrant sobre el hueso. Debido al mecanismo de acción de este fármaco, existe un riesgo potencial de osteoporosis. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Un estudio clínico de interacción con midazolam demostró que fulvestrant no inhibe el CYP 3A4. Estudios clínicos de interacción con rifampicina (inductor del CYP 3A4) y ketoconazol (inhibidor del CYP 3A4) no han mostrado un cambio clínicamente importante en la eliminación de fulvestrant. Por consiguiente, no es necesario un ajuste de dosis en pacientes a las que se les ha prescrito de forma concomitante fulvestrant e inhibidores o inductores del CYP 3A4. **Embarazo y lactancia.** Faslodex está contraindicado en el embarazo (ver "Contraindicaciones"). Fulvestrant ha mostrado que atraviesa la placenta tras dosis únicas intramusculares en ratas y conejos hembra. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo una mayor incidencia de anomalías y muertes fetales (ver "Datos preclínicos sobre seguridad" en la Ficha Técnica). Si se presenta un embarazo mientras se toma Faslodex, la paciente deberá ser informada de los posibles riesgos para el feto y del riesgo potencial de aborto espontáneo. Fulvestrant se excreta en la leche de las ratas lactantes. No se conoce si fulvestrant se excreta en la leche humana. Teniendo en cuenta las potenciales reacciones adversas graves debidas a fulvestrant en los lactantes, la lactancia está contraindicada (ver "Contraindicaciones"). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Faslodex sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se ha comunicado astenia durante el tratamiento con Faslodex; por consiguiente, las pacientes que experimenten este síntoma cuando conduzcan o utilicen maquinaria deberán proceder con precaución. **Reacciones adversas.** Aproximadamente el 47% de las pacientes experimentó reacciones adversas en el programa de ensayos clínicos; sin embargo, sólo el 0,9% de ellas interrumpió la terapia por una reacción adversa. Las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia son sofocos, náuseas y reacciones en el lugar de la inyección. Las reacciones adversas se resumen a continuación en la tabla adjunta. **Sobredosis.** No existe experiencia de sobredosis en humanos. Los estudios en animales sugieren que no se pusieron de manifiesto, con las dosis más altas de fulvestrant, efectos distintos de los relacionados directa o indirectamente con la actividad antiestrogénica. En caso de sobredosis, tratar sintomáticamente. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Etanol 96 %. Alcohol bencílico. Benzoato de bencilo. Aceite de ricino. **Incompatibilidades.** En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. **Periodo de validez.** 4 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar entre 2 °C - 8 °C (en nevera). Conservar en el envase original para preservarlo de la luz. **Naturaleza y contenido del recipiente.** Una jeringa precargada de vidrio neutro transparente (Tipo 1) de 5 ml con émbolo de poliestireno. La jeringa tiene un contenido nominal de 5 ml de solución y está equipada con un cierre a prueba de manipulación. Se proporciona además una aguja con sistema de seguridad (SafetyGlide™) para su conexión al cuerpo de la jeringa. **Instrucciones de uso y manipulación y eliminación.** Para una administración correcta seguir las instrucciones incluidas en la Ficha Técnica del envase. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** AstraZeneca UK Limited. Alderley Park. Macclesfield. Cheshire. SK10 4TG. Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/03/269/001. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 10 Marzo 2004. **REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD.** Con aportación reducida (cíbero). **PRESENTACIÓN Y PRECIOS.** Envase con una jeringa precargada con 250 mg de fulvestrant en 5 ml de solución. PVP 436,90 €; PVPiva 454,38 €. Faslodex es una marca registrada propiedad del Grupo de Compañías AstraZeneca. SafetyGlide es una marca registrada propiedad de Becton Dickinson and Company. **Para mayor información, consultar la Ficha Técnica completa y/o dirigirse a AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A., Tfno: 900 200 444. 18.Marzo.2005 (II-Var. SmPC/C&P) / 17.Feb.2005 (SmPC)**

Sistema corporal /frecuencia	Muy frecuentes (>1/10)	Frecuentes (>1/100, <1/10)	Poco frecuentes (>1/1.000, <1/100)
Cardiovascular	• Sofocos		
Gastrointestinal		• Alteraciones gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y anorexia	
Hepatobiliar		• Enzimas hepáticas elevadas, la gran mayoría <2 x LSRR (límite superior del rango de referencia)	
Reproductor y mama			• Hemorragia vaginal • Moniliasis vaginal • Leucorrea
Piel		• Erupción	• Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y urticaria
Urogenital		• Infecciones del tracto urinario	
Vascular		• Tromboembolismo venoso	
Sistema corporal total		• Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor e inflamación transitorios en el 7% de las pacientes (1% de las inyecciones) cuando se administra como una inyección única de 5 ml. • Cefalea • Astenia • Dolor de espalda	



# Cada paso cuenta.

La calidad de vida es importante para los pacientes con cáncer. Quieren sentirse mejor y más fuertes, para ser capaces de tolerar el tratamiento y luchar contra la enfermedad. Aprecian más que nunca la realización de actividades cotidianas como conversar con un vecino o pasear con un amigo.

**Añadir a tiempo un sencillo paso al tratamiento antineoplásico puede marcar la diferencia.**



\*EPA = ácido eicosapentaenoico, un ácido graso omega-3 derivado de aceite de pescado.

1. Fearon K, Meyenfeld M, Tisdale M et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised doubleblind trial. Gut 2003;52(10):1479-86.
2. Bauer J, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy - a pilot study. Support Care Cancer (2005) 13: 270-274.
3. Read J.A, et al. Impact of fish-oil supplement on nutritional parameters, inflammation and chemotherapy induced toxicity in colorectal cancer (CRC) patients receiving FOLFIRI - a pilot study. ASCO 2005, abstract 8423.
4. Weed H.G, et al. Impact of a protein and energy dense nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on weight-losing patients with head and neck cancer. ASCO 2005, abstract 8112.
5. Moses AWG, Slater C, Preston T, Barber MD and Fearon KCH. Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral supplement enriched with n-3 fatty acids. British Journal of Cancer (2004) 90, 996 – 1002.

En pacientes con pérdida de peso inducida por cáncer, y con o sin tratamiento quimioterápico, **ProSure**, rico en proteínas y en EPA\*/DHA y antioxidantes, ha demostrado clínicamente que:

- Estimula la ganancia de peso<sup>1,2,3,4</sup>.
- Mejora el apetito de los pacientes con cáncer<sup>1,2</sup>.
- Mejora el nivel de actividad física e incrementa la calidad de vida<sup>1,2,5</sup>.

**Recomiende 2 envases por día para ayudar a sus pacientes a recorrer este complicado camino**

**Usted lucha contra el cáncer. Deje que ProSure le ayude**



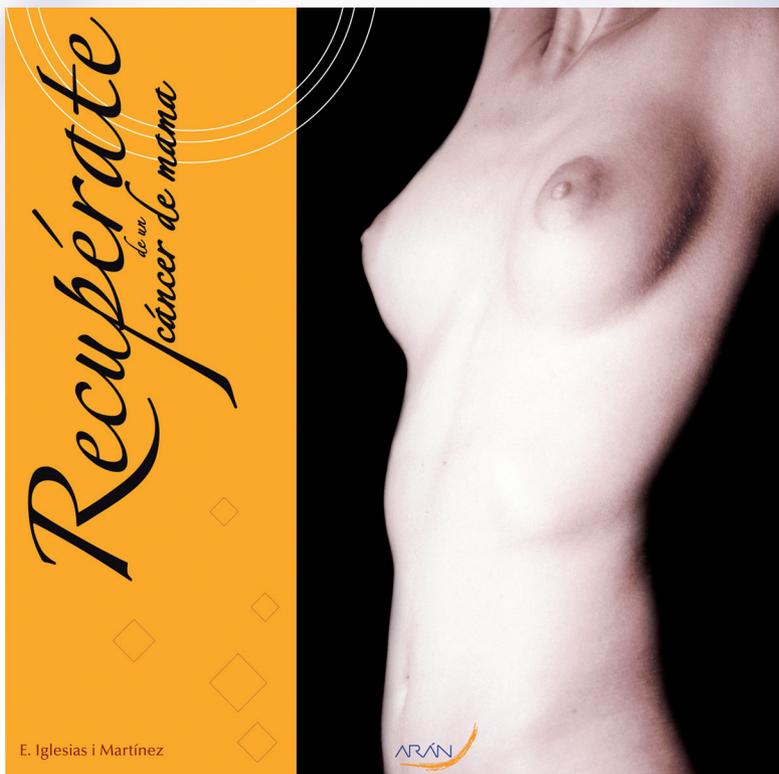
# ProSure®

Terapia nutricional para pacientes con cáncer.

# Recupérate

de un  
cáncer de mama

E. Iglesias i Martínez



PÁGINAS: 350 (aprox.)

EDICIÓN: 2008

ENCUADERNACIÓN: rústica cosida

FORMATO: 230 x 230 mm

- Libro interactivo y de autoayuda.
- ¿Qué puede hacer el médico por ti? y ¿qué es lo que tú puedes hacer?
- ¿Cómo afrontar y atender un cáncer de mama?
- ¿Cómo convivir y superar un cáncer de mama?

En resumen: **«un punto de esperanza en el diagnóstico del cáncer de mama».**

para otros títulos de la editorial consultar consultar página web

[www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)



Castelló, 128, 1º. Tel.: 91 745 17 28 - Fax: 91 561 57 87. 28006 Madrid. e-mail: publicaciones@grupoaran.com

# Cáncer de mama en la mujer anciana

A. LLUCH, I. CHIRIVELLA, J. A. PÉREZ-FIDALGO

*Servicio de Oncología. Hospital Clínico Universitario. Valencia*

## RESUMEN

Las mujeres de 65 o más años, constituyen cerca de la mitad de las pacientes que se diagnostica por primera vez de un cáncer de mama cada año. La edad ha sido relacionada con una tendencia a un tratamiento inferior al estándar y con ello con una mayor mortalidad en este subgrupo de población. El *screening* y los tratamientos postoperatorios han aumentado la supervivencia en el cáncer de mama pero estas estrategias apenas se emplea en las ancianas. La expectativa de vida de una mujer de 70 años es de 14 años, lo que significa que vivirá suficiente tiempo para estar expuesta a una recaída o a una mortalidad causa específica. Si bien los tratamientos tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada buscan objetivos similares a las pacientes jóvenes, evitar un deterioro en la calidad de vida que pueda afectar a su independencia es crucial en estas pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama. Ancianas. *Screening*. Radioterapia. Hormonoterapia. Quimioterapia.

## ABSTRACT

*About the half of the women diagnosed of breast cancer every year are 65 years-old or older. Age has been related to a trend to undertreatment and thus to an increased mortality rate in this subgroup of population. Screening and adjuvant postoperative therapies have increased survival among women with breast cancer, however these strategies are seldom applied in elderly women. Life expectancy of a 70 year-old-woman are 14 years, this means that she will live enough to being exposed to a relapse or to a cause-specific death. Therapies in the adjuvant and advance setting have similar objectives to younger women, however protecting quality of life and independence is crucial in these patients.*

**KEY WORDS:** *Breast Cancer. Elderly. Screening. Radiotherapy. Chemotherapy. Endocrine therapy.*

## INTRODUCCIÓN

Las mujeres de 65 o más años, constituyen cerca de la mitad de las pacientes que se diagnostica por primera vez de un cáncer de mama cada año (1).

A pesar de ello, existen evidencias de que el tratamiento ofrecido a las pacientes mayores, dista mucho de la terapia estándar administrada a pacientes más jóvenes (2,3). Esta situación se deriva de un “sesgo del médico y de la familia” que temen que la paciente anciana tenga una menor tolerancia y un escaso beneficio del tratamiento (4). Lo cual, junto a una supuesta menor expectativa de vida, induce a ofrecer a las mujeres añosas un tratamiento menos eficaz y a un ínfimo reclutamiento

de pacientes de edades avanzadas en los ensayos clínicos. Semejante situación hace difícil la toma de decisión para el clínico. Por un lado, la escasa inclusión de mujeres ancianas en ensayos randomizados siembra la duda en el médico sobre si el tratamiento cuya eficacia avala un ensayo determinado puede ser extrapolable a una población que dicho ensayo no ha evaluado. Por otro lado, la escasa experiencia clínica en la administración de determinados tratamientos a la población anciana incrementa el “sesgo del médico” y fomenta el infratratamiento.

Enger y cols. (5), en un estudio realizado sobre 1.859 mujeres con cáncer de mama estadio I y II de 65 años de edad o más, llegó a la conclusión de que la edad por sí

misma constituía un factor de riesgo para recibir un tratamiento inferior al estándar, y ese efecto de la edad se mantenía teniendo en cuenta otras variables como la comorbilidad o el riesgo de recaída.

Lógicamente, este fenómeno de infratratamiento tan íntimamente ligado a la edad avanzada, ha demostrado estar asociado a una mayor proporción de recaídas y a una mayor mortalidad en el grupo de pacientes ancianas con cáncer de mama (6).

#### EXPECTATIVA DE VIDA Y COMORBILIDAD

Se calcula que la expectativa de vida en los países occidentales es de 14,3 años a la edad de 70 y 8,6 años a la edad de 80 años (Tabla I) (7).

TABLA I

EXPECTATIVA MEDIA DE VIDA SEGÚN DIVERSAS EDADES, MODIFICADO DEL *UNITED STATES NATIONAL CENTER FOR HEALTH STATISTICS* (7)

Edad (años)	Expectativa de vida media mujeres y hombres (años)	Expectativa de vida media mujeres (años)
60-61	21,5	23,3
61-62	20,7	22,5
62-63	20,0	21,6
63-64	19,2	20,8
64-65	18,5	20,1
65-70	17,8	19,3
70-75	14,3	15,6
75-80	11,3	12,2
80-85	8,6	9,1

Según aumenta la edad existe un deterioro progresivo del estatus funcional y un aumento de las tasas de dependencia (8). Este deterioro asociado al anciano ha demostrado ser un fuerte indicador de mortalidad (9).

Un curioso estudio, realizado por Pijls y cols. (10), evaluó la evolución en ancianos en virtud al grado de "salud" que el propio individuo se atribuía. Así los pacientes que se autoevaluaban como "sanos" presentaron posteriormente un riesgo de mortalidad por cáncer 4,2 veces inferior (IC95% 1,9-9,4) que los autoevaluados como "moderadamente sano" o "no-sano". Los resultados se mantuvieron incluso después de realizar ajuste con otras variables confusoras como la edad, el consumo de alcohol o tabaco, la actividad física, la presencia de enfermedades crónicas y el uso de medicación entre otros.

La comorbilidad, entendida como la presencia de otras enfermedades coexistentes, aumenta con la edad. Esta comorbilidad conduce a un aumento de las muertes no relacionadas con el cáncer de mama en pacientes

mayores de 65 años frente a las menores de 65, (20% de mortalidad ancianas frente a sólo un 3% en menores de 65 años,  $p < 0,001$ ) (11).

Satariano y cols. (12) establecieron una asociación entre comorbilidad y mortalidad por cualquier causa en mujeres con cáncer de mama. Tras determinación de comorbilidades en 463 pacientes con cáncer de mama y entre 55 y 84 años de edad, se detectó que aquellas pacientes en las que se habían referido 1 ó más enfermedades concomitantes el riesgo de muerte por cualquier causa (incluyendo por cáncer de mama) era de 62% frente a sólo un 38% en aquellas pacientes que no presentaban comorbilidad alguna al inicio del estudio. El riesgo de muerte por cualquier causa era 2,5 veces superior en mujeres con una comorbilidad y de 3,4 veces superior en pacientes con más de una enfermedad concomitante. Después de 4 años de seguimiento (13), las mujeres con 2 o más comorbilidades presentaron 2,2 veces más riesgo de mortalidad específica por cáncer de mama.

Otro aspecto importante que puede justificar el infratratamiento en ancianos es que la comorbilidad y el estado funcional influyen en el riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento (14).

El escaso apoyo social o familiar, el pobre acceso a medios de transporte y el deterioro cognitivo ligados a pacientes de avanzada edad, contribuyen además a retrasos diagnósticos y a una tendencia al infratratamiento.

Finalmente, algunos estudios confirman que la edad avanzada está ligada a un menor grado de información sobre su enfermedad estando las pacientes ancianas claramente peor informadas de lo que lo están las más jóvenes (15).

Reconocer todos estos factores asociados a la edad que pueden afectar al manejo del cáncer de mama en mujeres ancianas es de vital importancia. Resulta evidente la necesidad de futuros protocolos con objeto de establecer formas eficaces de transmisión de información adecuada a pacientes ancianas.

#### SCREENING

Muchos programas de *screening* mamográfico poblacional establecen en los 70 años el límite superior de edad de inclusión. En los años 90 un grupo holandés (16) sugirió que existía un beneficio costo-efectivo para *screening* mamográfico en el rango de edad de 69 a 75 años que era muy similar al beneficio del *screening* entre los 50 y 69 años. Sin embargo continuar el *screening* por encima de los 80 suponía un ratio entre costo y efectividad no justificable. Las conclusiones de este estudio, sugerían un idéntico beneficio de establecer estrategias de intensificación de los programas de detección precoz en los rangos de edad habituales frente a abrir el margen de edad hasta los 75 años.

El ampliar el rango de edad del *screening* abrió la duda de si las mujeres de mayor edad cumplirían ante una invitación a un programa de detección precoz, de igual forma que hacen las jóvenes. Para responder a esta

pregunta un grupo londinense estableció un estudio piloto (17), los resultados demostraron que la respuesta a la invitación a un programa de *screening* en mujeres de edades comprendidas entre los 65 y 74 años era similar al porcentaje de cumplimiento de las mujeres jóvenes.

Freedman y cols. (18) analizaron las diferencias entre tres grupos de pacientes diagnosticadas de carcinoma de mama, un grupo de ellas fuera de *screening* mamográfico, un segundo grupo fue diagnosticado tras un *screening* con mamografía realizada en intervalos mayores a un año y un tercer grupo con mamografías anuales o incluso más frecuentes. Las pacientes de los tres grupos tenían edades comprendidas entre los 40 y los 90 años de edad, lamentablemente el estudio no aporta información sobre el porcentaje de mujeres entre los 70 y 90 años de edad. Las conclusiones en este amplio rango de edades avalaron la utilidad de la mamografía al menos 1 vez al año para detectar una mayor proporción de tumores *in situ* o en estadios iniciales.

A tenor de estos estudios, el beneficio del *screening* mamográfico en una población de mujeres mayores de 65 años parece equivalente al de las jóvenes, estimándose además que el cumplimiento también sería similar. Por ello, y teniendo en cuenta que el valor predictivo positivo y la sensibilidad de la mamografía aumenta con la edad, cada vez más expertos en salud pública comienzan a sugerir que la invitación a los programas de *screening* debería de extenderse a los 75 años de edad (19).

Uno de los problemas de la ampliación de la población de *screening* suele ser el coste económico. Algunos análisis de costo-eficacia del *screening* en ancianas llegan a conclusiones curiosas. En el 2005 un grupo norteamericano (20) consideró que si el tratamiento recibido por las pacientes diagnosticadas en un programa de *screening* fuese ideal, entendiendo por tal el acorde a las guías o ensayos clínico, la mamografía en mayores de 79 años no sería costo-efectiva. Sin embargo si este tratamiento fuera no-ideal la mamografía en mujeres mayores de 79 años podría ser considerada como opción.

Una revisión sistemática (21) de 10 estudios de costo-efectividad seleccionados de un total de 115 concluyó que actualmente la mamografía bianual en mayores de 65 años reducía la mortalidad a un coste asumible.

Actualmente, parece pues razonable proponer la entrada en programas de *screening* poblacional a mujeres en rango de edad de 70 a 75 años, estando aún pendiente de evaluar el beneficio real de invitar a pacientes mayores de 75 años.

## TRATAMIENTO

### CIRUGÍA

La cirugía constituye un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de mama en estadios iniciales. Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad intraoperatoria ha inducido a replantear su uso rutinario en mujeres de edad avanzada. Varios estudios (22,23) han demostrado que las tasas de mortalidad perioperatoria en mujeres

mayores de 70 años, con técnicas anestésicas antiguas era únicamente de entre un 1-2%. Con los avances en las técnicas anestésicas este dato ha disminuido situándose por debajo del 1% (24). En la actualidad se acepta que el principal factor que influye en la morbimortalidad periquirúrgica es la comorbilidad y no la edad (25).

### *Linfadenectomía axilar en la anciana*

El papel de la disección axilar está siendo sometido a revisión en pacientes de todas las edades y en particular en ancianas por la importante morbilidad asociada (26).

Actualmente la técnica del ganglio centinela ha reducido drásticamente la frecuencia de vaciamientos axilares en pacientes con ganglios negativos. Sin embargo, en ganglios positivos la linfadenectomía axilar con fines terapéuticos y diagnósticos (para establecer una adecuada estadiación de la enfermedad) sigue siendo necesaria.

Sin embargo, dado que es una técnica no exenta de complicaciones, se ha puesto en entredicho si en mujeres ancianas con receptores hormonales positivos, la linfadenectomía axilar sería realmente necesaria. La respuesta a esta cuestión está aún por establecer, ya que los estudios que intentaron evaluar esta cuestión son anteriores a la instauración de la técnica del ganglio centinela por lo que no estratifican el beneficio del vaciamiento en caso de ganglio centinela positivo, siendo además la mayoría de los estudios retrospectivos y de escaso tamaño muestral. Dos de estos estudios retrospectivos (27,28), anteriores a la técnica del ganglio centinela, han intentado evaluar los beneficios y riesgos relacionados con la disección axilar en mujeres añosas con tumores en estadios iniciales (ganglios negativos) sugiriendo que esta técnica podría evitarse en muchas mujeres sin consecuencias. Un último estudio retrospectivo de los años 90 (29), demostró que en mujeres tratadas con tumorectomía sin vaciamiento axilar ni radioterapia pero seguidas de tamoxifeno presentaban una tasas de recaídas locales aceptables de un 4,3 y un 5,9% a los 5 y a los 10 años respectivamente.

Más recientemente, el *International Breast Cancer Study Group* (30) comunicó los resultados de un estudio comparativo en mujeres mayores de 60 años con cáncer de mama clínicamente ganglios negativos a las que randomizó a vaciamiento axilar frente a no vaciamiento, todas las mujeres receptores positivos recibían además tratamiento con tamoxifeno adyuvante. Desafortunadamente debido a un lento reclutamiento el *endpoint* tuvo que ser revisado para establecer diferencias en la calidad de vida. Con 477 pacientes reclutadas con una mediana de edad de 74 años por rama la tasa de recaída local en las pacientes hormonossensibles que recibieron tamoxifeno es de únicamente un 2% a los 5 años de seguimiento.

En definitiva, el papel del vaciamiento axilar está siendo debatido en la actualidad. Parece claro que su necesidad queda en entredicho, incluso si la técnica del ganglio centinela no fuera posible, en pacientes con ganglios clínicamente negativos, y en especial en tumores hormonossensibles. Además, como posteriormente

comentaremos, la radioterapia axilar contribuye a un buen control local pudiendo sustituir en casos seleccionados a la linfadenectomía.

En cambio, en pacientes ancianas con ganglios clínicamente positivos y/o tumores hormonoresistentes, el vaciamiento axilar sigue teniendo un importante papel (31).

#### *Necesidad de la cirugía frente al tratamiento hormonal*

A principios de los 80, Preece y cols. (32) propusieron por primera vez la terapia hormonal con tamoxifeno como tratamiento único en estadios iniciales, evitando la intervención quirúrgica. Desde entonces se han publicado múltiples ensayos en los que se randomizaban a las pacientes añosas a recibir cirugía o bien sola o bien seguida de tamoxifeno frente a tamoxifeno solo.

Dada la variedad y la heterogeneidad en los diseños de los estudios, Hind y cols. (33) realizaron un meta-análisis con la intención de establecer conclusiones sólidas. En este reciente trabajo, se recogen los datos de siete ensayos (34-40) (Tabla II) en los que se analizó la supervivencia global, la supervivencia libre de recaída y la tasa de recaídas locales como se aprecia en las tablas III y IV.

Los estudios revisados en este meta-análisis tienen varias críticas, la principal es que en la mayoría de estos ensayos se ofertó tratamiento con hormonoterapia con tamoxifeno sin haber determinado previamente los receptores hormonales, es decir que si se tiene en cuenta la proporción habitual de pacientes con receptores negativos, entre un 20-30% de las pacientes recibía un tratamiento ineficaz. A pesar de los problemas metodológicos de estos estudios, los resultados del meta-análisis de

Hind demuestran un beneficio claro a favor de la cirugía en la supervivencia libre de progresión y en la tasa de recaídas locales frente a la terapia endocrina con tamoxifeno solo, pero sin repercusión en la supervivencia global. En base a esto podríamos concluir que ofertar una cirugía de inicio a las pacientes de más de 70 años ocasiona un beneficio que aunque no afecte a su supervivencia global, tiene importante repercusión en la calidad de vida, puesto que prolonga el tiempo hasta la recaída y evita recurrencias locorregionales. Por otro lado en aquellas pacientes con importante comorbilidad y baja expectativa de vida, con receptores positivos la terapia hormonal con tamoxifeno constituye una alternativa válida al tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, frente a estos discretos resultados a favor de la cirugía otros estudios de carácter retrospectivo (41) que evaluaron el impacto en el riesgo de muerte de rechazar cirugía de inicio, demostraron que las pacientes operadas tienen un riesgo 2,1 veces inferior frente a las que rechazan cirugía.

En nuestra opinión, la cirugía continúa siendo el tratamiento estándar del cáncer de mama operable y el tratamiento alternativo con hormonoterapia sola debería reservarse para pacientes con demasiadas comorbilidades o muy frágiles para ser intervenidos.

Por otro lado hasta ahora, los estudios publicados testan el beneficio del tamoxifeno frente a la cirugía, sin embargo actualmente el tratamiento hormonal con inhibidores de la aromatasas tanto en adyuvancia como en enfermedad avanzada ha demostrado un incremento en la supervivencia respecto al tamoxifeno. Sería pues interesante que nuevos estudios con inhibidores de aromatasas analizaran en un futuro el beneficio de la terapia endocrina frente a la cirugía en pacientes ancianas.

TABLA II

TOMADA DE D. HIND Y COLS. (33)

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Participantes</i>	<i>Intervenciones</i>
EORTC 10851 (Fentiman y cols. 2003)	164	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía + VA) vs. tamoxifeno solo (20 mg/d)
Nottingham I (Kenny y cols. 1998)	131	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía + VA limitado) vs. tamoxifeno solo (40 mg/d)
St Georges (Gazet y cols. 1994)	200	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía o tumorect. extensa sin RT, VA no especificada) vs. tamoxifeno solo (20 mg/d)
CRC (Fennessey y cols. 2004)	455	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía o tumorect. extensa sin RT, VA no especificada) vs. tamoxifeno solo (40 mg/d)
GRETA (Mustacchi y cols. 2003)	274	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía o tumorect. extensa + VA con RT) + tamoxifeno vs. tamoxifeno solo (40 mg/d)
Napoles (Capasso y cols. 2000)	75	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía o tumorect. extensa +/- VA con RT) + tamoxifeno (20 mg/d) vs. tamoxifeno solo
Nottingham 2 (Willsher y cols. 1997)	147	Mujeres (+ 70 años) con cáncer de mama operable	Cirugía (mastectomía + VA limitado) + tamoxifeno vs. tamoxifeno solo (20 mg/d)

VA: vaciamiento axilar; RT: radioterapia; N: tamaño muestral.

TABLA III  
TOMADA DE D. HIND Y COLS. (33)

<i>Ensayo</i>	<i>Seguimiento medio</i>	<i>Cirugía n/N</i>	<i>Terapia endocrina n/N</i>	<i>HR (95% IC)</i>	<i>Resultado meta-análisis (Hind y cols.)</i>
<b>Mortalidad</b>					
EORTC 10851	10 años	60/82	50/82	1,11 (0,75-1,65)	HR 0,98 (0,74-1,3)
Nottingham I	5 años	28/65	28/66	1,06 (0,59-1,92)	p = 0,9
St. Georges	6 años	28/100	33/100	0,75 (0,44-1,26)	
<b>Recurrencia o progresión</b>					
EORTC 10851	10 años	63/82	69/82	0,55 (0,39-0,77)	HR 0,55 (0,39-0,77)
Nottingham I	12 años	56/65	57/66	No calculado	p = 0,0006
St. Georges	6 años	60/100	70/100	No calculado	
<b>Recurrencia local o progresión local</b>					
EORTC 10851	10 años	7/82	47/82	No calculado	
Nottingham I	9 años	16/65	45/66	No calculado	
St. Georges	6 años	36/100	53/100	No calculado	

TABLA IV  
TOMADA DE D. HIND Y COLS. (33)

<i>Ensayo</i>	<i>Seguimiento medio</i>	<i>Cirugía + tamoxifeno n/N</i>	<i>Tamoxifeno solo n/N</i>	<i>HR (95% IC)</i>	<i>Resultado meta-análisis (Hind y cols.)</i>
<b>Mortalidad</b>					
CRC	13 años	159/225	187/230	0,78 (0,63-0,96)	HR 0,98 (0,74-1,3)
GRETA	7 años	130/239	144/235	0,98 (0,77-1,25)	p = 0,9
Nottingham 2	5 años	8/53	14/94	0,80 (0,73-2,32)	
<b>Recurrencia o progresión</b>					
CRC	13 años	No valorable	No valorable	No valorable	HR 0,65 (0,53-0,81)
GRETA	7 años	140/239	188/235	0,65 (0,53-0,81)	p = 0,0001
Nottingham 2	5 años	No valorable	No valorable	No valorable	
<b>Recurrencia local o progresión local</b>					
CRC	13 años	36/225	115/230	0,25 (0,19-0,32)	HR 0,28 (0,23-0,35)
GRETA	7 años	27/239	95/235	0,38 (0,25-0,57)	p < 0,00001
Nottingham 2	5 años	2/53	30/94	No estimable	

#### RADIOTERAPIA

La cirugía conservadora seguida de radioterapia es el tratamiento de elección para mujeres con pequeños tumores mamarios que desean evitar una mastectomía. Esta estrategia favorece un buen control local, tiene un menor impacto en la imagen corporal, y no afecta a la supervivencia (42).

Uno de los ensayos de mayor tamaño que demostró que la radioterapia tras la tumorectomía reducía la tasa de recaídas locales fue el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-06* (43). Este estudio iniciado en 1976, incluyó a mujeres con tumores de hasta 4 cm de diámetro a las que se les practicaba una tumorectomía. La tasa de recurrencias locales tras tumorectomía era de un 39% a los 20 años de segui-

miento frente a sólo un 14% en el brazo con radioterapia adyuvante. Un dato interesante de este estudio es que, al igual que en otros ensayos, las mujeres mayores de 70 años eran excluidas sistemáticamente.

Estos resultados fueron confirmados por Fyles y cols. (44), en un estudio que incluyó a 769 pacientes mayores de 50 años (entre estas 325 de más de 70 años). Las pacientes eran randomizadas a recibir tras la tumorectomía radioterapia más tamoxifeno o tamoxifeno sólo. La radioterapia demostró de nuevo un claro beneficio en la prevención de las recaídas locales. En concreto este beneficio fue de una tasa de recaída local de 0,6% frente a un 7,7% en el brazo sin radioterapia, en cambio no había diferencias en la tasa de recaídas a distancia, la supervivencia global o el riesgo de muerte por cáncer de mama. No obstante este estudio no está exento de críticas, ya que incluyó tumores de más de 5 cm y la administración de tamoxifeno se realizó sin previo conocimiento del estado de los receptores hormonales. Por ello se practicó un posterior subanálisis de este ensayo, que demostró que el beneficio se mantenía en las pacientes con tumores menores de 2 cm y en mujeres con receptores de estrógenos positivos.

Los resultados a favor de radioterapia no fueron tan concluyentes en el ensayo C9343 del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) (45). Este nuevo estudio reclutó un total de 636 mujeres todas ellas mayores de 70 años de edad, con tumores de mama menores de 2 cm (T1N0M0 estadio I) y receptores hormonales positivos. Las pacientes fueron randomizadas tras tumorectomía a recibir tamoxifeno solo o radioterapia y tamoxifeno. Los endpoints del estudio fueron tasa de recaídas locorregionales, frecuencia de mastectomías en la recaída, supervivencia específica por cáncer de mama y

supervivencia global. Con un seguimiento medio de 5 años, no se encontraron diferencias significativas salvo en la tasa de recaídas locorregionales. La sorpresa en este estudio fue que las diferencias aunque significativas ( $p < 0,001$ ) eran mínimas con un 4% de recaída local en el grupo que recibió sólo tamoxifeno frente al 1% que recibió radioterapia seguida de tamoxifeno. Y además, lo que resulta más clarificador es que ese incremento significativo de las recaídas locales no supuso un incremento en la tasa de mastectomías por recaída local. Sin embargo, la toxicidad del brazo de la radioterapia adyuvante sí que fue significativamente mayor, con un aumento de la incidencia de dolor mamario, fibrosis, edema mamario y peores resultados estéticos.

Estos datos llevaron a sus autores a concluir que la tumorectomía seguida sólo de tamoxifeno (sin radioterapia) podría considerarse una alternativa realista en mujeres de más de 70 años.

Esta opinión es compartida por distintos autores (46), que consideran que los resultados de este estudio, ponen de manifiesto que ante un beneficio tan escaso en la tasa de recaída local sin repercusión en la supervivencia global sería conveniente valorar de forma individualizada la necesidad de radioterapia adyuvante en mujeres mayores de 70 años con tumores estadio I tras cirugía conservadora.

Otros trabajos (47) han evaluado el impacto de la radioterapia adyuvante sobre pared torácica tras mastectomía en mujeres mayores de 70 años con tumores de alto riesgo T3-T4 N2-N3, quedando demostrado en este caso un beneficio no sólo en el control local sino además en la supervivencia.

Actualmente, la radioterapia sigue siendo tratamiento de elección tras tumorectomía y en tumores de alto riesgo tras mastectomía. La tabla V reúne las recomenda-

TABLA V

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS PARA EL MANEJO DE LA LESIÓN PRIMARIA. MODIFICADO DE KIMMICK Y COLS. (31)

<i>Posible conservación</i>	<i>RE/RP (RH+/RH-)</i>	<i>Status ganglionar clínico (cN+/cN-)</i>	<i>Estado general</i>	<i>Tratamiento recomendado</i>
No	Positivo	Cualquiera	Pobre	Tratamiento hormonal
Sí	Positivo	Cualquiera	Pobre	Tratamiento hormonal
No	Positivo	Positivo	Bueno	Mastectomía radical + hormonoterapia
Sí	Positivo	Positivo	Bueno	Tumorectomía + vaciamiento axilar
No	Positivo	Negativo	Bueno	Mastectomía simple +/- ganglio centinela
Sí	Positivo	Negativo	Bueno	Tumorectomía +/- ganglio centinela
No	Negativo	Cualquiera	Pobre	Tratamiento sintomático
Sí	Negativo	Cualquiera	Pobre	Tratamiento sintomático
No	Negativo	Positivo	Bueno	Mastectomía + vaciamiento axilar
Sí	Negativo	Positivo	Bueno	Tumorectomía + vaciamiento axilar
No	Negativo	Negativo	Bueno	Mastectomía simple + ganglio centinela
Sí	Negativo	Negativo	Bueno	Tumorectomía + ganglio centinela

ciones básicas de manejo de lesión primaria según estatus hormonal, estado general y ganglionar.

Los nuevos resultados en tumores estadio I, sugieren que en mujeres con receptores hormonales positivos la decisión debe de individualizarse en virtud de la comorbilidad y fragilidad de la paciente, siendo factible en estos casos omitir la radioterapia. De todas maneras, al igual que ocurre con los estudios con cirugía seguida de tamoxifeno, sería interesante establecer qué beneficio pueden aportar los inhibidores de aromatasas y confirmar si definitivamente desaparecen también las diferencias en la tasa de recaída locoregional en estas pacientes.

## HORMONOTERAPIA

### *Hormonoterapia adyuvante*

El tratamiento hormonal constituye uno de los pilares del manejo del cáncer de mama en estadios iniciales en mujeres ancianas. Se estima que en este grupo de edad, en torno al 80% de los tumores son receptores de estrógenos positivos y por tanto hormonosensibles (48).

Hasta hace poco, el tamoxifeno era el único fármaco empleado como terapia endocrina en adyuvancia en tumores hormonosensibles durante 5 años (49). Este beneficio del tamoxifeno en adyuvancia se mantiene incluso 15 años después de iniciado (50). Incluso un reciente estudio ha confirmado que sólo 1 año de tamoxifeno adyuvante tiene un impacto positivo en la supervivencia que se mantiene a lo largo de 21 años (51).

Como hemos comentado ya en los capítulos de la cirugía y la radioterapia, se han desarrollado múltiples trabajos que intentan evaluar el beneficio de tamoxifeno frente a cirugía sola o frente a cirugía con o sin radioterapia. Sin embargo, como ya mencionábamos, la pregunta que se queda sin respuesta es el papel que tendrán los inhibidores de la aromatasas como sustitutos de la cirugía o de la radioterapia en estas pacientes.

Tras la publicación de los resultados de los ensayos randomizados que analizaban el impacto del anastrozol, exemestano y letrozol en adyuvancia, actualmente la utilización de los inhibidores de la aromatasas está claramente consolidada.

El anastrozol fue el inhibidor con resultados positivos más precoces en adyuvancia. El ensayo ATAC (52) analizó en 9.366 mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama localizado con el objetivo de establecer si anastrozol de inicio era al menos tan efectivo como el tamoxifeno. Para ello se randomizaron las pacientes en tres grupos, un grupo recibió tamoxifeno, otro anastrozol y otro la combinación de ambos tras tratamiento radical de su tumor de mama. Tras un primer análisis interino el brazo de la combinación de ambos fue cerrado por baja eficacia. A los 5 años de seguimiento (53), el brazo de anastrozol había demostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de recaída con un riesgo relativo de 0,87 (IC95% 0,78-0,97) y un aumento del tiempo hasta la recurrencia con un riesgo relativo de 0,74 (IC95% 0,64-0,87). El brazo del anastrozol también demostró un efecto protector frente a la aparición de cáncer de mama

contralateral que resultó significativo frente al brazo de tamoxifeno. Sin embargo no se apreciaron diferencias en términos de supervivencia global ni en mortalidad específica por cáncer de mama. El brazo de anastrozol presentó una menor incidencia de cáncer de endometrio, fenómenos tromboembólicos, accidentes cerebrovasculares, y sofocos que con el brazo de tamoxifeno. Sin embargo el tamoxifeno presentó una menor incidencia de artralgias y fracturas que el anastrozol. El ensayo ATAC demostró una mayor eficacia en términos de supervivencia libre de recaída y una buena tolerancia del anastrozol frente a tamoxifeno en mujeres postmenopáusicas y receptores hormonales positivos.

Otro inhibidor, el letrozol, reforzó el arsenal terapéutico en adyuvancia, tras los resultados del estudio MA-17 (54). Se randomizaron 5.187 pacientes postmenopáusicas con receptores positivos que habían completado 5 años de tamoxifeno adyuvante a recibir letrozol 2,5 mg al día frente a placebo durante 5 años. El 26,4% de la rama con letrozol y el 24,8% de la rama placebo eran mujeres de más de 70 años, por lo que los resultados de este estudio son extrapolables a la población anciana. Tras un primer análisis interino practicado a los 2,5 años de seguimiento, el beneficio del brazo de letrozol era tal que se decidió cerrar la rama placebo por razones éticas. Aunque algunos juzgan el cierre de la rama placebo como prematura, los resultados de este ensayo demostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad, con un riesgo relativo de recaída o cáncer contralateral de un 0,58 (IC95% 0,45-0,76). No se encontraron diferencias en términos de supervivencia global, pero cuando se analizaba el subgrupo de mujeres con ganglios positivos se apreciaba que letrozol aumentaba significativamente la supervivencia global. Las mujeres que recibieron el letrozol experimentaron más efectos secundarios hormonales pero la incidencia de fracturas y eventos cardiovasculares fue similar la rama placebo.

Más recientemente, el BIG-01-98 *Collaborative Group* (55) reclutó a 8.010 pacientes postmenopáusicas con receptores positivos a las que tras tratamiento inicial del tumor se randomizó a 4 tipos de hormonoterapia adyuvante, letrozol, letrozol inicial seguido de tamoxifeno, tamoxifeno solo o tamoxifeno inicial seguido de letrozol. El análisis se realizó comparando los grupos con letrozol de inicio frente a los de tamoxifeno de inicio. La mediana de edad de ambos grupo fue 61 años pero el límite máximo de edad de reclutamiento fueron los 90 años. El letrozol de inicio se asoció a un aumento de la supervivencia libre de recaída (*hazard ratio* 0,81, IC95% 0,70-0,93  $p = 0,003$ ) y una reducción significativa del riesgo de recaídas a distancias sin diferencias en la supervivencia global. Los grupos con letrozol tenían una mayor incidencia de problemas óseos e insuficiencia cardíaca.

La administración de un inhibidor tras 2-3 años de tamoxifeno fue analizada por varios estudios. Entre ellos cabe destacar el estudio ITA (56), que testó el beneficio de cambiar a anastrozol a los 2-3 años o continuar tamoxifeno hasta completar 5 años. Este trabajo reclutó un total de ensayo en 448 pacientes de entre 38 y

77 años. Los resultados preliminares fueron favorables a la rama con anastrozol en términos de supervivencia libre de recaída y supervivencia libre de recaída local.

El *Intergroup Exemestane Study* (IES) (57) analizó el beneficio de cambiar a exemestano tras 2-3 años de tamoxifeno frente a continuar tamoxifeno durante 5 años. Se reclutaron 4.762 pacientes (unas 2.350 por rama) de edades comprendidas entre 56 y 73 años. Tras una mediana de seguimiento de 30,6 meses el cambio a inhibidor demostró un beneficio para el brazo de exemestano en términos de supervivencia libre de enfermedad con una *hazard ratio* de 0,68 (IC95% de 0,56 a 0,82,  $p < 0,001$ ). En este primer análisis exemestano no demostró aumento significativo de supervivencia global. El grupo de pacientes que continuó con tamoxifeno registró más fenómenos tromboembólicos, hemorragias vaginales y síntomas ginecológicos. En la rama de exemestano se presentaron significativamente más diarreas, y artralgias y una mayor tendencia a la osteoporosis y fracturas que rozaba el límite de la significación.

El importante beneficio obtenido de los estudios secuenciales con cambio a inhibidor tras 2-3 años de tamoxifeno parece relacionada con una reducción de los efectos secundarios de ambos (tamoxifeno e inhibidor) siendo una terapia aconsejable especialmente en el grupo de mujeres ancianas.

En definitiva los estudios ATAC y el ITA con anastrozol de inicio o en terapia secuencial tras tamoxifeno, el IES con exemestano a los 2-3 años de tamoxifeno y el MA-17 y el BIG 01-98 con letrozol a los 5 años o de inicio han demostrado un claro beneficio en supervivencia libre de enfermedad y en algunos casos también en supervivencia global en mujeres con cáncer de mama reseca con receptores hormonales positivos y postmenopáusicas. Prácticamente en todos estos ensayos se han reclutado mujeres de más de 65 años, y en algunos con una importante representación del rango de mayores de 70 años. Los resultados de estos estudios son pues aplicables a mujeres ancianas.

La mayor tolerancia de los inhibidores no exige de ciertos efectos secundarios. El principal inconveniente para estos fármacos son los eventos óseos y la osteoporosis. Por ello puede ser recomendable la realización de una densitometría de control basal previa valoración del grado de osteoporosis y el riesgo de fractura en estas pacientes.

El establecimiento del tratamiento endocrino óptimo requerirá un mayor seguimiento de los ensayos actualmente en marcha, y los resultados de estudios iniciados recientemente como el TEAM que compara exemestano seguido de tamoxifeno frente a exemestano solo.

La toma de decisión sobre la terapia hormonal adyuvante más adecuada en la población anciana debe de estar basada en el grado y tipo de comorbilidades (osteoporosis, cardiopatías o alteraciones cognitivas) y el espectro de toxicidad de tamoxifeno y los inhibidores de aromatasa.

### *Hormonoterapia en enfermedad avanzada*

El tratamiento hormonal en mujeres con enfermedad diseminada tiene importantes ventajas en la población

anciana. Su indudable mejor espectro de toxicidad que la quimioterapia la convierten en un tratamiento de gran valor.

El tipo de hormonoterapia dependerá del tratamiento recibido en adyuvancia. Las pacientes que han recibido tamoxifeno en adyuvancia son candidatas para iniciar inhibidores de aromatasa en primera línea de enfermedad avanzada.

Numerosos ensayos han demostrado la superioridad de los inhibidores de la aromatasa frente a tamoxifeno en primera línea de hormonoterapia en pacientes postmenopáusicas (58,59) llegando estos a desplazar al tamoxifeno como tratamiento de inicio.

Los nuevos agentes hormonales como el fulvestrant, han abierto una nueva alternativa al tamoxifeno o a los inhibidores de aromatasa demostrando resultados similares a anastrozol pero con un excelente perfil de toxicidad y una fácil administración (60).

La secuencia recomendada de tratamiento en pacientes que no han recibido hormonoterapia en adyuvancia sería: inhibidores de aromatasa → tamoxifeno o fulvestrant → acetato de megestrol → corticoides (en pacientes seleccionados).

## *QUIMIOTERAPIA*

### *Quimioterapia adyuvante*

Se estima que en torno al 20% de las mujeres mayores de 65 años que son diagnosticadas de un carcinoma de mama presentan 1 a 3 ganglios positivos. Y entre un 10-24% presentan otros factores de mal pronóstico como un tamaño tumoral avanzado (61). Esto significa que en torno a 1 de cada 5 pacientes mayores de 65 tienen factores pronósticos adversos que harían recomendable la instauración de un tratamiento con quimioterapia adyuvante.

Sin embargo, existen escasas evidencias del beneficio y riesgos de la quimioterapia sistémica en pacientes ancianos. El *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* (EBCTCG) realizó un meta-análisis de 47 ensayos realizados en adyuvancia (62), consiguiendo agrupar un total de 18.000 pacientes, de las cuales sólo 600 (3%) eran mayores de 70 años. Esta escasa proporción de mujeres ancianas es insuficiente para poder establecer conclusiones respecto al beneficio del tratamiento en este margen de edad. Sin embargo los resultados de meta-análisis en las mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 69 años aportaron datos sobre el beneficio del tratamiento adyuvante que situaba en un 20% la reducción del riesgo de recaída y en 11% del riesgo de muerte global. Esta reducción del riesgo de muerte se traduce en una ganancia neta de un 2 y un 3% en la supervivencia a 10 años para pacientes con ganglios negativos y positivos respectivamente. De igual modo, este gran metanálisis demostró que la combinación de quimioterapia seguida de tamoxifeno inducía un beneficio aún superior que la administración de sólo una de estas dos alternativas terapéuticas (63).

Pero a pesar de estos y otros estudios que evalúan los beneficios de la quimioterapia adyuvante, existe una

evidente escasez de datos del beneficio en el rango de edad de más de 70 años, que impide llegar a conclusiones firmes. Esto previene a muchos autores de establecer guías clínicas para mujeres ancianas. Entre los trabajos realizados en ancianas más dignos de mención está el estudio retrospectivo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Group* (64), que identificó a 1.711 mujeres de más de 66 años con cáncer de mama receptores negativos, estadios I a III. Los datos mostraron una dramática reducción del uso de quimioterapia con el aumento de la edad de la paciente (52,3% en 66 a 69 años *versus* 5,3% en > 85 años  $p < 0,0001$ ). Mientras que el uso de quimioterapia fue relacionado con una reducción en mortalidad de un 15%, estadísticamente significativa.

Estos resultados coinciden con los de Giordano y cols. (65). En este estudio, realizado en pacientes mayores de 65 con tumores estadios I y II con receptores positivos y negativos, la quimioterapia demostró un beneficio en supervivencia únicamente en el subgrupo de pacientes ganglios positivos y receptores negativos con una hazard ratio de 0,72 (IC95% 0,54-0,96).

De lo que se deduce que la quimioterapia adyuvante en mujeres ancianas es una alternativa recomendable especialmente en mujeres con receptores hormonales negativos y criterios de mal pronóstico (ganglios positivos).

El tipo de quimioterapia y esquema de tratamiento más adecuado en la población de mujeres añosas aún no ha sido claramente establecido. El meta-análisis del EBCTCG anteriormente comentado demostró que la quimioterapia con antraciclinas en el grupo de 50 a 69 años, presentaba una mínima reducción significativa en el riesgo de mortalidad y de recaída comparada con esquemas sin antraciclinas como el CMF. Este discreto beneficio de las antraciclinas y el riesgo de cardiotoxicidad de las combinaciones con estos fármacos llevó a algunos autores a preferir ofrecer combinaciones sin antraciclinas en ancianas. Sin embargo dos grandes ensayos en este grupo de edad no consiguieron demostrar un beneficio significativo del CMF frente a dar únicamente tamoxifeno en mujeres con receptores positivos (66,67).

Todo lo contrario que los esquemas con antraciclinas, que demostraron con claridad su superioridad frente a tamoxifeno como en el ensayo B-16 del *Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP) (68). En este estudio 4 ciclos de AC seguidos de tamoxifeno eran superiores a tamoxifeno solo.

Otro estudio francés (69) evaluó el beneficio potencial de esquemas con antraciclinas a dosis bajas en mayores de 65 años. Se reclutaron 338 pacientes con cáncer de mama operable y ganglios positivos. El régimen empleado consistió en epirrubicina semanal a dosis bajas seguido de tamoxifeno frente a una rama control con tamoxifeno solo. Con un seguimiento de 6 años, la epirrubicina a dosis bajas demostró un beneficio en supervivencia libre de recaída y una menor tasa de recaída local/regional.

Es probable que fármacos que han demostrado su utilidad en el manejo del cáncer de mama avanzado con un buen perfil de toxicidad, como la capecitabina o los taxanos en regímenes semanales, puedan tener en el

futuro un papel en el tratamiento adyuvante en mujeres ancianas con cáncer de mama en estadios tempranos.

En definitiva, la escasez de estudios que aportan información precisa del beneficio de la quimioterapia adyuvante en el rango de más edad, sigue haciendo imposible establecer conclusiones sólidas. Quizás más que en otras situaciones la individualización del tratamiento teniendo en cuenta comorbilidades y connotaciones sociales del paciente, factores pronósticos moleculares, estadio del tumor y toxicidades de uno u otro tratamiento es la base para la toma de decisión final. Sirva sólo como orientación las recomendaciones de la tabla VI.

TABLA VI

RECOMENDACIONES PARA TRATAMIENTO ADYUVANTE EN MUJERES MAYORES DE 70 AÑOS. TOMADO DE KIMMICK Y COLS. (31)

<i>Categoría de riesgo</i>	<i>Definición</i>	<i>Tratamiento</i>
Ganglios negativos		
Mínimo o bajo	< 1 cm, RE+ y/o RP+, GH I	No tratamiento o hormonoterapia
Moderado	> 1 cm y < 2 cm, RE+ y/o RP+, GH I-II	Hormonoterapia +/- QT
Alto	> 2 cm, RE- y/o RP-, o GH I-II	Hormonoterapia o QT si RE/RP-

#### *Quimioterapia de la enfermedad sistémica*

En la enfermedad diseminada el objetivo principal del tratamiento es mantener al máximo la calidad de vida mediante un buen control de los síntomas. Las tasas de respuesta y los perfiles de toxicidad de los distintos esquemas de quimioterapia en mujeres jóvenes son similares a mujeres ancianas con buen estado general y escasa comorbilidad (70).

La pregunta sobre si es más recomendable en ancianas administrar monoterapia secuencial o poliquimioterapia en combinación sigue a día de hoy sin respuesta.

Tampoco está claro el régimen más recomendado.

La toxicidad de los tratamientos es la principal preocupación del clínico en el momento de decidir un tratamiento paliativo. La cardiotoxicidad de las antraciclinas limita el uso de estas en la enfermedad sistémica. De hecho a partir de los 65 años la edad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de una insuficiencia cardiaca congestiva asociada a antraciclinas tras una dosis acumulada de 400 mg/m<sup>2</sup> (71).

La severidad y duración de la mielotoxicidad es superior que en las mujeres jóvenes, pero sin que esto signifique un incremento en las tasas de mortalidad por sepsis o hemorragias (72). Sin embargo las náuseas y los vómitos, así como al aceptación psicológica al tratamiento es más favorable en las mujeres de más edad.

Existen múltiples drogas que han sido estudiadas en ancianas con distintas tasas de respuesta y perfiles de toxicidad.

La capecitabina, por su aceptación por las pacientes y su comodidad de administración por vía oral, tiene un especial interés. Bajetta y cols. (73) intentaron establecer la dosis óptima de capecitabina en este grupo de edad. En el grupo que recibió dosis estandar la toxicidad fue importante con un 7% de muertes tóxicas. En el grupo de dosis bajas, en cambio, la capecitabina tuvo una tasa de respuestas adecuada (34,9%) con un mejor cumplimiento y tolerancia.

Otro fármaco frecuentemente empleado por su favorable perfil de toxicidad es la vinorelbina, demostrando una farmacocinética y un perfil similar al de las mujeres jóvenes (74).

En los últimos años los taxanos han incurrido con fuerza en el manejo de la enfermedad metastásica. Algunos grupos han intentado idear esquemas aptos para ancianas con estos fármacos. Así, Del Mastro y cols. (75), administraron paclitaxel a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> semanal x 3 semanas en ciclos que se repetían cad 28 días. Conquistaron una elevada tasa de respuestas globales (53,7%), pero a costa de una toxicidad inaceptable en el 15,2% de las pacientes, incluyendo 2 muertes tóxicas.

#### NUEVOS TRATAMIENTOS

—*Trastuzumab*. El excelente perfil de toxicidad de trastuzumab la convierte en una alternativa adicional del arsenal terapéutico en pacientes ancianas HER2+.

Los recientes resultados en adyuvancia (76) avalan su uso en cáncer de mama operable, sin embargo la

administración en pacientes que han recibido antraciclinas puede aumentar considerablemente la insuficiencia cardiaca congestiva.

Igualmente estudios en combinación con taxanos o capecitabina demuestran el beneficio en cáncer de mama avanzado. No obstante las pacientes mayores de 70 años tienen una pobre representación en estos estudios por lo que es muy difícil establecer conclusiones firmes sobre el uso de trastuzumab en estas pacientes (77).

—*Bevacizumab*. Los datos respecto al empleo de inhibidores de la angiogénesis en cáncer de mama avanzado están siendo esperanzadores. No obstante, los fenómenos tromboembólicos y vasculares frecuentemente asociados a estos fármacos se incrementan con la edad (78). No obstante y a pesar de unos primeros resultados prometedores la recomendación del uso de bevacizumab en ancianas deberá esperar hasta que tengamos datos más sólidos al respecto.

#### CORRESPONDENCIA:

A. M. Lluch Hernández  
Servicio de Oncología  
Hospital Clínico Universitario  
Avda. Blasco Ibáñez, 17  
46010 Valencia  
e-mail: lluch\_ana@gva.es

#### BIBLIOGRAFÍA

- Mandelblatt J. Treating breast cancer: The age old dilemma of old age. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4369-70.
- Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Eng J Med* 2000; 341: 2061-7.
- Du XL, Goodwin JS. Patterns of use of chemotherapy for breast cancer in older women: Findings from Medicare claims data. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1455-61.
- Crivellari D, Aapro M, Leonard R, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1882-90.
- Enger SH, Thwin SS, Buist DM, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4377-83.
- Bouchardy C, Rapiti E, Gerald F, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3580-7.
- National Center for Health Statistics, United States Census Bureau. Vital statistics of the United States. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2001.
- Strawbridge WJ, Kaplan GA, Camacho T, et al. The dynamics of disability and functional change in an elderly cohort: Results from the Alameda County Study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 799-806.
- Scout WK, Macera CA, Cornean CB, et al. Functional health status as a predictor of mortality in men and women over 65. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 291-6.
- Pjils LTJ, Feskens EJM, Kromhout D, et al. Self-rated health, mortality and chronic diseases in elderly men: The Zutphen study, 1985-1990. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 840-8.
- Fish EB, Chapman JA, Link MA. Competing causes of death for primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5: 368-75.
- Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *An Intern Med* 1994; 120: 104-10.
- Satariano WA. Aging, comorbidity and breast cancer survival: An epidemiologic view. *Adv Exp Med Biol* 1993; 330: 1-11.
- Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 376-80.
- Maly RC, Leake B, Siliman RA. Health cares disparities in older patients with breast carcinomas: Information support from physicians. *Cancer* 2003; 97: 1517-27.
- Boer R, de Koning HJ, Van Oortmarssen GJ, Van der Mass PJ. In search of the best upper limit for breast cancer screening. *Eur J Cancer* 1995; 31: 2040-3.
- Horton Taylor D, McPherson K, Parvo S, Perry N. Response of women aged 65-74 to invitation for screening for breast cancer by mammography: A pilot study in London, UK. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50: 77-80.
- Freedman GM, Anderson PR, Goldstein LJ, et al. Routine mammography is associated with earlier stage disease and greater eligibility for breast conservation in breast carcinoma patients age 40 years and older. *Cancer* 2003; 98: 918-25.
- Fracheboud J, Grenewould JH, Boer R, et al. Seventy-five years is an appropriate upper limit for population based mammography screening. *Int J Cancer* 2006; 118: 1709-17.
- Mandelblatt J, Schechter CB, Yabroff R, et al. Toward optimal screening strategies for older women. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 487-96.
- Mandelblatt J, Saha S, Teutsch S, et al. The cost-effectiveness of screening mammography beyond age 65 years: A systematic

- review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Int Med* 2003; 139: 835-43.
22. Amsterdam E, Birkenfield S, Gilad A, et al. Surgery for carcinoma of the breast in women over 70 years of age. *J Surg Oncol* 1987; 35: 180.
  23. Svástica E, Sulyok Z, Besznyak I. Treatment of breast cancer in women older than 70 years of age. *J Surg Oncol* 1989; 41: 19.
  24. Samain E, Schaulviège F, Marty J. Anesthesia for breast cancer surgery in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46: 115-20.
  25. Ramesh HS, Jain S, Audisio R. Implications of aging in surgical oncology. *Cancer J* 2005; 11: 488-94.
  26. Mandelblatt JS, Edge SB, Meropol NJ, et al. Sequelae of axillary lymph node dissection in older women with stage I and II breast cancer. *Cancer* 2002; 95: 2445-54.
  27. Wazer DE, Erban JK, Robert NJ, et al. Breast conservation in elderly women for clinically negative axillary dissection. *Cancer* 1994; 74: 878-83.
  28. Feigelson BJ, Acosta JA, Feigelson HS, et al. T1 breast carcinoma in women 70 years of age and older may not require axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1996; 172: 487-90.
  29. Martelli G, DePalo G, Rossi N, et al. Long-term follow-up of elderly patients with operable breast cancer treated with surgery without axillary dissection plus adjuvant tamoxifen. *Br J Cancer* 1995; 72: 1251-5.
  30. International Breast Cancer Study Group: Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: Final results of International Breast Cancer Study Group Trial 10-93. *J Clin Oncol* 2006; 24: 337-44.
  31. Kimmick GG, Hughes KS, Muss HB. Breast cancer in older people. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia 2004:1323-1338.
  32. Preece PE, Word RAB, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localized breast cancer in elderly women: a pilot study. *BMJ* 1982; 284: 869-70.
  33. Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery with or without tamoxifen versus tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: Cochrane review. *Br J Surg* 2007; 96: 1025-9.
  34. Fentiman IS, Cristianes MR, PAridaens R, et al. Treatment of operable breast cancer in the elderly: A randomised clinical trial EORTC 10851 comparing tamoxifen alone with modified radical mastectomy. *Eur J Cancer* 2003; 39: 309-16.
  35. Kenny FS, Robertson JFR, Ellis IO, et al. Long-term follow-up of elderly patients randomized to primary tamoxifen or mastectomy as initial therapy for operable breast cancer. *Breast* 1998; 7: 335-9.
  36. Gazet JC, Ford HT, Coombes RC, et al. Prospective randomized trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1994; 20: 207-14.
  37. Fennessy M, Bates T, Mac Rae K, et al. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 699-704.
  38. Mustacchi G, Ceccherini R, Milani S, et al. Italian Cooperative Group GRETA. Tamoxifen alone versus adjuvant tamoxifen for operable breast cancer of the elderly; long-term results of the phase III randomized controlled multicenter GRETA trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 414-20.
  39. Capasso I, Unzo F, Labonia V, et al. Surgery + tamoxifen versus tamoxifen as treatment of stage I and II breast cancer in over 70 years old women: ten years follow-up. *Ann Oncol* 2000; 11 (Supl. 20).
  40. Willsher PC, Robertson JFR, Jackson L, et al. Investigation of primary tamoxifen therapy for elderly patients with operable breast cancer. *Breast* 1997; 6: 150-4.
  41. Verkooijen HM, Fioretta GM, Rapitti E, et al. Patient's refusal of surgery strongly impairs breast cancer survival. *Ann Surg* 2005; 242: 276-80.
  42. Morrow M, Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, eds. *Diseases of the breast*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Williams, 2000: 515-61.
  43. Fisher B, Anderson S, Bryant J, 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: 1233-41.
  44. Fyles AW, McCreedy D, Manchul L, et al. Tamoxifen with or without breast irradiation in women 50 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 963-70.
  45. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, 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.
  46. Smith I, Ross G. Breast radiotherapy after lumpectomy – No longer always necessary. *N Engl J Med* 2004; 351: 1021-3.
  47. Smith BD, Hafty BG, Hurria A, et al. Postmastectomy radiation and survival in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4901-7.
  48. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 5-year survival: An overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
  49. Eifel P, Axelson JA, Costa J, et al. Nacional Institute of Health Consensus Development Conference: Adjuvant therapy or early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979-89
  50. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-717.
  51. Crivellari D, Price K, Gelber RD, et al. Adjuvant endocrine therapy compared with no systemic therapy for elderly women with early breast cancer. 21-years results of the International Breast Cancer Study Group IV. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4517-23.
  52. The ATAC Trialist's Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003; 98: 1802-10.
  53. ATAC Trialist's Group. 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.
  54. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: Update findings from NCIC CTG MA-17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71.
  55. The Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 2747-57.
  56. Boccardo F, Rubagotti, Puntoni M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1-10.
  57. Coombes RC, May E, Gibson LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-92.
  58. Bonnetterre J, Buzdar A, Nabholz JM, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy in hormone receptor positive advanced breast carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2247.
  59. Mouridesen H, Gershanovich M, Sun Y, et al. Phase III study of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy of advanced breast cancer in postmenopausal women: analysis of survival and update of efficacy from the International Letrozole Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2101-10.
  60. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, et al. Double-blind randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: Results of a North American trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3386-95.
  61. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 550-6.
  62. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
  63. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Tamoxifen

- for early breast cancer: An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-67.
64. Elkin EB, Hurria A, Mitra M, et al. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: Assessing outcome in a population-based observational cohort. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2757-64.
  65. Giordano Sh, Duan Z, Kuo F-Y, et al. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2750-6.
  66. Pritchard KI, Paterson AH, Fine S, et al. Randomized trial of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil chemotherapy added to tamoxifen as adjuvant therapy in postmenopausal women with node-positive estrogen and/or progesterone receptor-positive breast cancer: A report of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Breast Cancer Site Group. J Clin Oncol* 1997; 15: 2302-11.
  67. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gerstch M, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1412-22.
  68. Fisher B, Redmond C, Legault-Poisson S, et al. Postoperative chemotherapy and tamoxifen compared to tamoxifen alone in the treatment of node-positive breast cancer patients aged 50 years and older with tumours responsive to tamoxifen: Results from the Nacional Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-16. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1005-18.
  69. Fargeot P, Bonaterra J, Roché H, et al. Disease-free survival advantage of weekly Epirubicin plus tamoxifen versus tamoxifen alone as adjuvant treatment of operable node-positive elderly breast cancer patients. 6-years follow-up results of the French Adjuvant Study Group 08 trial. *J Clin Oncol* 2004; 23: 4622-30.
  70. Giovanazzi-Bannon S, Rademaker A, Lai G, et al. Treatment tolerance of elderly cancer patients entered onto phase II clinical trials: An Illinois cancer Center Study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2447-52.
  71. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive Herat failure in patients treated with doxorubicin: A retrospective analysis of three trials. *Cancer* 2003; 97: 2869-79.
  72. ChristmanK, Muss HB, Case LD, et al. Chemotherapy of metastatic breast cancer in the elderly: The Piedmon Oncology Association experience. *JAMA* 1992; 268: 57-62.
  73. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1-7.
  74. Sorio R, Robieux J, Galliglioni E, et al. Pharmacokinetics and tolerance of vinorelbine in elderly patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33: 301-3.
  75. Del Mastro L, Perrone F, Repetto L, et al. Weekly paclitaxel as first-line chemotherapy in elderly advanced breast cancer patients: A phase II study of the Gruppo Italiano di Oncologia Geriatrica (GIOGer) *Ann Oncol* 2005; 16: 899-908.
  76. Romond EH, Pérez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER-2 positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1673-84.
  77. Slamon D, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpress HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
  78. Skilings D, Jonson K, Millar F, et al. Arterial thromboembolics events (ATEs) in a pooled análisis of 5 randomized, controlled trials of bevacizumab (BV) with analysis chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 296S (Supl. abstr 3019).

# Cáncer ginecológico en la anciana

J. A. ARRANZ ARIJA

*Hospital General Gregorio Marañón. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en la paciente anciana, seguido del cáncer de ovario y de cérvix. Desde el punto de vista epidemiológico, estos tumores tienen peor pronóstico que en pacientes jóvenes, debido quizá a que se presentan en estadios más avanzados, ocurren en pacientes con mayor comorbilidad, y en ocasiones son infratratados.

Los tumores ginecológicos de la paciente anciana deben ser estudiados y tratados de forma similar a los de la paciente joven. La edad no es una contraindicación para ofrecer un tratamiento curativo con cirugía, radioterapia o quimioterapia, pero antes de tomar una decisión terapéutica debe realizarse una evaluación geriátrica de la paciente. En pacientes ancianas frágiles debe hacerse una cuidadosa valoración del riesgo/beneficio del tratamiento. Existen recomendaciones para ajuste de dosis de quimioterapia en pacientes ancianas.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer ginecológico. Anciana.

## ABSTRACT

*Endometrial cancer is the most frequent gynecological tumor in the aged patient, followed by ovarian and cervical cancer. From an epidemiologic point of view, these tumors have worse prognosis in the elderly, perhaps due to more advanced stages at presentation, greater comorbidity, and undertreatment of some patients.*

*Staging and treatment recommendations for gynecologic tumors must be similar in the elderly and young patient. Age itself is not a contraindication to surgery, radiotherapy or chemotherapy as a curative treatment. Before taking the therapeutic decision a geriatric evaluation of the elderly patient must be done. In frail elderly patients with gynecologic cancer, a careful evaluation of the risk / benefit ratio of each treatment is necessary. There are recommendations for dose adjustments of chemotherapy in aged patients.*

**KEY WORDS:** Gynecological cancer. Elderly.

## INTRODUCCIÓN

Más del 60% de todos los cánceres y el 80% de las muertes relacionadas con el cáncer en Estados Unidos ocurren en pacientes con 65 o más años (1). El cáncer ginecológico también es muy frecuente en la paciente anciana. La mayoría de los tumores ginecológicos con excepción de la enfermedad trofoblástica, algunas formas de carcinoma de cérvix y los tumores germinales ováricos, ocurren en pacientes de más de 65 años (2). En orden de frecuencia, el tumor ginecológico más frecuente en la paciente anciana es el cáncer de endome-

trio, con un pico de incidencia en la sexta década de la vida, seguido del carcinoma de ovario y del carcinoma invasivo de cérvix (3). Con el envejecimiento de la población occidental, es presumible que el problema aumente en los próximos años. Además, al menos desde el punto de vista epidemiológico, el cáncer ginecológico de la paciente anciana tiene peor pronóstico. No existe una clara explicación para este hecho. Si bien es cierto que estas pacientes pueden tener alterados los mecanismos de defensa inmune, también lo es que en los ensayos clínicos se incluyen menos pacientes ancianas (4), y que estas pacientes pudieran estar infratratadas.

Aunque no es objeto de este capítulo, merece la pena recordar que el envejecimiento supone un deterioro progresivo de la reserva funcional, que se hace más evidente a partir de los 70 años, y que refleja una interrelación acumulativa entre fenómenos biológicos y sociales. El término "fragilidad" hace referencia a la etapa final de este proceso, en la que el paciente necesita utilizar toda su reserva funcional para realizar las actividades básicas de la vida diaria. En esta fase, cualquier estrés adicional (como una enfermedad o su tratamiento), puede precipitar el fracaso definitivo de los órganos o sistemas implicados. Algunos autores definen al paciente anciano frágil como aquel que tiene más de 85 años, o bien signos de deterioro (3 o más patologías concomitantes, presencia de alguno de los "síndromes geriátricos" o dependencia para realizar las actividades de la vida diaria). Cuando un "anciano frágil" desarrolla un tumor, sólo es subsidiario de intervenciones paliativas (5).

El manejo de las pacientes ancianas con tumores ginecológicos requiere una evaluación geriátrica inicial, tanto en la valoración diagnóstica inicial, como en la actitud ante la recaída. Después debe hacerse una evaluación oncológica, y por último, una evaluación del estado funcional de los órganos y sistemas implicados en la administración del tratamiento oncológico que se considera necesario (cirugía, radioterapia, hormonoterapia o quimioterapia). Del resultado de estas tres valoraciones debe salir una propuesta terapéutica de tratamiento con intención curativa o paliativa. En pacientes con tumores localizados y criterios de fragilidad, así como en aquellas con comorbilidades que impliquen una esperanza de vida inferior a la que se puede alcanzar con el tratamiento antitumoral, la mejor opción puede ser un tratamiento paliativo y de soporte.

Con estas salvedades, la edad *per se* no debe ser una contraindicación para ofrecer un tratamiento oncológico (6,7). El avance de los cuidados intra- y postoperatorios permiten realizar una intervención quirúrgica en pacientes octogenarias. La tolerancia a la radioterapia parece similar a la de la paciente más joven, y en ocasiones es una buena alternativa a la cirugía (8-11). Sin embargo no hay que olvidar que la administración del tratamiento ocasiona muchos inconvenientes a unos enfermos con frecuentes problemas asociados (inestabilidad, hipoacusia, déficits neurológicos focales, temblor, artrosis, problemas cardiorrespiratorios, etc.), que deben desplazarse a diario y permanecer inmóviles durante cada una de las sesiones de radioterapia.

La utilización de quimioterapia debe tener en cuenta que el envejecimiento se asocia con una reducción progresiva de la velocidad de filtración glomerular, un deterioro del metabolismo hepático de los fármacos, así como una depleción de las células madre de las mucosas y de la médula ósea, lo que las hace más proensas a presentar efectos secundarios como mucositis, mielosupresión, neurotoxicidad y cardiotoxicidad (12,13).

Recientemente se han publicado recomendaciones para el uso de citostáticos en pacientes ancianos. La tabla I recoge algunas de las precauciones a considerar con los citostáticos usados para tumores ginecológicos. Además de los esquemas clásicos, la utilización de fár-

macos en monoterapia, y el ajuste de dosis basado en parámetros farmacocinéticos parecen opciones razonables cuando el objetivo es la paliación. En este sentido, el carboplatino es un fármaco cómodo, por la posibilidad de ajustar su dosis de acuerdo con la función renal, y porque su eficacia y tolerancia es similar en pacientes jóvenes y ancianas (14,15). En cualquier caso, se debe considerar siempre la utilización de factores de crecimiento y otras medidas de soporte (16).

TABLA I

## PRECAUCIONES PARA EL USO DE LOS CITOSTÁTICOS MÁS EMPLEADOS EN TUMORES GINECOLÓGICOS EN ANCIANAS (17)

Cisplatino	No debe usar en insuficiencia renal. Cautela en pacientes con hipoacusia. Usar la mínima dosis eficaz. Mejor en infusión de 24 h.
Carboplatino	Dosificar de acuerdo con el área bajo la curva.
Paclitaxel	Ajustar dosis en disfunción hepática e hipoalbuminemia. Mayor toxicidad hematológica en ancianos. Considerar esquemas semanales.
Ciclofosfamida Ifosfamida	Las alteraciones en el metabolismo hepático pueden reducir su eficacia y aumentar su toxicidad hematológica. Ajustar dosis en insuficiencia renal.
Antraciclinas	Reducir dosis en pacientes con hipoalbuminemia o disfunción hepática. Monitorizar cardiotoxicidad. Considerar antraciclina liposomal pegilada, particularmente en carcinoma de ovario.
Topotecan	Ajustar dosis en insuficiencia renal. Considerar esquemas semanales.
Gemcitabina	Mayor vida media en ancianos. Ajustar dosis en insuficiencia renal y hepática. Considerar monoterapia para evitar toxicidad hematológica.

## CARCINOMA DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio es el tumor ginecológico más frecuente en la mujer anciana. Se ha descrito un mayor riesgo en pacientes con antecedentes de estados hiperestrogénicos (nuliparidad, menopausia tardía, etc.) así como en otras patologías como obesidad, diabetes e hipertensión. En Europa, algo más de la mitad de los tumores de endometrio se diagnostican en pacientes mayores de 65 años, que tienen un riesgo de padecerlo 2 veces mayor que las mujeres entre 40 y 65 años (18). El riesgo de muerte por tumor en estas pacientes es también 3 veces mayor. En ellas ocurren más del 60% de las muertes, y su supervivencia a 5 años es del 65%, frente al 74,7% en el conjunto de la población (19,20).

Desde el punto de vista anatomopatológico, el 90% de los tumores uterinos son carcinomas, y de ellos un 90% son adenocarcinomas. Los tumores de histología serosa papilar, células claras los tumores mixtos mullerianos y los sarcomas uterinos tienen un abordaje diferente, y no serán revisados en este artículo. La mayoría

de las pacientes presentan metrorragia como primer síntoma de la enfermedad, lo cual obliga a realizar una biopsia endometrial o un legrado fraccionado bajo anestesia. Algunos datos indican que en la paciente anciana los tumores suelen estar localizados en el momento del diagnóstico, pero existe una mayor tendencia a presentar infiltración miometrial y tumores más indiferenciados que en la paciente joven (21-23).

El abordaje diagnóstico y terapéutico inicial de este tumor exige la realización de una exploración quirúrgica de la cavidad abdominal, lavado peritoneal, histerectomía total con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica y paraórtica (24). En pacientes mayores de 70 años, el procedimiento se asocia con una morbilidad postoperatoria de un 15-20% (infección, trombosis venosa, íleo paralítico, etc.), y una mortalidad cercana al 3%. La introducción de técnicas quirúrgicas modernas, autodonaciones de sangre, profilaxis antibiótica, movilización precoz, etc., permiten reducir estos porcentajes, de forma que no existe una contraindicación mayor para cirugía radical por razón de edad (25,26), ni para la realización de linfadenectomía pélvica o paraórtica (27). En pacientes con contraindicación médica para una cirugía mayor, se puede realizar una histerectomía por vía vaginal, y un estudio laparoscópico de los ganglios pélvicos y paraórticos (28,29). Cuando la cirugía no es posible, se puede optar por un tratamiento de radioterapia.

Casi un 90% de los casos de carcinoma de endometrio se presentan al diagnóstico como estadio I o II, cuya supervivencia a 5 años oscila entre el 60 y 80% tras la cirugía (30). Varios autores han podido comprobar una menor frecuencia de estadios precoces al diagnóstico en pacientes ancianas (31). La presencia de 2 o más de estos factores se asocia con una menor supervivencia: tumor indiferenciado, invasión superior a 1/3 del espesor miometrial, invasión vascular y afectación del estroma cervical (32). En mayores de 75 años los tumores suelen ser más indiferenciados, hormonoindependientes, con mayor porcentaje de histologías no endometrioides (mucinoso, células claras o papilar) y tienden a presentarse en estadios más avanzados (77% estadios IC-IV), por lo que su comportamiento es más agresivo (33).

No existe un consenso claro sobre la necesidad de tratamiento adyuvante, que parece necesario en tumores más invasivos, menos diferenciados o con algún otro factor de riesgo (edad, invasión del espacio linfovascular, mucho volumen tumoral o invasión del segmento uterino inferior). Las guías NCCN ofrecen un complejo algoritmo al respecto (34). En pacientes con estadio I postquirúrgico, se recomienda radioterapia pélvica y/o braquiterapia vaginal para las pacientes con alguno de los factores mencionados, salvo en estadios IAG1-2 y quizá IBG1-2, donde al menos debe valorarse curiterapia vaginal. No precisan tratamiento las pacientes con estadios IAG1-2, o IBG1 sin otros factores de riesgo. En el resto debe considerarse al menos curiterapia vaginal, e incluso radioterapia externa en los ICG3. Las pacientes octogenarias con estadio I pueden no necesitar tratamiento adyuvante (35). En todos los estadios II postquirúrgicos se debe aplicar curiterapia vaginal, sal-

vo quizá en los IIAG1-2. La radioterapia pélvica se considera obligatoria al menos para los IIB y IIAG3. La presencia de citología positiva en el líquido peritoneal en tumores IIIAG1-2, no es suficiente para indicar tratamiento adyuvante. En el resto de estadios III, se recomienda un tratamiento complementario con quimioterapia y/o radioterapia. El valor de la radioterapia adyuvante en estadios precoces quedará más claro cuando concluyan algunos estudios actualmente en marcha (36), aunque datos recientes indican que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia parece superior a la radioterapia sola (37), y en estadios III-IV, la quimioterapia adyuvante es superior a la radioterapia sola (38).

El campo de irradiación puede ampliarse para cubrir cadenas paraórticas en pacientes con afectación ganglionar, o a la cavidad abdominal si hay extensión peritoneal. En pacientes con estadio IV, conviene hacer una cirugía para reducir masa tumoral y controlar síntomas locales (hemorragia, etc.). Posteriormente, dependiendo de la cantidad de enfermedad residual y de la localización de la enfermedad se planteará la administración de quimioterapia y/o radioterapia. Las guías también ofrecen recomendaciones para las pacientes sin estadificación quirúrgica.

Aproximadamente un 15% de las pacientes con estadios clínicos I-II recaen después del tratamiento, la mayoría de ellas en los 3 primeros años. Una tercera parte de las recaídas ocurren en la pelvis y en ellas se debe intentar un rescate quirúrgico y tratamiento complementario si no se hizo anteriormente. La exanteración pélvica de rescate es poco efectiva si la recaída ocurre en área radiada, y aunque consigue hasta un 20% de supervivencias prolongadas en pacientes seleccionadas, la morbilidad del procedimiento es muy alta (39). En pacientes con recidiva vaginal aislada, el tratamiento con radioterapia consigue supervivencias prolongadas hasta en un 40% de los casos. Esta cifra se reduce en caso de afectación ganglionar o recidiva simultánea extravaginal (40).

La enfermedad metastásica a distancia puede tratarse con hormonoterapia o quimioterapia. La hormonoterapia está principalmente indicada en pacientes con tumores bien diferenciados, con intervalo libre largo y enfermedad extrapélvica, fundamentalmente metástasis pulmonares. Por su baja toxicidad, parecería la única opción razonable en pacientes ancianas con mal estado general, pero la mayor frecuencia de tumores agresivos hormonoindependientes en esta población hace que su eficacia global sea baja. Los fármacos más utilizados son los progestágenos, principalmente acetato de megestrol, aunque no existen diferencias importantes en cuanto al tipo de fármaco o dosis empleados. Globalmente se obtiene un porcentaje de respuestas del 10-60% según las series, una mediana de tiempo hasta la progresión de 4 meses y una mediana de supervivencia global de 10 meses. También se han utilizado antiestrógenos (tamoxifeno), pero el porcentaje de respuestas no supera el 20%. Su indicación podría estar en segunda línea hormonal en pacientes con respuesta previa a progestágenos. En un estudio fase II del grupo GOG, la administración de acetato de megestrol 160 mg/día durante 3 semanas

alternando con tamoxifeno 40 mg/día durante 3 semanas produjo una respuesta global del 27% (38% en tumores grado I, y 22% en tumores grado III). La respuesta fue mayor en pacientes menores de 60 años (44 *versus* 25%) y las medianas de tiempo hasta la progresión y supervivencia fueron 3 y 14 meses respectivamente (41).

Los citostáticos en monoterapia consiguen porcentajes de respuesta en torno al 15-35% (cisplatino, carboplatino, adriamicina, epirrubicina, doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel y topotecan), con una mediana de supervivencia global entre 4 y 10 meses. Con el empleo de combinaciones se han comunicado porcentajes de respuesta entre el 30 y el 60%, de no muy larga duración, y con una mediana de supervivencia en torno a 1 año. La combinación de adriamicina-cisplatino mejora el porcentaje de respuestas respecto a adriamicina sola, pero con mayor toxicidad y sin impacto en la supervivencia (42,43). La sustitución de cisplatino por paclitaxel no aporta más eficacia (44). El triplete cisplatino-adriamicina-paclitaxel mejora la respuesta, tiempo hasta la progresión y supervivencia, pero prescisa soporte de factores de crecimiento e incrementa la neurotoxicidad (45). La combinación de carboplatino-paclitaxel puede ser una alternativa para algunas pacientes (46).

#### CÁNCER DE OVARIO

La media de edad de las pacientes con cáncer de ovario está alrededor de los 55 años, sin embargo la incidencia aumenta progresivamente con la edad, alcanzando su máximo entre los 70 y 80 años (47). Un análisis por edad indica que también la mortalidad específica por cáncer de ovario es mayor a medida que aumenta la edad (48).

La edad ha sido considerada como un factor pronóstico desfavorable en el cáncer de ovario (49). En dos estudios realizados en 1986 por el programa SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*), y en 1994 por el Colegio Americano de Cirujanos, se concluyó que las pacientes ancianas tuvieron una mayor probabilidad de debutar con un tumor en estadios avanzados, y de recibir un tratamiento menos agresivo (50,51). En un estudio epidemiológico prospectivo del grupo GOG, entre 801 pacientes con cáncer de ovario se pudo comprobar un mayor porcentaje de estadios avanzados en las pacientes ancianas. Entre las pacientes mayores de 65 años predominó la histología de carcinoma endometroide y seroso papilar, frente a endometriode, células claras y mucinosos en las más jóvenes. No hubo diferencias aparentes en grado histológico, pero sí en *performance status* y sobre todo en comorbilidad (Tabla II).

Las pacientes con carcinoma de ovario deben ser tratadas de forma similar independientemente de la edad. Cuando la valoración anestésica previa no detecta otras contraindicaciones, ni la morbilidad de la cirugía inicial diagnóstico-terapéutica ni su eficacia citorreductora difieren sustancialmente en función de la edad (52-54). A pesar de ello, una revisión reciente de la literatura detecta que en las pacientes ancianas se hace menos

TABLA II

EXPERIENCIA DE VIDA TOTAL Y DE VIDA ACTIVA PARA DIFERENTES EDADES (4-8)

	< 65 años (n = 514)	> 65 años (n = 287)
FIGO I-IC *	32,5%	18,5%
ECOG 2-4	5,4%	9,4%
Comorbilidad*	35,3%	67,9%
No tratamiento	21,6%	11,3%
Inclusión en estudio GOG	2,4%	3,8%
FIGO III-IV *	67,5%	81,5%
ECOG 2-4	10,4%	19,2%
Comorbilidad *	40,9%	64,1%
No tratamiento	1,2%	2,1%
Inclusión en estudio GOG*	35,5%	25,6%
–Decisión del investigador	50%	34%
–Negativa de la paciente	44%	50%
–Incapacidad para tolerar el tratamiento	6%	16%

cirugía radical con citorreducción óptima, se administra menos quimioterapia complementaria y se tiende a reducir dosis (55,56).

Después de la cirugía en estadios localizados, las guías actuales recomiendan observación para pacientes con estadio IA-B G1, pues su supervivencia a 5 años es superior al 90%. Particularmente en estos casos se necesita una estadificación quirúrgica correcta. No existe unanimidad sobre el régimen de quimioterapia idóneo para el resto de pacientes, pero estas mismas guías recomiendan 3-6 ciclos de la combinación paclitaxel-carboplatino (57).

Los tumores avanzados se asocian con mayor mortalidad en pacientes ancianas, como se puso de manifiesto en un análisis retrospectivo de 2.123 pacientes incluidas en 6 estudios del GOG. La edad fue un factor pronóstico independiente junto con el tamaño de la enfermedad residual y el *performance status*. En el análisis multivariante, la supervivencia fue significativamente menor en pacientes mayores de 69 años, pero no se encontró una peor tolerancia al tratamiento de quimioterapia, ni razones que apoyaran reducciones iniciales de dosis en este grupo de pacientes (58). También el grupo SWOG detectó una reducción significativa de la supervivencia global de 3,8 meses en las pacientes mayores de 65 años (59).

El infratratamiento de las pacientes ancianas es más evidente en estadios avanzados, y no siempre puede ser explicado por la presencia de comorbilidades (60,61). El estudio del GOG reveló que las ancianas con tumores avanzados presentan peor *performance status* y mayor comorbilidad, y su inclusión en ensayos clínicos también es menor, bien por decisión del investigador o por negativa de la propia paciente (Tabla II). Sin embargo,

con los tratamientos actuales, las pacientes mayores de 65 años obtienen porcentajes de respuesta, tiempo hasta la progresión, platino sensibilidad en la recaída y supervivencia global similares a las más jóvenes (62).

Después de los resultados del estudio GOG 182-CON 5 (63), la combinación de paclitaxel-carboplatino sigue siendo considerada como el estándar del carcinoma avanzado de ovario. Sin embargo, en un análisis retrospectivo de dos ensayos clínicos, entre las combinaciones de ciclofosfamida-carboplatino y paclitaxel-carboplatino en pacientes ancianas, esta última se asoció con mayor leucopenia, alopecia y neurotoxicidad, y menor trombopenia. La supervivencia global fue similar, e incluso menor para la combinación con taxano en algún subgrupo (64). En determinadas pacientes no candidatas a esta combinación por mayor comorbilidad, una monoterapia con platino puede ser una buena alternativa (65).

De acuerdo con el reciente consenso sobre cáncer de ovario, en el momento actual no es posible estandarizar el tratamiento de la enfermedad en progresión o recaída (66). El pronóstico de las pacientes ancianas tras progresión a primera línea no es sustancialmente diferente del de las pacientes jóvenes (67). En recaídas platino sensibles, la recomendación general es reutilizar un esquema con platino, mejor en combinación con paclitaxel o gemcitabina (68,69). Está abierto otro estudio internacional que compara carboplatino frente a la combinación de carboplatino y adriamicina liposomal pegilada. No obstante, la monoterapia con platino es una opción razonable para algunas pacientes ancianas. En recaídas platino resistentes, la indicación es hacer un tratamiento paliativo, o bien monoterapia con doxorubicina liposomal pegilada, topotecan, o gemcitabina (70,71).

#### CARCINOMA DE CÉRVIX

El cáncer de cérvix es el tercer tumor más frecuente en mujeres. Aunque es más propio de pacientes jóvenes, un 25-30% de los casos y un 41% de las muertes ocurren en mujeres mayores de 65 años. Se ha estimado que el riesgo de desarrollar cáncer de cérvix se incrementa en un 10% en este grupo de pacientes, y que el riesgo de muerte por el tumor es un 50% más elevado (72).

Más del 80% de los tumores de cérvix son carcinomas escamosos, el resto se reparten entre adenocarcinomas, tumores mixtos y otras formas menos frecuentes como tumores neuroendocrinos, carcinomas indiferenciados de células pequeñas y otros tipos histológicos más raros. El carcinoma escamoso de cérvix está asociado a la infección por el papilomavirus humano (HPV), que está presente en el 90% de los casos tanto de las lesiones precursoras como del carcinoma invasivo. La frecuencia de HPV en los tumores de pacientes ancianas es similar a la encontrada en pacientes jóvenes (73). Los programas de diagnóstico precoz han disminuido el número de muertes causadas por este tumor en los países desarrollados. También las pacientes mayores de 65 años deberían tener al menos un primer estudio citológico, posteriormente bastaría con una citología cada 3 años hasta comprobar la negatividad de varias exploraciones consecutivas (74).

Ante la sospecha de carcinoma de cérvix se debe realizar una colposcopia y estudio citológico (tinción de Papanicolau) y/o biopsia cervical. Si se demuestra la existencia de tumor, puede ser necesario hacer una conización cervical para estudiar el grado de invasión. El sistema de estadificación más utilizado es el propuesto por la FIGO (75). El sistema FIGO sólo acepta como procedimientos diagnósticos a efectos de estadificación, la realización de Rx de tórax, urografía, enema baritado, colposcopia, biopsia cervical, conización, cistoscopia o rectoscopia. Otras pruebas como la TAC o resonancia magnética (76), e incluso la exploración quirúrgica, pueden ser de ayuda para decidir o planificar el tratamiento, pero sus resultados no deben ser utilizados para la estadificación según el sistema FIGO. Otros factores que condicionan el pronóstico son la afectación ganglionar, tamaño tumoral, la histología de adenocarcinoma y el grado histológico (77-79). Las pacientes ancianas tienen estadios más avanzados al diagnóstico, y mayor frecuencia de carcinomas no escamosos.

La cirugía se reserva en general para lesiones pequeñas y estadios iniciales. Las lesiones preinvasivas pueden tratarse con conización o incluso, en casos seleccionados, con ablación por láser, crioterapia o diatermia (80). Para los estadios IA1, basta con realizar una histerectomía extrafascial e incluso en lesiones mínimamente invasivas, sólo observación después de la conización. En los estadios IA2, IB1 y IIA con tumores menores a 4 cm, se puede ofrecer tanto una radioterapia pélvica radical como una histerectomía radical (modificada en los IA2), con linfadenectomía pélvica y muestreo ganglionar paraórtico. La histerectomía radical en la paciente anciana se asocia con una mayor estancia hospitalaria pero no con mayor morbimortalidad (81). Aun así, se ha comprobado una mayor tendencia a elegir radioterapia radical en vez de cirugía en pacientes mayores de 70 años (82). Con el uso exclusivo de radioterapia externa en estos estadios, la probabilidad de supervivencia a 5 años supera el 80% (83), pero la edad superior a 70 años es un factor pronóstico desfavorable (84). Además, la radioterapia se asocia hasta con un 50% de complicaciones a corto y largo plazo, fundamentalmente enteritis rádica (85,86). En las pacientes con factores histológicos de mal pronóstico en la pieza quirúrgica, se debe administrar un tratamiento complementario de radioterapia (87,88), o mejor, quimioterapia y radioterapia concomitante (89).

El tratamiento de los estadios IB2 y IIA mayores a 4 cm se basa en la combinación de radioterapia externa pélvica ampliada a ganglios paraórticos y braquiterapia (90-92), si bien la mayoría de los autores incluyen estas pacientes en los protocolos de tratamiento de tumores avanzados con quimiorradiación simultánea. Algunos autores recomiendan para estos estadios un tratamiento de radioterapia preoperatoria seguido de histerectomía. En este caso, y para estadios IB2, el grupo GOG ha demostrado que un tratamiento combinado de quimiorradiación simultánea es superior a la radioterapia preoperatoria (93). Menos del 10% de las enfermas incluidas en este estudio tuvieron más de 60 años.

En estadios IIB-IVA, hay alto riesgo de afectación ganglionar paraórtica, y por ello se debe realizar TAC, RMN, o incluso un estudio ganglionar quirúrgico. Aunque no se demuestre afectación ganglionar por métodos radiológicos, la radioterapia pélvica ampliada a cadenas paraórticas es superior a la radioterapia pélvica aislada (45). La radioterapia se administra habitualmente de forma combinada mediante radioterapia externa y braquiterapia vaginal, hasta alcanzar 75-85 Gy en las proximidades del tumor. Inicialmente se administran 40 Gy sobre pelvis, y después se realiza una sobreimpresión hasta 60-65 Gy en la zona inicial del tumor, parametrios y ganglios afectos si los hubiera. Está demostrada la superioridad de un tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia simultánea frente a radioterapia sola, que reduce el riesgo de muerte en un 30-50%. En un estudio, el tratamiento combinado, con radioterapia radical sólo sobre cavidad pélvica, fue superior a la irradiación radical de pelvis y cadenas paraórticas (94). Por otra parte, el grupo GOG demostró que en pacientes sin afectación ganglionar paraórtica, un tratamiento combinado con radioterapia pélvica y cisplatino ( $\pm$  5FU) fue superior al mismo esquema de radioterapia con hidroxurea (95,96). Sólo hay un estudio publicado con resultados negativos (97). En todos estos trabajos, menos del 20% de las enfermas incluidas tuvieron más de 60 años, y no se incluyeron pacientes con más de 80 años.

La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 2 años después del tratamiento. Tanto en caso de enfermedad persistente o recurrencia, como cuando la enfermedad es metastásica al debut, se debe repetir un estudio de extensión completo para detectar la magnitud de la enfermedad local y a distancia. En pacientes tratadas con cirugía y que presentan recidiva pélvica aislada, el tratamiento con radioterapia radical con o sin quimioterapia simultánea puede rescatar hasta un 40% de las

pacientes (98). En pacientes tratados con radioterapia, se puede intentar un rescate quirúrgico. En lesiones pequeñas puede bastar con una histerectomía, pero la mayoría de las veces es necesario plantear una exanteración pélvica. Este procedimiento tiene una mortalidad al menos 5%, y su indicación es dudosa en pacientes ancianas, si bien la edad no es necesariamente un factor excluyente para la realización de este procedimiento (99).

Para el resto de los casos, y para la enfermedad metastásica a distancia, no existe un tratamiento curativo. Se puede valorar la participación en ensayos clínicos, la administración de quimioterapia, o la realización de un tratamiento meramente sintomático. Hasta hace poco, el tratamiento de elección era cisplatino en monoterapia. Las combinaciones de cisplatino con ifosfamida, paclitaxel o topotecán incrementan el porcentaje de respuestas y la mediana de tiempo hasta la progresión, pero sólo la combinación de cisplatino y topotecan ha demostrado un aumento de 3 meses en la mediana de supervivencia. En todos estos estudios se incluyeron pacientes ancianas. El beneficio de la quimioterapia fue más evidente en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con cisplatino, o que habían tenido un largo intervalo de tiempo hasta la recaída (100,101).

#### CORRESPONDENCIA:

J. A. Arranz Arija  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
C/ Dr. Esquerdo, 46  
28007 Madrid  
e-mail: jarranza@telefonica.net

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Kavanagh JJ, Cedillo GE, Kudelka AP. Gynecologic cancer in the elderly. *Cancer Bulletin* 1995; 47: 231-7.
- McGonigle KF, Lagasse LD, Karlan BY. Ovarian, uterine and cervical cancer in the elderly woman. *Clin Geriatric Med* 1993; 9: 115-30.
- 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: 4626-31.
- Yancik R, Havlik RJ, Wesley MN, Ries L, Long S, Rossi WK, et al. Cancer and comorbidity in older patients: A descriptive profile. *Ann Epidemiol* 1996; 6: 399-412.
- [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/senior.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf)
- Kennedy AW, Flagg JS, Webster KD. Gynecologic cancer in the very elderly. *Gynecol Oncol* 1989; 32 (1): 49-54.
- Pignon T, Horist JC, Bolla M, et al. Age is not a limiting factor for radical radiotherapy in pelvic malignancies. *Radioter Oncol* 1997; 42: 107.
- Zachariah B, Balducci L, Venkattaramanabalaji GV, Casey L, Greenberg HM, DelRegato JA. Radiotherapy for cancer patients aged 80 and older: A study of effectiveness and side effects. *International Journal of Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 39: 1125-9.
- Mitsuhashi N, Hayakawa K, Yamakawa M, et al. Cancer in Patients Aged 90 Years or Older: Radiation Therapy. *Radiol* 1999; 211: 829-33.
- Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, Rush S. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 526-30.
- Balducci L, Mowrey K. Pharmacology and organ toxicity of chemotherapy in older patients. *Oncol (Supl.)* 1992; 6: 62-8.
- Balducci L, Lyman GH, Ershler WB. Geriatric oncology. Philadelphia: JB Lippincott 1992; p. 151-9.
- Cornelison TL, Reed E. Dose intensity analysis of high-dose carboplatin in refractory ovarian carcinoma relative to age. *Cancer [supplement]* 1993; 71: 650-5.
- Gershenson DM, Mitchell MF, Atkinson N, Silva EG, Burke TW, Morris M, et al. Age contrasts in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer (Supl.)* 1993; 71: 638-43.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 Update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205.
- Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) Chemotherapy Taskforce evaluation of chemotherapy in older patients: An analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1832-43.
- National Cancer Institute: Annual cancer statistics review,

- including cancer trends: 1950-1985. Bethesda, National Institutes of Health, 1989.
19. Vercelli M, Quaglia A, Casella C, et al. Cancer in the elderly patients: The population-based indexes in Europe (incidence, mortality, survival and prevalence). *Ann Oncol* 1998; 9 (Supl. 3): 55-6.
  20. The Surveillance Program, Division of Cancer Preventive and Control Cancer Statistics Review. 1973-1987. Washington DC, National Cancer Institute, 1988; Publication N° 90-2789.
  21. Levine D, Nagarsheth N, Barakat R. Increased risk for unfavorable histologic subtypes among elderly endometrial cancer patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: (Abstr 1607).
  22. Bellino R, Arisio R, D'Addato F, Alba E, Attini R, Colla F, et al. Pathologic features of endometrial carcinoma in elderly women. *Anticancer Res* 2001; 21 (5): 3721-4.
  23. Deligdisch L, Kase NG, Bleiweiss JJ. Endometrial cancer in elderly women: A histologic and steroid receptor study. *Gerontology* 2000; 46: 17-21.
  24. Cancer Committee to the General Assembly of FIGO: *Int J Gynecol Obstet* 1989; 28: 189-90.
  25. Susini T, Scambia G, Margariti PA, Giannice R, Signorile P, Benedetti Panici P, Mancuso S Gynecologic oncologic surgery in the elderly: A retrospective analysis of 213 patients. *Gynecol Oncol* 1999; 75 (3): 437-43.
  26. Nordin AJ, Chinn DJ, Moloney I, Naik R, de Barros Lopes A, Monaghan JM. Do elderly cancer patients care about cure? Attitudes to radical gynecologic oncology surgery in the elderly. *Gynecol Oncol* 2001; 81: 447-55.
  27. Giannice R, Susini T, Ferrandina G, Poerio A, Margariti PA, Carminati R, et al. Systematic pelvic and aortic lymphadenectomy in elderly gynecologic oncologic patients. *Cancer* 2001; 92: 2562-8.
  28. Childers JM, Brzechffa PR, Hatch KD, et al. Laparoscopically assisted surgical staging (LASS) of endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 71: 612-4.
  29. Scribner DR Jr, Walker JL, Johnson GA, McMeekin SD, Gold MA, Mannel RS. Surgical management of early-stage endometrial cancer in the elderly: Is laparoscopy feasible? *Gynecol Oncol* 2001; 83: 563-8.
  30. Hacker NF. Uterine cancer. In Brek JS, Hacker NF. *Practical Gynecologic Oncology*. Ed 2. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994; 285-326.
  31. McKenna RJ. Clinical aspects of cancer in the elderly: Treatment decision, treatment choices and follow-up. *Cancer* 1994; 74. p. 2107-17.
  32. Kadar N, Malfetano HD, Homesley HD. Determinants of survival of surgically staged patients with endometrial carcinoma histologically confined to the uterus: Implications for therapy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 655-9.
  33. Noe CA, Barry PP. Healthy aging: Guidelines for cancer screening and immunizations. *Geriatrics* 1996; 51: 75-83.
  34. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/uterine.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf).
  35. Moore KN, Lanneau GS, Smith C, Lanneau M, Walker JL, Gold MA, et al. Pathologic findings and outcomes for octogenarians presenting with uterine malignancy. *Gynecol Oncol* 2007: In press.
  36. Adjuvant external beam radiotherapy (EBRT) in the treatment of endometrial cancer: Results of the randomised MRC ASTEC and NCIC CTG EN. 5 trial. Orton J, Blake P, on behalf of ASTEC/EN.5 collaborators. The ASTEC/EN.5 trial alone and in combination with PORTEC and GOG99 will answer the question of the benefit of post-operative adjuvant EBRT in patients with endometrial cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5504.
  37. Hogberg T, Rosenberg P, Kristensen G, de Oliveira CD, de Pont Christensen R, Sorbe B, et al. A randomized phase-III study on adjuvant treatment with radiation (RT) ± chemotherapy (CT) in early-stage high-risk endometrial cancer (NSGO-EC-9501/EORTC 55991). *J Clin Oncol* 2007 ASCO. Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supl.), 2007: 5503.
  38. Randall ME, Filiaci VL, Muss H, Spirtos NM, Mannel RS, Fowler J, et al. Randomized phase III trial of whole-abdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 36-44.
  39. Barakat RR, Patel DA, Curtin JP, et al. Pelvic exenteration for recurrent endometrial adenocarcinoma (abstract 250). *Gynecol Oncol* 1996; 250: 163.
  40. Poulsen MG, Roberts SJ. The salvage treatment of recurrent endometrial carcinoma in the vagina and pelvis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 809-13.
  41. Fiorica J, Brunetto V, Hanjani P, Lentz S, Mannel R, Anderson W. A phase II study (GOG 153) of recurrent and advanced endometrial carcinoma treated with alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen citrate. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; Abstr 1499.
  42. Aapro MS, van Wijk FH, Bolis G, Chevallier B, van der Burg ME, Poveda A, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: Definitive results of a randomised study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group. *Ann Oncol* 2003; 14 (3): 441-8.
  43. Thigpen JT, Brady MF, Homesley HD, Malfetano J, DuBeshter RA, Burger RA, et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2004; 22 (19): 3902-8.
  44. Fleming GF, Filiaci VL, Bentzen RC, Herzog T, Sorosky J, Vaccarello L, et al. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Ann Oncol* 2004; 15: 1173-8.
  45. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159-66.
  46. Akram T, Maseelall P, Fanning J. Carboplatin and paclitaxel for the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 1365-7.
  47. Memarzadeh S, Berek JS. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med* 2001; 46: 621-9.
  48. Hightower RD, Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Harrison T, Steren A. National survey of ovarian carcinoma IV: Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer* 1994; 73: 377-83.
  49. Balducci L, Beghe' C. Cancer and age in the USA. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001; 37: 137-45.
  50. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: An analysis of surveillance, epidemiology, and end results program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 639-47.
  51. Hightower RD, Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Harrison T, Steren A. National survey of ovarian carcinoma: IV. Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer* 1994; 73 (Supl.): 377-83.
  52. Moore DH, Kauderer JT, Bell J, Curtin JP, Van Lef L. An assessment of age and other factors influencing protocol versus alternative treatments for patients with epithelial ovarian cancer referred to member institutions: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 2004; 94 368-74.
  53. Karl RC, Smith SK, Fabri PJ. Validity of major cancer operations in elderly patients. *Ann Surg Oncol* 1995; 2: 107-13.
  54. Wright JD, Herzog TJ, Powell MA. Morbidity of cytoreductive surgery in the elderly. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1398-400.
  55. Hershman D, Fleischauer AT, Jacobson JS, et al. Patterns and outcomes of chemotherapy for elderly patients with stage II ovarian cancer: A population-based study. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 293-9.
  56. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, Vlastos AT, Vlastos G. Older Female Cancer Patients: Importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1858-69.
  57. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf).
  58. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer (Supl.)* 1993; 71: 606-14.

59. Alberts DS, Dahlberg S, Green SJ, Garcia D, Hannigan EV, O'Toole R, et al. Analysis of patient age as an independent prognostic factor for survival in a phase III study of cisplatin-cyclophosphamide vs. carboplatin-cyclophosphamide in stages III (suboptimal) and stage IV ovarian cancer. *Cancer (Supl.)* 1993; 71: 618-27.
60. Harlan LC, Clegg LX, Trimble EL. Trends in surgery and chemotherapy for women diagnosed with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3488-94.
61. Munoz KA, Harlan LC, Trimble EL. Patterns of care for women with ovarian cancer in the United States. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3408-15.
62. Eisenhauer E, Tew W, Levine D, et al. Response and outcomes in elderly patients with Stages IIIC-IV ovarian cancer receiving platinum-taxane chemotherapy. *Gynecologic Oncology* 2007; 106: 361-87.
63. Bookman MA. For the Gynecologic Cancer Inter Group (GCG). GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs. combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *J Clin Oncol* 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supl.), 2006: 5002.
64. Trédan O, Geay JF, Touzet S, Delva R, Weber B, Cretin JJ, et al for the Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens (GINECO). 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'Étude des Cancers Ovariens. *Annals of Oncol* 2007; 18: 256-62.
65. The International Collaborative Ovarian Neoplasm (ICON) Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: The ICON3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 505-15.
66. du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3<sup>rd</sup> International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCG OCC 2004). *Annals of Oncology* 2005; 16 (Supl. 8) viii7-viii12.
67. Gronlund B, Hogdall C, Hansen HH, et al. Performance status rather than age is the key prognostic factor in second-line treatment of elderly patients with epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1961-7.
68. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: The ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106
69. Pfisterer J, Plante M, Vergote I, du Bois A, Hirte H, Lacave AJ, et al. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4699-707.
70. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1-8.
71. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2811-8.
72. National Cancer Institute: Annual cancer statistics review, including cancer trends: 1950-1985. Bethesda, National Institutes of Health; 1989.
73. Mandelblatt JS, Richart R, Thomas L, et al. Is HPV associated with cervical neoplasia in the elderly? *Gynecol Oncol* 1992; 46: 6-12.
74. Goff BA, Rice LW. Assessment of depth of invasion in endometrial adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 46-8.
75. Benedet JL, Bender H, Jones H 3<sup>rd</sup>, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70: 209.
76. Rose PG, Adler LP, Rodriguez M, et al. Positron emission tomography for evaluating para-aortic nodal metastasis in locally advanced cervical cancer before surgical staging: A surgical-pathologic study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 41.
77. Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 245.
78. Logsdon MD, Eifel PJ. FIGO stage IIIB squamous cell carcinoma of the uterine cervix: An analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external-beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 763.
79. Waldenstrom A-C, Hrovath G. Survival of patients with adenocarcinoma of the uterine cervix in western Sweden. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9: 18.
80. Tortolero-Luna G, Cook E, et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 737.
81. Geisler JP, Geisler HE. Radical hysterectomy in the elderly female: A comparison to patients age 50 or younger. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 258-61.
82. Wright JD, Gibb RK, Geevarghese S, Powell MA, Herzog TJ, Mutch DG, et al. Cervical carcinoma in the elderly: An analysis of patterns of care and outcome. *Cancer* 2005; 103: 85-91.
83. Horiot JC, Pigneux J, Pourquier H, et al. Radiotherapy alone in carcinoma of the intact uterine cervix according to G. H. Fletcher guidelines: A French cooperative study of 1383 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 605-11.
84. Barillot I, Horiot JC, Pigneux J, Schraub S, Pourquier H, Daly N, et al. Carcinoma of the intact uterine cervix treated with radiotherapy alone: A French cooperative study: Update and multivariate analysis of prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 969-78.
85. Wasil T, Lichtman SM, Gupta V, Rush S. Radiation therapy in cancer patients 80 years of age and older. *Am J Clin Oncol* 2000; 23: 526-30.
86. McGonigle KF, Lavey RS, Juillard G, et al. Complications of pelvic radiation therapy for gynecologic malignancies in elderly women. *Int J Gynecol Cancer* 1996; 6: 149-55.
87. Landoni F, Maneo A, Colombo A, et al. Randomized study of radical surgery vs. radiotherapy for stage Ib-IIa cervical cancer. *Lancet* 1997; 350: 535-40.
88. Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, Lentz SS, Mudderspach LI, Zaino RJ. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 177-83.
89. Peters WAI, Liu PY, Barrett R, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13.
90. Eifel PJ, Berek JS, Thigpen JT. Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva: Gynecologic Cancers. In: DeVita, et al editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1526-48.
91. Haie C, Pejovic MH, Gerbaulet A, et al. Is prophylactic para-aortic irradiation worthwhile in the treatment of advanced cervical carcinoma? Results of a controlled clinical trial of the EORTC radiotherapy group. *Radiother Oncol* 1988; 11: 101.
92. Rotman M, Pajak TF, Choi K, Clerly M, Marcial V, Grigsby PW, et al. Prophylactic extended-field irradiation of para-aortic lymph nodes in stages IIB and bulky IB and IIA cervical carcinomas. Ten-year treatment results of RTOG 79-20. *JAMA* 1995; 274: 387-93.
93. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154-61.

94. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high-risk cervical cancer: An update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22: 872-80.
95. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. A randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stages IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: A gynecologic oncology group and southwest oncology group study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1339-48.
96. Rose PG, Bundy BN, Watkins J, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy and radiotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 1144-53.
97. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002; 20: 966-72.
98. Thomas GM, Dembo AJ, Myhr T, et al. Long-term results of concurrent radiation and chemotherapy for carcinoma of the cervix recurrent after surgery. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3: 193-8.
99. Matthews CM, Morris M, Burke TW, et al. Pelvic exenteration in the elderly patient. *Obstetrics and Gynecology* 1992; 79: 773.
100. Long III HJ. Management of metastatic cervical cancer: Review of the literature. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2966-74.
101. Long HJ III, Bundy BN, Grendys EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4626-33.

# Cáncer de pulmón en el paciente geriátrico

E. FELIP, S. CEDRÉS, R. MORALES<sup>1</sup>

*Servicio de Oncología. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona. <sup>1</sup>Servicio de Oncología. Instituto Nacional de Cancerología. Ciudad de México*

## RESUMEN

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer. El cáncer de pulmón no microcítico representa entre el 80-85% de todos los cánceres; el carcinoma microcítico representa el restante 15-20%. Más del 50% de los pacientes con cáncer de pulmón tienen más de 65 años al diagnóstico. La edad está asociada a un incremento en la incidencia de comorbilidades y disminución de la función de algunos órganos, lo cual puede disminuir la supervivencia o llevar a una necesidad de adaptar los tratamientos oncológicos. Los pacientes ancianos con cáncer frecuentemente se diagnostican con condiciones médicas y fisiológicas especiales lo cual hace que el tratamiento óptimo deba individualizarse. Desafortunadamente, los pacientes ancianos están muy poco representados en los ensayos clínicos.

En enfermedad avanzada, con la evidencia actual disponible, la quimioterapia como agente único con un fármaco de tercera generación puede considerarse una opción recomendable para pacientes ancianos. La quimioterapia basada en platino puede también ser una opción válida para pacientes ancianos con buen estado general y con una función orgánica adecuada.

En el tratamiento adyuvante, un análisis retrospectivo del estudio JBR.10 demuestra que a pesar de que los pacientes ancianos reciben menos quimioterapia, la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia en pacientes mayores de 65 años con aceptable toxicidad.

Globalmente, los datos actuales sugieren que la evolución en pacientes ancianos con buen estado general es muy parecida a la evolución de los pacientes más jóvenes, aunque la toxicidad es generalmente más severa.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de pulmón. Geriátrica. Comorbilidades. Tratamiento. Quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón representa un problema de salud de una gran relevancia, tanto por su elevada incidencia,

## ABSTRACT

*Lung cancer is the leading cause of cancer death worldwide. Non-small cell lung cancer (NSCLC) constitutes between 80 and 85% of all cancers; small-cell lung cancer (SCLC) makes up the remaining 15 to 20%. More than 50% of lung cancers are diagnosed in patients older than age 65 years. Aging is associated with an increased incidence of comorbidities and loss of function, which can decrease survival or lead to a need to adapt cancer therapies. Elderly cancer patients often present with medical and physiologic challenges that make the selection of their optimal treatment daunting. The elderly, unfortunately, are underrepresented in clinical trials.*

*In advanced NSCLC disease, with the evidence currently available, single agent chemotherapy with a third generation drug can be considered a recommended option for elderly advanced NSCLC patients. Platinum-based chemotherapy may represent a valid option for fit elderly patients with adequate organ function.*

*In the adjuvant setting, a subset analysis of the JBR.10 study showed that despite elderly patients' receiving less chemotherapy, adjuvant chemotherapy improves survival in patients older than 65 years with acceptable toxicity.*

*Overall, available data suggest that outcomes in the fit elderly mirror results observed in younger patients, although toxicity is generally worse.*

**KEY WORDS:** Lung cancer. Elderly. Comorbidities. Treatment. Chemotherapy

más de 18.500 casos anuales en España, como por su mortalidad, más de 17.300 muertes anuales en España. Globalmente, representa el 12% de todos los diagnósticos de cáncer en el mundo. La edad mediana de diag-

nóstico de cáncer de pulmón es a los 69 años. Aproximadamente el 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón tienen más de 60 años, el 30-40% tiene más de 70 años y cada vez es más frecuente el diagnóstico de cáncer de pulmón en pacientes de más de 80 años con una buena calidad de vida (1). Los pacientes de más de 70 años están muy poco representados en los ensayos clínicos.

La edad cronológica no define la edad fisiológica que debe ser evaluada a partir de la situación y comorbilidad individual. La evaluación geriátrica integral debe ser un proceso que evalúe una serie de parámetros entre los que se incluyen: estado funcional, comorbilidad, situación socioeconómica, situación cognitiva, estado emocional, polifarmacia, estado nutricional y síndromes geriátricos (Tabla I).

TABLA I  
ELEMENTOS CLAVE EVALUADOS EN EL ESTADO GERIÁTRICO

Estado funcional/actividades diarias
Comorbilidad
Estado nutricional
Función cognitiva
Función psico-social
Polifarmacia

El envejecimiento determina de forma objetiva cambios en la función de diferentes órganos, y en el metabolismo de los fármacos. Además las enfermedades concomitantes son más frecuentes en este grupo de pacientes. Estas comorbilidades se asocian con un aumento en la prevalencia de fármacos consumidos.

Varios análisis retrospectivos han evaluado los factores pronósticos en pacientes con cáncer de pulmón. La edad no suele ser factor pronóstico en pacientes con enfermedad avanzada. En pacientes con estadios precoces la edad superior a 60 años es un factor de mal pronóstico en algunos estudios. No está claro si estos resultados están relacionados con un superior porcentaje de complicaciones quirúrgicas en edades más avanzadas o a que en estos pacientes no se realizan los tratamientos considerados más óptimos.

#### CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

El cáncer de pulmón estadio IIIB con afectación pericárdica y pleural y estadio IV representa casi el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. En pacientes con estadio IV sin tratamiento, la mediana de supervivencia es aproximadamente de 4 meses, con una supervivencia al año del 5-10%. Varios estudios a finales de los años 80 y principios de los 90 compararon varios tratamientos de quimioterapia con el tratamiento de soporte y demostraron que la quimioterapia mejora-

ba la supervivencia y la calidad de vida. El meta-análisis publicado en 1995 demostró una mejoría de supervivencia con esquemas considerados en la actualidad "antiguos" de quimioterapia al comparar con el tratamiento de soporte, aunque el beneficio fue modesto (una mejoría de 6 semanas en la mediana de supervivencia y del 10% al año). Dicho meta-análisis demostró que el único fármaco que se asociaba a una mejoría de supervivencia era el cisplatino, mientras que los agentes alquilantes presentaban un efecto negativo. Un análisis en más de 2.500 pacientes con cáncer de pulmón avanzado tratados por el SWOG encontró también que el uso de cisplatino era un factor independiente de mejor pronóstico. Así pues, el platino se convirtió en el agente estándar usado en la mayoría de regímenes modernos de quimioterapia. Numerosos estudios han demostrado también que la quimioterapia mejora el control de síntomas y la calidad de vida en pacientes con enfermedad avanzada.

El desarrollo de fármacos de tercera generación, mejor tolerados, ha llevado a un uso extendido de estos fármacos incluyendo los pacientes ancianos (2-8). Aunque hay una cierta preocupación en tratar a los ancianos con quimioterapia por la toxicidad, el grupo ECOG realizó un análisis retrospectivo de los pacientes de más de 70 años que participaron en el estudio de cisplatino/etopósido *versus* cisplatino/paclitaxel (E5592) (9). Los pacientes ancianos tenían similares respuestas, supervivencia y calidad de vida que los pacientes jóvenes. Los investigadores del SWOG también demostraron en un análisis multivariado que, en sus estudios, una edad superior a 70 años tampoco era un factor pronóstico negativo.

Cuatro estudios randomizados prospectivos se han llevado a cabo en pacientes ancianos en el tratamiento de primera línea (10-13). Los resultados de estos estudios se resumen en la tabla II. En el estudio ELVIS, pacientes de más de 70 años se randomizaron a vinorelbina *versus* tratamiento de soporte. Los pacientes randomizados a quimioterapia vivieron más tiempo (supervivencia a 1 año del 32 vs. 14%), tuvieron menos síntomas relacionados con el cáncer y mejor calidad de vida, a pesar de la toxicidad relacionada con el tratamiento. Otros dos estudios comparan un agente único con un doblete sin platino. Los resultados actuales no apoyan que en pacientes ancianos un doblete sin platino consiga mejores resultados que un agente único. En un estudio randomizado japonés se comparó el tratamiento con docetaxel con el tratamiento con vinorelbina en pacientes con edad > a 70 años. Se incluyeron un total de 182 pacientes con una mediana de edad de 76 años y se observó que la mediana de supervivencia libre de progresión era superior para los pacientes que recibían docetaxel (5,5 meses vs. 3,1 meses;  $p < 0,001$ ).

Globalmente la edad no es contraindicación para el tratamiento con quimioterapia en pacientes ancianos con buen estado general (14-18). Pacientes con buen PS, probablemente pueden ser tratados con dobletes estándar, mientras que en aquellos con co-morbilidades significativas se puede considerar el uso de monoterapia.

TABLA II

ESTUDIOS FASE III RANDOMIZADOS DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES ANCIANOS CON CÁNCER DE PULMÓN AVANZADO

<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Respuesta (%)</i>	<i>Mediana Superv. (me)</i>	<i>Superv. 1 año (%)</i>	<i>p (Superv.)</i>
Elvis 1999	161	Tratamiento soporte	–	5,3	14	0,03
		Vinorelbina	19,7	7	32	
Frasci 2000	120	Vinorelbina	15	4,5	13	< 0,01
		Gemcitabina/vinorelbina	22	7,3	30	
Gridelli 2003 (miles)	698	Vinorelbina	18	9	38	NS
		Gemcitabina	16	7	28	
		Gemcitabina/vinorelbina	21	7,5	30	
Wjtog 9904	182	Vinorelbina	10	9,9	–	NS
		Docetaxel	23	14,3	–	

Virtualmente todos los pacientes con enfermedad avanzada van a progresar tras el tratamiento de quimioterapia primera línea. En la actualidad docetaxel, pemetrexed y erlotinib son los fármacos aprobados en el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico.

Las ventajas del tratamiento de segunda línea con docetaxel se demostraron en dos estudios randomizados fase III efectuados a finales de los años 90. En un estudio, docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> mejoró significativamente la supervivencia al compararlo con el mejor tratamiento de soporte (mediana de supervivencia de 7,5 meses *versus* 4,6 meses y supervivencia a 1 año de 37% *vs.* 19%), a pesar del pequeño porcentaje de respuestas (7,1%) (19). En el segundo estudio, docetaxel a dos dosis diferentes (75 y 100 mg/m<sup>2</sup>) se comparó con ifosfamida o vinorelbina en 373 pacientes que habían progresado al menos a un régimen de quimioterapia basada en platino (20). La supervivencia a 1 año para los pacientes randomizados a docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> o brazo control fue 32, 21 y 19%, respectivamente. Dos estudios separados analizaron la calidad de vida de los pacientes en estos ensayos. Los dos estudios demostraron mejores resultados para los pacientes que recibieron docetaxel, con menos dolor y astenia y mejor calidad de vida.

Hanna y cols. publicaron los resultados de un estudio fase III comparando pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> con suplementos de vitamina B12 y ácido fólico *versus* docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer de pulmón en recaída tras un régimen de quimioterapia (21). Este estudio incluyó 571 pacientes con PS 0-2, 91% de los cuales habían recibido tratamiento previo con platino. La respuesta y la mediana de supervivencia fueron de 9,1% y 8,3 meses en los pacientes que recibieron pemetrexed *vs.* 8,8% y 7,9 meses en los pacientes que recibieron docetaxel. Los dos fármacos consiguieron similares supervivencias a 1 año (29,7%). Sin embar-

go, pemetrexed tenía un mejor perfil de toxicidad hematológica. Se ha publicado un análisis retrospectivo de los 86 pacientes de > 70 años incluidos en este estudio (22). Los pacientes ancianos que recibieron pemetrexed (n = 47) o docetaxel (n = 39) tenían una mediana de supervivencia de 9,5 y 7,7 meses comparado con 7,8 y 8 meses para los pacientes jóvenes que recibieron pemetrexed (n = 236) o docetaxel (n = 249), respectivamente. La neutropenia febril fue menos frecuente en pacientes ancianos tratados con pemetrexed (2,5%) comparado con los que recibieron docetaxel (19%). La conclusión de los autores es que para los pacientes ancianos con cáncer de pulmón avanzado y buen estado general el tratamiento de quimioterapia de segunda línea es adecuado y que no había diferencias significativas en evolución ó toxicidad entre los pacientes jóvenes y ancianos.

En el estudio BR.21, 731 pacientes con cáncer no microcítico de pulmón avanzado y progresión a una o dos líneas de quimioterapia se randomizaron (2:1) a placebo *versus* erlotinib (23). La respuesta a erlotinib fue de 8,9%. Las toxicidades asociadas a erlotinib fueron muy leves y las más significativas fueron *rash* (76% pacientes; 9% grado 3-4) y diarrea (55% pacientes; 6% grado 3-4). La supervivencia fue superior para los pacientes que recibieron tratamiento con erlotinib (6,7 meses) comparado con los que recibieron placebo (4,7 meses). En un estudio fase II en el tratamiento de primera línea se ha analizado el tratamiento con erlotinib en pacientes con cáncer avanzado de pulmón y edad > 70 años (24). Se incluyeron en este estudio 80 pacientes y se observó un 10% de respuestas parciales y un 41% de estabilizaciones. La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 3,5 meses y la mediana de supervivencia de 10,9 meses. Aunque no deben extraerse conclusiones definitivas de un estudio fase II, los resultados apoyan que erlotinib debe analizarse en el tratamiento de primera línea de pacientes ancianos.

## CÁNCER DE PULMÓN NO MICROCÍTICO: TRATAMIENTO DE LOS ESTADIOS PRECOCES

El tratamiento estándar inicial de los pacientes con estadio I-II es la cirugía (25).

Un punto clave para unos resultados óptimos es la selección de pacientes para tratamiento quirúrgico, y este punto es especialmente importante en los pacientes ancianos (26-28). Algunos de los puntos de consenso son:

—En estadios I y II la edad no es una contraindicación de la cirugía. Sin embargo, la necesidad de neumonectomía es un factor a tener en cuenta ya que implica una mayor mortalidad a partir de los 70 años.

—Si el volumen de aire espiratorio forzado (FEV1) pre-resección es  $> 80\%$ , no se requieren más estudios para realizar una lobectomía o neumonectomía. Si el FEV1 está entre  $35-80\%$  se ha de completar el estudio con otras exploraciones, en el caso que se indique una neumonectomía. La pruebas funcionales respiratorias preoperatorias realizadas a los pacientes geriátricos deben ser exhaustivas, incluyendo siempre difusión.

—Todos los pacientes deben tener un electrocardiograma (ECG) preoperatorio. No se debe intervenir en las 6 semanas posteriores a un infarto de miocardio y dentro de los 6 meses posteriores, se debe consultar a un cardiólogo.

Aunque el tratamiento quirúrgico es el tratamiento de elección en pacientes con estadio I-II, aproximadamente el  $50\%$  de los pacientes intervenidos recaen: dos terceras partes recaen de forma sistémica y una tercera parte recaen localmente. Es por ello que el uso de quimioterapia adyuvante en los pacientes operados de cáncer de pulmón, parece justificado.

Los estudios de adyuvancia que se llevaron a cabo durante los años 80 tuvieron resultados discordantes. La mayoría de estos estudios utilizaban agentes alquilante únicos o combinaciones de quimioterapia que habían demostrado mínima actividad en enfermedad metastásica. En 1995, se publicó el meta-análisis llevado a cabo por el NSLCCG (29). En ocho de estos estudios (1.394 pacientes) en los que se había utilizado una combinación de quimioterapia basada en cisplatino se observó una reducción del riesgo de muerte del  $13\%$ , con un beneficio absoluto de supervivencia del  $3\%$  a los 2 años y del  $5\%$  a los 5 años para los pacientes que recibieron quimioterapia (*Hazard Ratio* (HR)  $0,87$ ;  $p = 0,08$ ).

Tras la publicación del meta-análisis se iniciaron varios estudios randomizados. En el estudio ALPI, 1.209 pacientes con resección quirúrgica completa y estadio I-IIIa se randomizaron en recibir tres ciclos de cisplatino/mitomicina/vindesina o no tratamiento (30). La mediana de supervivencia fue de 48 meses para los pacientes del grupo control y de 55,2 meses para el grupo de quimioterapia (HR =  $0,96$ ;  $p = 0,6$ ). Sólo un  $69\%$  de los pacientes randomizados a quimioterapia recibieron los tres ciclos y un  $43\%$  de los pacientes en los dos brazos recibieron radioterapia postoperatoria.

El estudio IALT (*International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group Trial*) es el estudio más grande de adyuvancia publicado, y es uno de los que

ha cambiado el estándar actual en estos pacientes (31). En este estudio, 1.867 pacientes con cáncer de pulmón, estadio patológico I-III y resección quirúrgica completa se randomizaron en recibir quimioterapia basada en cisplatino después de la cirugía o no tratamiento. Los resultados del estudio demostraron que la supervivencia a 5 años para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante era del  $44,5\%$ , comparado con el  $40,4\%$  de los pacientes tratados con cirugía exclusiva (HR =  $0,86$ ;  $p < 0,03$ ). Además, la supervivencia libre de enfermedad a 5 años era del  $39,4\%$  en pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, comparado con el  $34,3\%$  en pacientes tratados con cirugía exclusiva ( $p < 0,003$ ). En el estudio BR.10 publicado por Winton y cols. se comparó cirugía seguida de quimioterapia adyuvante con cisplatino/vinorelbina *versus* cirugía exclusiva en 482 pacientes con estadios patológicos IB y II (32). En este estudio no se administró radioterapia postoperatoria. La mediana de supervivencia en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia fue de 94 meses, comparado con 73 meses en el grupo control (HR =  $0,69$ ;  $p = 0,009$ ). En el grupo de quimioterapia adyuvante había un  $15\%$  de beneficio absoluto en la supervivencia a 5 años ( $p = 0,03$ ). Un análisis por subgrupos reveló que los pacientes que se beneficiaban de la quimioterapia adyuvante eran aquellos con estadio II, mientras que no tenía beneficio en los pacientes con estadio IB. En este estudio se ha realizado también un análisis retrospectivo evaluando la evolución y toxicidad en función de la edad (33). Se compararon los 327 pacientes considerados jóvenes ( $< 65$  años) con los 155 considerados ancianos ( $> 65$  años). Del global de los pacientes la quimioterapia se administró en 213 pacientes (63 ancianos, 150 jóvenes). En este análisis la quimioterapia adyuvante prolongó de forma significativa la supervivencia en pacientes ancianos (HR =  $0,61$ ;  $p = 0,04$ ), con un beneficio similar al conseguido en el total de los pacientes en el estudio. Los ancianos recibieron menos dosis de vinorelbina ( $p = 0,014$ ) y cisplatino ( $p = 0,006$ ) y un porcentaje inferior de pacientes ancianos completaron el tratamiento. No se encontraron diferencias de toxicidades en función de la edad. La conclusión del estudio fue que a pesar de que los pacientes ancianos recibieron menos tratamiento de quimioterapia, la quimioterapia adyuvante mejoraba la supervivencia en pacientes de  $> 65$  años con aceptable toxicidad.

El papel beneficioso de la quimioterapia adyuvante ha sido confirmado con los resultados del estudio ANITA (34). En este estudio, 840 pacientes con resección completa y estadio patológico IB-IIIa fueron randomizados a recibir 4 ciclos de quimioterapia adyuvante con vinorelbina/cisplatino *versus* no tratamiento. La mediana de supervivencia para los pacientes randomizados a cirugía exclusiva fue de 43,8 meses *versus* 65,8 meses para aquellos que recibieron quimioterapia. Hubo un  $8\%$  de mejoría en la supervivencia a 5 años para aquellos pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante ( $p = 0,013$ ). De forma simi-

lar al estudio Canadiense, en el estudio ANITA un análisis exploratorio no demostró beneficio de supervivencia en los pacientes estadio IB que recibieron quimioterapia adyuvante.

En el año 2006, se han presentado en ASCO resultados del meta-análisis denominado "LACE" (35). Se analizaron los datos de 4.584 pacientes incluidos en estudios randomizados de adyuvancia en cáncer de pulmón en los cuales el brazo de tratamiento incluía esquemas basado en cisplatino. La mediana de seguimiento de los pacientes fue 5,1 años, mediana de edad de 59 años, el 80% eran hombres, al 31% se les practicó una neumonectomía, y el 49% tenían un carcinoma escamoso. El beneficio absoluto de la quimioterapia adyuvante en supervivencia era de un 3,9% a 3 años y de un 5,3% a 5 años. En el año 2007 se han presentado en ASCO resultados de supervivencia según la edad en los pacientes incluidos en el meta-análisis LACE (36). Las conclusiones fueron que el beneficio de supervivencia para la quimioterapia fue el mismo para tres grupos de edad (< 65 años/ 65-69 años / > 70 años); los pacientes de más de 70 años recibían menos quimioterapia; la toxicidad era similar entre los diferentes grupos de pacientes y había una falta clara de datos para los pacientes de más de 75 años por su escasísima representación en los ensayos clínicos.

En el estudio CALGB 9633, 344 pacientes con estadio IB patológico tras la cirugía se randomizaron a control *versus* 4 ciclos de carboplatino/paclitaxel; fueron elegibles 330 pacientes (37). En este estudio no había límite superior de edad para la inclusión de pacientes. El tratamiento de quimioterapia adyuvante fue bien tolerado. Con una mediana de seguimiento de 57 meses, la mediana de supervivencia fue de 78 meses para el grupo control *versus* 95 meses para el grupo de quimioterapia adyuvante ( $p = 0,1$ ; HR 0,8). La supervivencia libre de enfermedad fue superior para los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante ( $p = 0,003$ ; HR 0,74). Se realizó un análisis exploratorio previamente no planeado y se observó que los pacientes con tumores > 4 cm presentaban una mejor supervivencia si recibían quimioterapia adyuvante ( $p = 0,004$ ; HR 0,66). Esto no sucedió en los pacientes con tumores < 4 cm ( $p = 0,51$ ; HR 1,02). Así pues, este estudio realizado únicamente en pacientes con estadio IB, y que es el único de los estudios recientes que utiliza una combinación con carboplatino es negativo en su objetivo primario (supervivencia).

En resumen, los resultados de los estudios randomizados recientes sugieren que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia a 5 años entre 5-15%. La edad no debe ser un criterio para excluir a los pacientes de la posibilidad de administrar quimioterapia adyuvante y debe discutirse con ellos, el potencial beneficio (38). Claramente, no todos los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante después de la resección quirúrgica se benefician de la misma. En la actualidad sabemos que a los 5 años aproximadamente el 60% de los pacientes con estadio I operados estarán sin evidencia de enfermedad sin recibir tratamiento de

quimioterapia adyuvante. Una de las líneas de investigación relevantes está en identificar los factores pronósticos de los pacientes que van a recaer tras la cirugía y en este grupo de pacientes definir tratamientos individualizados.

#### CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO

El tratamiento estándar para los pacientes con enfermedad limitada es 4-6 ciclos de quimioterapia basada en platino combinada con radioterapia torácica e irradiación holocraneal profiláctica (PCI) para aquellos pacientes con remisión clínica. Los tratamientos concurrentes de quimio-radioterapia parecen superiores a tratamientos secuenciales. No hay datos sobre la secuencia óptima de quimio-radioterapia en los pacientes ancianos; sin embargo hay que tener en cuenta la toxicidad que comportan los tratamientos combinados e individualizar los casos (39).

El meta-análisis de Auperin y cols. demostró una mejoría de supervivencia para los pacientes que recibían PCI; estos resultados no dependían de la edad de los pacientes. Sin embargo, cuando se administra PCI deben valorarse los potenciales riesgos de disfunción neurocognitiva a largo plazo y esta valoración debe ser muy cuidadosa en aquellos pacientes ancianos con problemas neurocognitivos previos.

En enfermedad diseminada el tratamiento de elección es la quimioterapia basada en platino. Algunos análisis retrospectivos encontraron que los pacientes ancianos presentaban superiores toxicidades que los pacientes jóvenes. Estudios randomizados han demostrado que en pacientes ancianos no es óptima la utilización de monoterapia.

#### CONCLUSIÓN

Con la excepción del tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado, no hay estudios prospectivos randomizados realizados en pacientes ancianos. Los datos disponibles sugieren que la evolución de los pacientes ancianos con buen estado general es muy similar a la evolución de los pacientes más jóvenes.

#### CORRESPONDENCIA:

Enriqueta Felip  
Servicio de Oncología  
Hospital Vall d'Hebrón  
Passeig de la Vall d'Hebrón, 119  
08035 Barcelona  
e-mail: efelip@vhebron.net

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gridelli C, Langer C, Maione P, et al. Lung Cancer in the elderly. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1898-907.
2. Cardenal F, López-Cabrerizo MP, Antón A, et al. Randomized phase III study of gemcitabine-cisplatin versus etoposide-cisplatin in the treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 12-8.
3. Le Chevalier T, Brisgand D, Douillard JI, et al. Randomized study of vinorelbine and cisplatin versus vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer: Results of a European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 360-7.
4. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: Update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
6. Kelly K, Crowley J, Bunn PA, et al. Randomized phase III trial of paclitaxel plus carboplatin versus vinorelbine plus cisplatin in the treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer: A southwest oncology group trial. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3210-8.
7. Rosell R, Gatzemeier U, Betticher D, et al. Phase III randomised trial comparing paclitaxel/carboplatin with paclitaxel/cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A cooperative multinational trial. *Ann Oncol* 2002; 13: 1539-49.
8. Alberola V, Camps C, Provencio M, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus a cisplatin-based triplet versus nonplatinum sequential doublets in advanced non-small-cell lung cancer: A Spanish Lung Cancer Group phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3207-13.
9. Langer CJ, Manola J, Bernado P, et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Implications of the Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 173-81.
10. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: The Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 362-72.
11. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group: Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 66-72.
12. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2529-36.
13. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006; 18: 24: 3657-63.
14. Bunn PA Jr, Lilenbaum R. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 341-3.
15. Gridelli C, Shepherd FA. Chemotherapy for elderly patients with non-small cell lung cancer: A review of the evidence. *Chest* 2005; 128: 947-57.
16. Lilenbaum RC, Herndon JE, List M, et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: A CALGB randomized trial of efficacy, quality of life, and cost-effectiveness. *J Clin Oncol* 2005; 23: 190-6.
17. Feliu J, Martin G, Madronal C, et al. Combination of low-dose cisplatin and gemcitabine for treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52: 247-52.
18. Maestu IC, Gómez-Aldaraví L, Torregrosa MD, et al. Gemcitabine and low dose carboplatin in the treatment of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 42: 345-54.
19. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2095-103.
20. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2354-62.
21. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1589-97.
22. Weiss GJ, Langer C, Rosell R, et al. Elderly patients benefit from second-line cytotoxic chemotherapy: A subset analysis of a randomized phase III trial of pemetrexed compared with docetaxel in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4405-11.
23. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
24. Jackman DM, Yeap BY, Lindeman NI, et al. Phase II clinical trial of chemotherapy-naïve patients > or = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 760-6.
25. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-7.
26. Yamamoto K, Padilla Alarcon J, Calvo Medina V, et al. Surgical results of stage I non-small cell lung cancer: Comparison between elderly and younger patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 21-5.
27. Conti B, Brega Massone PP, Lequaglie C, et al. Major surgery in lung cancer in elderly patients? Risk factors analysis and long-term results. *Minerva Chir* 2002; 57: 317-21.
28. Matsuoka H, Okada M, Sakamoto T, et al. Complications and outcomes after pulmonary resection for cancer in patients 80 to 89 years of age. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 380-3.
29. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
30. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, et al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIa non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1453-61.
31. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-60.
32. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs observation in resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2589-97.
33. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1553-61.
34. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer [Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA)]: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7: 719-27.
35. Pignon J, Tribodet H, Scagliotti G, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation. A pooled analysis of five randomized clinical trials including 4584 patients. *ASCO* 2006.
36. Fruh M, Tribodet H, Pignon JP, et al. A pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small cell lung cancer. *ASCO* 2007.
37. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al. Adjuvant chemotherapy in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Update of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) protocol 9633; *ASCO* 2006.
38. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: Making the right decision. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1870-5.
39. Siu LL, Shepherd FA, Murray N, et al. Influence of age on the treatment of limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14: 821-8.

# Cáncer de próstata en el anciano

A. ARCEDIANO, J. CASSINELLO

*Unidad de Oncología Médica. Hospital Universitario de Guadalajara*

## RESUMEN

El cáncer de próstata es el tumor maligno más frecuente en varones ancianos. La mayoría de los casos (70%) se presentan en mayores de 65 años y la edad media al diagnóstico es avanzada (72 años).

Los pacientes ancianos tienen mayor fragilidad biológica y una mayor incidencia de enfermedades concomitantes (cardiovasculares, neurológicas, renales, hepáticas...). La edad avanzada y las patologías asociadas pueden contraindicar la cirugía o aumentar su morbilidad e incrementar también la toxicidad de los diferentes tratamientos oncológicos empleados (radioterapia, hormonoterapia, quimioterapia). Por ello resulta difícil realizar un abordaje terapéutico óptimo en la población anciana.

La elección del tratamiento va a depender más de las enfermedades concomitantes que de la propia edad del paciente. Así, los enfermos de avanzada edad con buen estado funcional y sin patologías asociadas reciben un tratamiento similar al de los pacientes más jóvenes.

En el presente artículo se revisan las diferentes opciones de tratamiento para el cáncer de próstata en el paciente anciano, tanto en estadios localizados como en enfermedad localmente avanzada y en estadios avanzados (tanto hormono-sensibles como hormono-refractarios).

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de próstata. Pacientes ancianos. Prostatectomía radical. Radioterapia. Tratamientos de privación androgénica. Quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de próstata es el tumor maligno más frecuente del sexo masculino y la segunda causa de muerte en EE.UU. por cáncer en el varón tras el cáncer de pulmón. En los países occidentales globalmente considerados, ocupa el tercer lugar en frecuencia y en mortalidad tras los cánceres de pulmón y de colon. Se estima que a lo largo del año 2007 en los EE.UU. se

## ABSTRACT

*Prostate cancer is the most common malignancy in elderly males. Most cases (70%) appear in men older than 65 years old and median age at diagnosis is advanced (72 years).*

*Elderly men are more likely to be frail, a clinical state in which functional reserve is low and tolerance to cancer therapies is reduced. Moreover, concomitant diseases (cardiovascular, neurological, renal, hepatic) are more frequent in elderly compared with younger patients. Advanced age and associated diseases sometimes contraindicate radical prostatectomy or increase morbidity of surgery and toxicities of radiotherapy, hormone therapy and chemotherapy applied for prostate cancer treatment. As a result, optimal therapeutic approach may be difficult in the elderly.*

*Concurrent diseases are more determinant in the therapeutic management than the age of the patients. As a matter of fact, elderly patients with good performance status and no associated pathologies are treated as general population.*

*The present paper is a review of different treatment options for prostate cancer in elderly patients: located stages, locally-advanced tumors and metastatic disease (hormone-sensitive and hormone-refractory).*

**KEY WORDS:** Prostate cancer. Elderly patients. Radical prostatectomy. Radiotherapy. Androgen-deprivation treatments. Chemotherapy.

diagnosticarán unos 218.000 nuevos casos y se producirán 27.000 muertes por cáncer de próstata (1). Su incidencia aproximada en España es de 22,2 casos/100.000 habitantes/año y su prevalencia aproximada de 200/100.000. En la Unión Europea se diagnostican anualmente 8.500 nuevos casos, lo que representa el 13% de todos los tumores malignos.

En los últimos años se ha registrado un progresivo aumento de su incidencia en todos los países coinci-

diendo con la utilización rutinaria como test diagnóstico del antígeno prostático específico (PSA) y con el desarrollo de campañas de información dirigidas a la población general.

La frecuencia del cáncer de próstata aumenta con la edad, siendo la edad media al diagnóstico los 72 años. Aunque se ha detectado un ascenso de su incidencia en varones entre los 50 y 60 años, se trata de un tumor que afecta de forma mayoritaria a los ancianos, ya que el 70% de los casos se presentan en mayores de 65 años.

La supervivencia global a los 5 años es de un 76-80% para todos los estadios en general, de > 95% en la enfermedad localizada, de un 80-83% cuando existe extensión regional y de un 29% para la enfermedad avanzada.

#### ENFERMEDAD LOCALIZADA

Dado que la edad media al diagnóstico es elevada, muchos pacientes con cáncer de próstata localizado pueden fallecer por otras enfermedades sin haber llegado a sufrir nunca incapacidades relevantes como consecuencia de su tumor. El enfoque terapéutico por tanto se va a ver influido por la edad y por los problemas médicos coexistentes. Además se deben tener en cuenta los efectos secundarios de cada modalidad de tratamiento a la hora de elegir la que resulta más adecuada para cada enfermo.

Las opciones de manejo del cáncer de próstata localizado (estadios clínicos T1-T2) en el anciano son: observación, prostatectomía radical (PR), radioterapia (RT) y hormonoterapia (HT).

#### OBSERVACIÓN

Los principales factores predictores de progresión de la enfermedad al diagnóstico son el estadio (TNM), la puntuación de Gleason y el valor de PSA sérico. Dentro de la enfermedad localizada, de acuerdo con las guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), pueden establecerse tres categorías de riesgo de recidiva: bajo riesgo (estadios T1-T2a, Gleason 2-6 y PSA < 10 ng/ml), intermedio (T2b-T2c o Gleason  $\geq 7$  o PSA 10-20 ng/ml) y alto (estadio T3a o Gleason 8-10 o PSA > 20 ng/ml). Clásicamente se considera que la opción de vigilancia es adecuada para pacientes con estadio clínico T1, Gleason bajo (< 7) y PSA < 10 ng/ml que tengan una esperanza de vida menor de 10 años, ya que estos tumores suelen tener un crecimiento lento y escaso potencial de diseminación a distancia, por lo que es más probable que el paciente presente complicaciones médicas graves o fallezca por causas distintas del cáncer de próstata.

El único estudio randomizado publicado hasta la fecha comparando observación frente a tratamiento activo es el realizado por el grupo escandinavo (2). En el *Scandinavian Prostate Cancer Group Study 4* (SPCG-4) se incluyeron 695 pacientes con cáncer de próstata estadios T1b, T1c o T2 y grado de diferenciación (OMS) 1 ó 2. La mediana de edad fue 64,7 años. Se ale-

atorizó a los enfermos a tratamiento con PR o bien a observación. Sin embargo, este estudio sólo permitía la inclusión de pacientes menores de 75 años, con una expectativa de vida > 10 años, y sin comorbilidades asociadas que contraindicaran la PR, lo que dificulta sacar conclusiones válidas para la población anciana. Los resultados, tras una mediana de seguimiento de 8,2 años, muestran una mortalidad acumulada por cáncer de próstata a 10 años del 9,6% en la rama de PR y del 14,9% en la rama de observación (RR = 0,56). La mortalidad global fue del 27 y 32% respectivamente (RR = 0,74). Por lo tanto, la disminución absoluta de riesgo a 10 años es del 5% y el número de pacientes a tratar para curar a uno (NNT) es 20. En el análisis de subgrupos definido *a priori*, se observa que el beneficio de la prostatectomía es mayor en pacientes más jóvenes (< 65 años), con una disminución absoluta de riesgo del 10,7%, mientras que en los mayores de 65 años el beneficio absoluto en mortalidad a 10 años es del 1%. En cuanto a los efectos secundarios, con el tratamiento quirúrgico fueron más frecuentes la disfunción eréctil (80 vs. 45%) y la incontinencia urinaria (49 vs. 21%), siendo por el contrario más prevalentes en el grupo de observación la pérdida de fuerza del chorro miccional (28 vs. 44%) y otros síntomas de obstrucción urinaria. Ambos grupos presentaron similares puntuaciones en las escalas de calidad de vida. Para los defensores de la vigilancia, los resultados de este estudio muestran un beneficio modesto de la PR a expensas de mayor morbilidad, mientras que los partidarios de la PR consideran que este ensayo avala que el tratamiento activo puede cambiar la historia natural del cáncer de próstata localizado. Los resultados de actuales estudios en marcha como el *Prostate Cancer Intervention Versus Observation trial* (PIVOT) y el *Prostate Testing for Cancer and Treatment Study* (PROTECT) contribuirán a aclarar el posible beneficio de la PR comparada con la observación.

Recientemente se ha publicado un estudio de cohortes realizado en Estados Unidos con 44.630 varones ancianos (65-80 años) con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, comparando la observación frente al tratamiento radical (prostatectomía o radioterapia) (3). Tras 12 años de seguimiento se observa un aumento en supervivencia global (SG) a 5 y 10 años estadísticamente significativo a favor de la rama de tratamiento (HR = 0,69). El beneficio se mantenía en todos los subgrupos, incluyendo los pacientes más ancianos (75-80 años) o con enfermedad de bajo riesgo. Aunque este estudio sugiere una posible mejoría de la SG con tratamiento radical para pacientes de entre 65 y 80 años con cáncer de próstata localizado de riesgo bajo o intermedio, estos hallazgos deben ser confirmados en estudios randomizados, ya que los estudios observacionales tienen sesgos de selección inevitables, que pueden llevar a conclusiones erróneas.

En los pacientes sometidos a observación, el tiempo de duplicación del PSA se correlaciona con la agresividad del tumor y la probabilidad de fallecer de cáncer de próstata. Diversos autores han comunicado que la mediana de tiempo de doblaje del PSA en los casos de

bajo riesgo es de unos 7 años. MacLaren y cols. (4) encontraron que un tiempo de doblaje de PSA de menos de 3 años se asociaba a progresión clínica en más del 80% de los pacientes a 18 meses desde el diagnóstico. D'Amico y cols. (5) describieron que un incremento de PSA de 2 ng/mL por año previo a la cirugía identificaba al 100% de los enfermos con riesgo de fallecer por cáncer de próstata a 7 años. Por lo tanto, los pacientes con un tiempo de doblaje de PSA más corto deben ser seleccionados para tratamiento radical.

Como conclusión, la vigilancia es una opción razonable para pacientes de entre 65 y 75 años y esperanza de vida > 10 años que presentan cáncer de próstata localizado estadios T1a-T2a, Gleason  $\leq$  6 y PSA  $\leq$  10 ng/ml. El seguimiento incluye la realización de PSA y tacto rectal cada 3 meses durante 2 años y posteriormente cada 6 meses si el PSA se mantiene estable, y biopsia prostática cada 3-5 años hasta la edad de 80 años. Se plantearía tratamiento activo si el tiempo de doblaje del PSA es < 3 años (aproximadamente 20% de pacientes) o la puntuación de Gleason en la biopsia es  $\geq$  7 (5% de los casos).

Para pacientes > 75 años o con expectativa de vida < 10 años debido a comorbilidades médicas asociadas, es aceptable la política de observación incluso con Gleason de 7 o PSA > 10 ng/ml.

#### PROSTATECTOMÍA RADICAL

El tratamiento quirúrgico del cáncer de próstata localizado consiste en la extirpación de la glándula prostática, los tejidos periglandulares, las vesículas seminales y, en algunas ocasiones, los ganglios linfáticos pélvicos. El abordaje puede realizarse por vía retropúbica o por vía perineal.

Hasta la fecha no disponemos de estudios randomizados amplios que comparen la PR con la RT, pero se considera que ambas modalidades terapéuticas tienen análoga eficacia y consiguen resultados similares en supervivencia. Aunque las series clásicas suelen ofrecer datos de supervivencia ligeramente superiores con la PR, estos trabajos tienen sesgos de selección, ya que los pacientes tratados mediante cirugía suelen ser más jóvenes y con mejor estado de salud que los tratados con radioterapia. Además, las nuevas técnicas de radioterapia desarrolladas en los últimos años parecen haber aumentado el porcentaje de curaciones. Por lo tanto, la elección de uno u otro tratamiento va a depender de la experiencia del centro, de los efectos secundarios esperables en cada caso, de la presencia o no de enfermedades asociadas y de los deseos del propio paciente.

La cirugía suele emplearse en los pacientes más jóvenes con buen estado general que prefieran dicho procedimiento. La tasa de mortalidad asociada a la PR es del 0,5%, y la morbilidad significativa a 30 días de la cirugía asciende hasta un 28%. Las complicaciones son menos frecuentes en los centros con más experiencia.

La morbilidad de la PR aumenta con la edad. En un estudio poblacional (6) realizado con 10.598 pacientes se observó que los pacientes  $\geq$  75 años tuvieron una

mortalidad perioperatoria de casi el 2% y hasta un 8% sufrieron problemas cardiopulmonares graves en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, un estudio canadiense (7) con 11.010 varones tratados mediante PR encontró que la mortalidad del procedimiento en ancianos de 75 a 79 años fue sólo del 0,74%. La tasa de complicaciones a 30 días dependió más de las comorbilidades asociadas que de la edad: sólo 5% en aquellos sin otra patología, ascendiendo hasta el 40% en pacientes con 4 enfermedades coexistentes. Por lo tanto, según los resultados de este estudio, sería razonable ofrecer también la posibilidad de PR a enfermos de 75 a 79 años con buen estado general y sin otras patologías concomitantes.

Las principales complicaciones de la PR son: impotencia (50-90%), incontinencia urinaria (total  $\leq$  5%, parcial hasta 30%), incontinencia fecal (15-32%) y lesiones rectales (< 1%). El riesgo de disfunción eréctil aumenta con la edad, por lo que menos de un 20-25% de los varones > 70 años van a mantener la potencia sexual tras la PR.

En los últimos años se están desarrollando nuevas técnicas para el tratamiento local del cáncer de próstata localizado como la prostatectomía laparoscópica asistida por robot, la criocirugía y la ultrasonografía focal de alta intensidad, con objeto de disminuir la morbilidad del tratamiento quirúrgico tradicional (8).

#### RADIOTERAPIA

La irradiación prostática puede hacerse mediante radioterapia externa o bien por braquiterapia. La RT tiene la ventaja de ser un procedimiento no invasivo, con lo que se evitan los riesgos quirúrgicos. Por lo tanto, se considera el tratamiento de elección para todos los pacientes con cáncer de próstata localizado que por razón de edad, estado general o enfermedades coexistentes no estén en condiciones de someterse a una PR. Además la incontinencia urinaria es menos frecuente después de RT que tras cirugía. Las principales desventajas del tratamiento radioterápico son la irradiación de tejidos sanos, principalmente el recto, y que no permite la confirmación anatómo-patológica del estadio de la enfermedad, por lo que no se puede detectar si se ha producido extensión tumoral más allá de la próstata.

La modalidad óptima de administración de RT y la dosis idónea a alcanzar están todavía en estudio. Kupelian y cols. (9) publicaron un trabajo con 2.991 pacientes tratados mediante PR, o radioterapia externa a dosis "bajas" (< 72 Gy), o radioterapia externa a dosis "altas" (> 72 Gy), o braquiterapia, o una combinación de ambas técnicas. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 81% para prostatectomía, 51% para RT a dosis bajas, 81% para RT a dosis altas, 83% para braquiterapia y 77% para el tratamiento de combinación.

En un estudio randomizado del MD Anderson (10) se encontró una reducción del riesgo de recidiva de un 45% entre los pacientes tratados con dosis altas de radiación (78 Gy) en comparación con aquellos asignados a tratamiento "estándar" (70Gy), aunque a expensas de una mayor toxicidad rectal. Las nuevas técnicas de

RT conformada con guía de imagen permiten alcanzar las dosis altas con una menor toxicidad.

Peeters y cols. (11) han comunicado recientemente los resultados de un estudio fase III holandés realizado en 669 pacientes con cáncer de próstata localizado T1b-T4. Los pacientes se aleatorizaban a recibir 68 *versus* 78 Gy usando RT conformada tridimensional (3D) sobre la próstata. Con una mediana de seguimiento de 51 meses, se observó una mejoría absoluta de supervivencia libre de recidiva (SLE) del 10% con el empleo de la dosis de 78 Gy (74 vs. 64%; HR = 0,74; p = 0,02), sin aumento significativo de la toxicidad. Sin embargo, este ensayo no tiene aún resultados maduros para supervivencia global.

Las guías NCCN recomiendan el empleo de técnicas de RT conformada 3D o de intensidad modulada. Para pacientes de bajo riesgo sugieren emplear dosis de 70-75 Gy (con/sin inclusión de las vesículas seminales), ya que parecen conseguir resultados satisfactorios. En enfermos de riesgo intermedio y alto proponen llegar a dosis de 75-80 Gy con objeto de mejorar el control de la enfermedad.

Los principales efectos adversos agudos de la RT son proctitis o enteritis (hasta 40% con dosis > 74 Gy) y cistitis o uretritis (1/3 de los pacientes). Entre las toxicidades a largo plazo destacan la disfunción eréctil (>1/3), problemas gastrointestinales (hasta 20% presentan urgencia deposicional, diarrea o hematoquecia) reducción de la capacidad vesical y estenosis uretral. La incontinencia urinaria es infrecuente (1-4%). Raramente se han descrito segundos tumores, como sarcomas, en el área irradiada (riesgo absoluto 0,03%) (12).

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o con daño microvascular debido a hipertensión arterial o diabetes mellitus van a tolerar peor la RT. Aunque los ancianos pueden ser algo más vulnerables y tener peor tolerancia a la RT que los pacientes jóvenes, se sabe que las tasas de SLE y de SG a 10 años en pacientes > 70 años con cáncer de próstata localizado tratados con RT con intención radical son similares a las de la población no geriátrica, y esto a pesar de haberse observado que los ancianos presentan significativamente peor *performance status* (13). Por otra parte, más de un 25% de los pacientes > 70 años tratados con RT van a mantener la potencia sexual. Por lo tanto, si se dispone de un adecuado equipo humano y técnico que permita minimizar las toxicidades agudas y tardías, no hay razón para no ofrecer la RT a pacientes de elevada edad.

Además de la RT conformada 3D y la RT con intensidad modulada, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas como la braquiterapia con semillas de Iridio (para tumores localizados de riesgo bajo o intermedio con volumen prostático < 60 cc), la braquiterapia de alta tasa de dosis (para tumores localizados de alto riesgo con volumen prostático < 60 cc) o la RT guiada por imagen, que podrían mejorar los resultados conseguidos por la RT en el cáncer de próstata (14).

En conclusión, actualmente la RT se ha convertido en la modalidad más empleada como tratamiento del cáncer de próstata localizado en pacientes ancianos.

Existen además estudios que evalúan el papel de la adición de HT a la RT en pacientes con cáncer de pró-

tata localizado de alto riesgo. D'Amico y cols. (15) publicaron un ensayo fase III del *Dana Farber Cancer Institute* (DFCI 95096), incluyendo pacientes con enfermedad clínica T1b-T2b y Gleason  $\geq 7$  o PSA > 10 ng/ml. Se comparaba el empleo de RT asociada o no a tratamiento de deprivación androgénica (análogo de LHRH más flutamida) durante 6 meses (2 previos a RT, 2 durante y 2 tras RT). Tras una mediana de seguimiento de 4,5 años, los varones tratados con RT + 6 meses de HT tuvieron significativamente mayor SLP (p = 0,002) y supervivencia global (p = 0,04) a 5 años. Otro estudio en marcha que explora la utilidad de la adición de HT a la RT en el cáncer de próstata localizado es el RTOG 94-08, que incluye pacientes con estadio T1b-T2b y PSA < 20 ng/ml, y compara RT sola con RT + 4 meses de HT. Los resultados de este trabajo, pendiente de publicación, podrían avalar el empleo de unos meses de HT como tratamiento complementaria a la RT.

#### HORMONOTERAPIA

La HT de deprivación androgénica sólo se considera adecuada como tratamiento único del cáncer de próstata localizado en pacientes muy ancianos con mal estado general que no estén en condiciones de tolerar cirugía ni RT, y también en los enfermos que rechacen dichas modalidades terapéuticas.

#### CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

El manejo óptimo del cáncer de próstata localmente avanzado (CPLA) sigue siendo objeto de controversia. La definición clínica de CPLA hace referencia a un tumor que se extiende más allá de la cápsula prostática, pero sin evidencia de metástasis a distancia (Tabla I). Debido a la inexactitud del estadiaje clínico y por pruebas de imagen, este grupo incluye estadios anatómopatológicos desde pT2N0 hasta pT4N1. Así por ejemplo, en series de PR, entre un 8 y un 27% de los T3 clínicos (cT3) son en realidad T2 patológicos (pT2), lo que dificulta la obtención de conclusiones. Además, existe afectación de los ganglios pélvicos en un 8-48% de los pacientes con CPLA, según las series, lo que implica alto riesgo de enfermedad sistémica. Es recomendable descartar metástasis óseas mediante la reali-

TABLA I

#### ESTADIAJE CLÍNICO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA LOCALMENTE AVANZADO

<i>Enfermedad clínica</i>	<i>AJCC (Estadio)</i>
<i>Extensión extracapsular (uni- o bilateral)</i>	<i>T3a</i>
<i>Invasión vesículas seminales</i>	<i>T3b</i>
<i>Tumor está fijo o invade estructuras adyacentes, incluyendo cuello vesical, esfínter externo, recto, músculos elevadores y pared pélvica</i>	<i>T4</i>

zación de gammagrafía ósea en los tumores de alto grado o cuando el valor de PSA es  $\geq 20$  ng/ml (16).

En la práctica clínica, el CPLA se considera una condición con escasas probabilidades de curación. Las opciones de tratamiento del CPLA en el paciente anciano son: RT + HT, PR +/- RT +/- HT, y HT sola.

#### RADIOTERAPIA + HORMONOTERAPIA ADYUVANTE

Para el tratamiento del CPLA se recomienda emplear RT externa conformada 3D o con intensidad modulada, con objeto de alcanzar dosis altas (78 Gy) minimizando la toxicidad. Hanks y cols. (17) encontraron una mejoría del 30% en el control bioquímico y una pequeña ganancia en supervivencia con escalada de dosis por encima de 74 Gy, en comparación con las dosis bajas.

El tratamiento más empleado en el CPLA es la RT asociada a HT, dado el beneficio demostrado en varios estudios randomizados. Uno de los más importantes es el de la EORTC (22863) realizado por Bolla y cols. (18) en 415 pacientes con CPLA (91% estadios clínicos T3-T4 con tumores bien-moderadamente diferenciados y 9% estadios clínicos T1-T2 con tumores pobremente diferenciados). Los pacientes se aleatorizaron a recibir RT externa o RT más goserelina durante 3 años desde el inicio de la RT. El primer mes se realizaba bloqueo androgénico completo asociando acetato de ciproterona. Se observaron mejorías estadísticamente significativas en la SLE (74 vs. 40%) y en la SG a 5 años (79 vs. 62%) con la asociación del tratamiento de privación androgénica a la RT. Pilepich y cols. (19), en el estudio RTOG 85-31, demostraron también un aumento significativo de la SLE y de la SG en pacientes con CPLA que recibieron HT adyuvante con goserelina suplementaria a la RT externa. Los resultados de otros estudios randomizados de HT en combinación con RT para el tratamiento del CPLA ofrecen conclusiones similares (20,21).

Recientemente, en el Congreso de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) de 2007 se han presentado los resultados de un estudio randomizado de la EORTC (22) que trata de responder a la pregunta de cuál es la duración idónea de administración de la HT con agonistas de LHRH tras tratamiento con RT y bloqueo completo (el primer mes) en pacientes con CPLA. Se compararon 6 meses de HT frente a 36 meses. Se observaron mayor número de recaídas, peor SLE y peor SG en la rama de 6 meses de HT. Este trabajo confirma que el estándar de tratamiento para pacientes con CPLA continúa siendo el empleo de RT más 3 años de HT con agonistas de LHRH, asociándose durante el primer mes un antiandrógeno periférico.

#### PROSTATECTOMÍA RADICAL

El tratamiento quirúrgico radical es una modalidad poco empleada en la actualidad para pacientes ancianos con CPLA. No obstante, a algunos pacientes seleccionados es razonable ofrecerles dicha opción terapéutica como alternativa a la RT. La mayor experiencia con

CPLA tratado mediante PR ha sido comunicada por la Clínica Mayo (23). Entre 1987 y 1997 fueron tratados 5.652 pacientes con PR; de ellos 842 pacientes (15%) con estadio clínico T3 (media edad 66 años, media PSA preoperatorio 10,2 ng/ml, mediana Gleason 7, HT neoadyuvante 23% casos). Se observó una considerable sobre-estadificación clínica: el 27% de los pacientes cT3 resultaron ser pT2. La tasa de ganglios positivos fue del 27%. El 78% de los pT3 recibieron tratamiento adyuvante. Tras un seguimiento de más de 10 años, el control bioquímico, la SLE y la SG fueron significativamente peores en el grupo cT3 comparado con el grupo cT2. La morbilidad postquirúrgica fue similar en ambos grupos. Las tasas de SLE a 5, 10 y 15 años para los pacientes cT3 fueron 85, 73 y 67% respectivamente.

En una serie de Hsu y cols. (24) con pacientes estadio clínico T3a sometidos a PR y linfadenectomía pélvica, se ha comunicado una excelente tasa de supervivencia cáncer-específica a 10 años de  $> 90\%$  y una tasa de control bioquímico del 51%. En este estudio, los pacientes con enfermedad pT3a tuvieron unas tasas de supervivencia similares a aquellos con estadios pT2. Sin embargo, los pacientes pT3b-4 tuvieron peores resultados de supervivencia. Estos datos apoyan el empleo de PR sólo en pacientes bien seleccionados con CPLA.

Los mejores candidatos para PR serían los pacientes más jóvenes, con buen estado general y expectativa de vida larga, con estadios clínicos T3, puntuación de Gleason  $\leq 7$  y PSA  $< 20$  ng/ml en los que no haya sospecha de afectación de las vesículas seminales.

A los pacientes con estadio  $\geq$  pT3 tras la PR o con afectación tumoral de los márgenes quirúrgicos puede ofrecérseles tratamiento RT adyuvante. Algunos estudios (25) demuestran que la RT adyuvante (60 Gy durante 6 semanas) mejora el control local y la SLE, aunque hasta la fecha no han demostrado un claro beneficio en SG.

La infiltración de ganglios linfáticos es indicativa de mal pronóstico. La HT adyuvante (26) ha demostrado un aumento de la SLE y la SG en pacientes con afectación de ganglios linfáticos tras la PR, por lo que se recomienda su empleo en este subgrupo de enfermos.

#### HORMONOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTES

Como sucede con otros tumores localmente avanzados, la administración de tratamiento sistémico con intención neoadyuvante puede facilitar la realización del tratamiento local con cirugía o RT. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio clínico con el empleo de HT y/o QT previas a PR o a RT en pacientes con CPLA. Algunos estudios encuentran una disminución del volumen de tumor y de la tasa de márgenes quirúrgicos afectados con el empleo de HT neoadyuvante (27), pero no han demostrado un aumento en la SLE ni en la SG de los pacientes.

El estudio RTOG 86-10 (28) incluyó a 471 pacientes con CPLA, categoría clínica  $\geq$  T2b y con  $> 25$  cm<sup>3</sup> de tumor palpable. Se randomizaron a recibir radioterapia externa con o sin HT (goserelina más flutamida) durante

TABLA II  
AGENTES HORMONALES EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

Agente	Mecanismo	Efectos indeseables
DES	Supresión secreción de LHRH	Cardiovasculares, riesgo embolismo pulmonar
Análogos LHRH Leuprolide Goserelina	Supresión de LHRH	Exacerbación sintomática inicial (fenómeno <i>flare</i> )
Antiandrógenos esteroideos Acetato de ciproterona Acetato de megestrol	Inhibición de testosterona por <i>feed-back</i>	Aumento de peso y retención hídrica
Antiandrógenos no esteroideos Flutamida, bicalutamida, nilutamida	Compiten con DHT en su unión con receptor	Neumonitis intersticial
Ketoconazol	Inhibe la esteroidogénesis	Insuficiencia adrenal
Análogos LH-RH Abarelix	Inhibición directa de LHRH	Liberación de histamina

DES: dietilestilbestrol

4 meses (2 meses antes y 2 meses durante la RT). Con una mediana de seguimiento de 6,7 años, se observó una mejoría en el control tumoral local ( $p < 0,016$ ), bioquímico ( $p < 0,0001$ ) y a distancia ( $p = 0,04$ ) en los pacientes con HT. La supervivencia cáncer-específica a 5 años fue del 90% con la adición de HT *versus* 85% con RT sola ( $p = 0,05$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en SLE a 3 años (23 vs. 21%) ni en SG a 5 años (40 vs. 39%) entre ambas ramas de tratamiento.

También se está experimentando el empleo de quimioterapia (QT) neoadyuvante basada en docetaxel en pacientes con CPLA previa a la PR o a la RT (29). Los estudios iniciales sugieren que puede mejorarse la eficacia del tratamiento local y que el retraso en la realización del tratamiento local no compromete la supervivencia de los pacientes, aunque no se han observado remisiones completas patológicas con los esquemas de QT actuales.

Existen diversos ensayos en marcha que evalúan el papel de la HT, la QT y la combinación de ambas como tratamiento neoadyuvante en el CPLA y en el cáncer de próstata localizado de alto riesgo. Hasta que dispongamos de los resultados, la HT y la QT neoadyuvante se consideran tratamientos en investigación y no se recomienda su empleo sistemático fuera de ensayo clínico.

#### HORMONOTERAPIA

La HT como tratamiento único del CPLA se considera una opción válida sólo para pacientes muy ancianos, con expectativa de vida muy corta, que no estén en condiciones de recibir o no deseen realizarse tratamiento con RT.

#### CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

##### HORMONOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA

La HT es el tratamiento de elección para el cáncer de próstata en estadios avanzados. La deprivación androgé-

nica puede realizarse por diferentes métodos (Tabla II). Se trata de una medida inicialmente muy eficaz ya que, tras la supresión androgénica, la mayoría de los pacientes metastásicos experimentarán mejoría sintomática, con aumento de la capacidad funcional y disminución de los dolores óseos. La mediana de duración de la respuesta es de aproximadamente dos años. Sin embargo, con el tiempo los pacientes se harán hormono-refractarios, produciéndose irremisiblemente la progresión tumoral (Tabla III).

TABLA III

#### CLASIFICACIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA AVANZADO

—*Hormono-sensibles*: pacientes con enfermedad que responde a tratamiento de deprivación androgénica y/o antiandrógenos

—*Hormono-refractarios*: pacientes que ya no responden a manipulación hormonal alguna

Las principales preguntas que debemos responder ante un paciente con cáncer de próstata avanzado subsidiario de tratamiento de deprivación androgénica (TDA) son:

—¿Cuáles son las opciones iniciales de tratamiento estándar?

—¿Son los antiandrógenos en monoterapia tan eficaces como otras terapias de castración?

—¿Es mejor el bloqueo androgénico completo (BAC) que la castración sola?

—¿El TDA inmediato ofrece mejores resultados que el TDA diferido hasta el inicio de los síntomas?

—¿Es el TDA continuo mejor que el intermitente?

Recientemente se han publicado unas guías prácticas de la *American Society of Clinical Oncology* (30), elaboradas por un panel de expertos basándose en el análisis de estudios randomizados y meta-análisis, con objeto de responder a estas preguntas.

—*Opciones iniciales de tratamiento:* se recomienda TDA con agonistas de LHRH (goserelina, leuprolide) o bien orquiectomía bilateral.

—*Monoterapia con antiandrógenos:* la monoterapia con antiandrógenos no esteroideos (flutamida, bicalutamida, nilutamida) puede ofrecerse como alternativa a los análogos de LHRH. Aunque parece que la duración de la respuesta es algo menor, no parece comprometerse la supervivencia global de los pacientes que, a la progresión, pueden tratarse con análogos de LHRH, con la ventaja de que la mayoría de los pacientes mantienen la función sexual que tenían antes del tratamiento. Puede ser por tanto una opción a discutir, principalmente con los pacientes más jóvenes que deseen preservar la potencia sexual. Por el contrario, no se recomienda el empleo de antiandrógenos esteroideos (acetato de ciproterona, acetato de megestrol) en monoterapia.

—*Análogos de LHRH versus bloqueo androgénico completo:* el *Prostate Cancer Trialists Collaborative Group* en su meta-análisis publicado en *Lancet* de 2000 (31) sobre 27 estudios randomizados, concluye que el BAC mejora la supervivencia a 5 años sólo en un 2-3% (rango 0-5%). Parece que los pacientes que más se benefician son aquellos con baja enfermedad metastásica, buen PS y edad más joven. Se incluyeron en este estudio 8.275 varones, el 88% con enfermedad avanzada y el 12% con enfermedad localmente avanzada. En el momento del meta-análisis la SG a 5 años era del 25,4% con el bloqueo completo y del 23,6% con supresión androgénica solamente.

Otro meta-análisis publicado en 2001 (32) concluyó que había una mejoría de un 5% en la SG con el BAC a 5 años (30 frente al 25%) al analizar 7 de los estudios que comparan ambas formas de tratamiento.

No parece lógico pensar que otros estudios comparativos entre BAC y monoterapia lleguen a conclusiones distintas a las obtenidas con dos meta-análisis.

Por otra parte, los estudios de calidad de vida realizados entre ambas modalidades terapéuticas favorecen la monoterapia de forma estadísticamente significativa frente al bloqueo (mejor estado emocional y menor toxicidad, sobre todo diarrea).

En definitiva, el BAC no parece ser significativamente mejor que el tratamiento con un análogo de la LHRH. Es conveniente prescribir un antiandrógeno periférico asociado durante el primer mes del tratamiento para evitar el fenómeno de *flare*. Posteriormente el paciente debe seguir con el análogo de la LHRH únicamente.

—*TDA inmediato versus diferido:* en pacientes con cáncer de próstata metastático, el TDA inmediato da lugar a un moderado descenso del riesgo de mortalidad por cáncer de próstata (17%), mientras que aumenta moderadamente el riesgo de mortalidad por otras causas (15%), sin un claro beneficio en supervivencia. Por ello, aunque el TDA inmediato es la opción más empleada en la práctica clínica, el panel de expertos de ASCO no puede hacer una clara recomendación de su uso.

El único estudio randomizado que ha demostrado la ventaja del tratamiento precoz frente al diferido fue realizado en 1997 por el *Medical Research Council Pro-*

*tate Working Party Investigators Group* (33) e incluyó 938 pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado o metastático que se encontraban asintomáticos. El grupo de tratamiento diferido presentó un mayor número de complicaciones que el grupo tratado precozmente: fracturas patológicas (66 vs. 34%), compresiones medulares (74 vs. 26%), obstrucciones ureterales (63 vs. 34%) y lesiones extraóseas (60 vs. 40%). La supervivencia global cáncer-específica fue superior en el grupo de tratamiento inmediato. La conclusión del estudio, aun sin observarse diferencias en la SG, es que el tratamiento precoz es mejor que el diferido en pacientes con cáncer de próstata avanzado, dada la rapidez de la progresión tumoral y las complicaciones observadas en el grupo de tratamiento diferido.

En los pacientes muy ancianos con cáncer de próstata avanzado asintomático, el TDA diferido hasta la aparición de los síntomas puede ser una opción a considerar, sobre todo si así lo prefiere el paciente.

—*TDA continuo versus intermitente:* el TDA intermitente consiste en un periodo de tratamiento de 6-9 meses seguido de un periodo de descanso. El tratamiento se reanuda cuando el PSA asciende por encima de 10 ng/ml. Tiene la ventaja de que puede reducir los efectos secundarios asociados con la supresión androgénica continua y permitir la recuperación de la potencia y la libido durante los periodos sin tratamiento.

En la Reunión de ASCO de 2007, Miller y cols. han presentado los resultados del primer estudio prospectivo randomizado que compara TDA intermitente frente a TDA continuo (34). Se incluyeron 335 pacientes, que fueron tratados con una inducción de 24 semanas de BAC (análogo de LHRH y bicalutamida). Aquellos que respondieron (PSA < 4 ng/ml o descenso > 90% desde el valor basal) se aleatorizaron a continuar con dicho tratamiento (TDA continuo) o suspenderlo hasta observar valores de PSA > 10 ng/ml, momento en el que se reiniciaría la terapia (TDA intermitente). Los resultados en ambas ramas fueron equivalentes en cuanto a tiempo a la progresión, SG y calidad de vida.

Por lo tanto, de acuerdo con los resultados de este estudio sería razonable ofrecer TDA intermitente para pacientes con cáncer de próstata avanzado hormonosensible. Queda por definir cuál es el mejor esquema para llevar a cabo el bloqueo intermitente (BAC vs. análogo de LHRH solo) y cuál es la duración óptima de la fase de inducción. Existen otros estudios en marcha que podrían avalar la recomendación de TDA intermitente como nuevo estándar de tratamiento si confirman los hallazgos del estudio alemán.

## SEGUNDAS LÍNEAS HORMONALES

En el momento de la progresión a una primera línea hormonal pueden ser alternativas razonables de tratamiento la adopción de una segunda línea hormonal, la instauración de quimioterapia o el seguimiento del enfermo, según la situación clínica y el estado general del paciente. El tratamiento hormonal de segunda línea ofrece unas posibilidades de respuesta del 20-30%, habitual-

mente de corta duración (2-6 meses), y no ha demostrado ventajas en supervivencia. La tolerancia generalmente es buena aunque pueden aparecer, en ocasiones, efectos secundarios importantes como insuficiencia suprarrenal, hepatitis tóxica o trombosis. En la tabla IV se recogen las diferentes opciones de tratamiento.

TABLA IV

## SEGUNDAS LÍNEAS HORMONALES EN EL CÁNCER DE PRÓSTATA

---

–Retirada de “flutamida” (o del antiandrógeno correspondiente)
–Antiandrógenos de segunda línea
Bicalutamida
Flutamida
Nilutamida
Acetato de megestrol
Acetato de ciproterona
–Inhibidores de la síntesis esteroidea a nivel suprarrenal
Aminoglutetimida
Ketoconazol
–Corticoides
–Estrógenos

---

Dado el beneficio en supervivencia demostrado por la QT basada en docetaxel en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario, las segundas líneas hormonales se usan actualmente sobre todo en pacientes muy ancianos o con comorbilidades importantes que desaconsejen el empleo de QT. También puede ser una opción previa a la QT en pacientes asintomáticos que presentan lenta elevación de PSA como único dato de progresión de la enfermedad. Cuando el paciente progresa en el seno de BAC es razonable intentar como primera medida la retirada de antiandrógeno y, por el contrario, cuando la progresión ocurre en el seno de tratamiento con análogos de LHRH, podría intentarse como primera opción el BAC añadiendo el antiandrógeno periférico.

Las principales opciones de tratamiento hormonal de segunda línea con baja morbilidad empleadas en la práctica clínica para pacientes ancianos no subsidiarios de tratamiento quimioterápico serían: bicalutamida a “dosis altas” (150 mg/día) (35), ketoconazol (200 mg/8 h) + hidrocortisona (30 mg/día) (36) o corticoides a “dosis bajas” (dexametasona entre 0,5 y 2 mg/día) (37).

## QUIMIOTERAPIA

A pesar de todos los esfuerzos dedicados al tratamiento de cáncer de próstata hormono-refractario (CPHR), hasta el año 2004 no se pudo demostrar que la QT podía

augmentar la supervivencia de dicha enfermedad en términos globales. En 2004 se presentaron los resultados de dos importantes estudios fase III que comparaban la combinación clásica de mitoxantrona más prednisona con docetaxel más estramustina o docetaxel más prednisona.

En el primer estudio, realizado por el *South West Oncology Group* (SWOG 9916) (38), 770 pacientes con CPHR metastático fueron aleatorizados a recibir docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>, día 2) más fosfato de estramustina (280 mg/8 horas vía oral, días 1-5) o mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup>) más prednisona (5 mg/12 horas vía oral), ambos esquemas repetidos cada 21 días. En la rama de docetaxel se observó una mayor tasa de respuestas por PSA (50 vs. 27%), un incremento del tiempo a la progresión (6,3 vs. 3,2 meses) y un aumento significativo de la mediana de SG (17,5 vs. 15,6 meses; p = 0,02), con una reducción del riesgo de muerte del 20% (HR = 0,80). El brazo con docetaxel presentó una mayor incidencia de efectos tóxicos: eventos cardíacos (14,5 vs. 6,7%; p = 0,001), emesis (20 vs. 5,1%; p = 0,001), trastornos metabólicos (20 vs. 2%; p < 0,001), neurotoxicidad (23 vs. 5%; p = 0,001) e infecciones (45 vs. 23%; p = 0,004), aunque el porcentaje de muertes tóxicas fue similar en ambos grupos. Por último, un aspecto a destacar de este estudio es que un 19% de los pacientes incluidos se encontraban asintomáticos y también se beneficiaron del tratamiento con quimioterapia.

El segundo estudio multicéntrico (TAX 327) (39) aleatorizó a 1.006 pacientes con CPHR a recibir mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) + prednisona (5 mg/12 horas) o docetaxel (30 mg/m<sup>2</sup> semanal por 5 semanas cada 6 semanas) + prednisona (5 mg/12 horas) o bien docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) con prednisona (5 mg/12 horas). La mediana de SG de los pacientes tratados con docetaxel trisemanal fue de 18,9 meses, con docetaxel semanal de 17,4 meses y con mitoxantrona de 16,5 meses, siendo el aumento en SG del esquema trisemanal estadísticamente significativo. La tasa de respuestas de PSA (45 vs. 32%; p < 0,001) y de mejoría de la calidad de vida (22 vs. 13%; p = 0,009) fueron superiores con el esquema de docetaxel trisemanal respecto al brazo de mitoxantrona. La toxicidad no hematológica fue similar en los tres brazos y la hematológica fue más elevada en la rama de docetaxel cada tres semanas. El análisis por subgrupos del estudio demuestra que el beneficio en supervivencia que se obtiene con docetaxel frente a mitoxantrona se extiende a todos los subgrupos: sin/con dolor, mayores/menores de 65 años, índice de Karnofsky ( $\leq 70$  y  $\geq 80$ ).

Hay que considerar que en el estudio SWOG 9916 la mediana de edad de los pacientes fue de 70 años, incluyéndose pacientes de hasta 88 años en la rama de docetaxel, y en el estudio TAX 327 la mediana de edad fue de 68 años, con un 20% de los enfermos  $\geq 75$  años, y algún enfermo de hasta 92 años en la rama de docetaxel, por lo que dichos esquemas parecen adecuados para la población de elevada edad.

Existen además otros estudios que demuestran que el tratamiento con docetaxel es bien tolerado en pacientes ancianos con CPHR que no tengan otras comorbilidades importantes (renales, hepáticas, cardíacas, entre otras).

Por lo tanto, en ancianos diagnosticados de CPHR con aceptable estado general y que no presenten enfermedades concurrentes graves que contraindiquen la administración de QT, se considera estándar la administración de tratamiento basado en docetaxel, ya que mejora el control del dolor, la calidad de vida, el tiempo a la progresión y la SG de los pacientes. Dado que la asociación con prednisona es menos tóxica que con estramustina y parece tener similar actividad, la mayoría de los oncólogos suelen optar por el esquema de docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) + prednisona (5 mg/12 horas vía oral de forma continua) en la práctica clínica diaria.

Actualmente se investigan nuevas combinaciones de docetaxel (con calcitriol, antiangiogénicos, diversos fármacos frente a “dianas moleculares”,...) con objeto de mejorar los resultados en CPHR. Quedan además cuestiones, no definitivamente resueltas, como: ¿cuál es el momento óptimo de inicio del tratamiento QT?, ¿cuánto tiempo debe mantenerse la QT?, etc., que futuros estudios contribuirán a responder.

En pacientes que progresan tras haber respondido inicialmente a una primera línea de QT y mantienen aceptable *performance status*, puede ser razonable intentar una segunda línea de QT. Las principales opciones en este contexto serían: mitoxantrona + prednisona, paclitaxel semanal, vinorelbina y la posibilidad de inclusión en un ensayo clínico. Si ha transcurrido cierto tiempo desde la finalización del tratamiento inicial con docetaxel, la mejor opción de segunda línea es el retratamiento con docetaxel si el estado general del paciente lo permite.

#### TRATAMIENTOS DE SOPORTE

El cáncer de próstata avanzado es una enfermedad incurable, por lo que los tratamientos empleados tienen un objetivo fundamentalmente paliativo y pretenden mejorar los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Por lo tanto, además del tratamiento de base de la enfermedad con HT y/o QT, no debemos olvidar las medidas de soporte encaminadas a la paliación de los síntomas.

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado, sobre todo en la fase de hormono-refractoriedad pueden presentar síntomas diversos, generalmente causados por el propio tumor y, a veces también, por los tratamientos empleados. La mayor parte de los pacientes con CPHR van a desarrollar metástasis óseas (75-85%), por lo que van a ser muy frecuentes las complicaciones esqueléticas. Lo más habitual es la presencia de dolor óseo de origen tumoral, pero también pueden producirse fracturas patológicas, compresión medular e hipercalcemia tumoral. Otras complicaciones frecuentes relacionadas con el tumor en los pacientes con CPHR son la anemia y los problemas obstructivos de la vía urinaria. Por otra parte, los tratamientos de deprivación androgénica pueden tener efectos secundarios que empeoran la calidad de vida de los pacientes: osteoporosis, anemia, disfunción eréctil, disminución del deseo sexual, sofocos, ginecomastia, debilidad muscular, alteraciones cogniti-

vas, depresión, aumento de la grasa corporal, etc.

El tratamiento del dolor se basa en el empleo de analgésicos, principalmente analgésicos no esteroideos (AINE) y opiáceos, que se emplean siguiendo los tres escalones de la OMS: AINE → opiáceos débiles (± AINE) → opiáceos fuertes. En pacientes ancianos conviene aumentar lentamente los opiáceos, ya que se suelen tolerar peor que en enfermos jóvenes, y pautar siempre laxantes, ya que la incidencia de estreñimiento aumenta con la edad. Por otra parte, existen una serie de fármacos complementarios que se pueden asociar a los AINE y a los opiáceos para mejorar el control del dolor. Entre ellos destacan: los bisfosfonatos, los corticoides (dexametasona, prednisona...), los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), los antiepilépticos útiles para el dolor neuropático (carbamacepina, gabapentina y pregabalina), los ansiolíticos (diversas benzodiacepinas...) y los neurolépticos. Para los casos de dolor óseo mal controlado a pesar de un adecuado tratamiento analgésico, es útil el empleo de radioterapia externa (40), que está indicada cuando existen uno o varios focos metastásicos bien definidos, o de radioisótopos (41) de acción selectiva a nivel óseo como el estroncio (Sr<sup>89</sup>) o el samario (Sm<sup>153</sup>), que se utilizan para casos de metástasis óseas múltiples muy dolorosas.

Además de los tratamientos farmacológicos paliativos “clásicos” (analgésicos, estimulantes del apetito...) y de los procedimientos de desobstrucción (sondaje vesical, dilataciones uretrales) y derivación de la vía urinaria, en los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos de soporte para las complicaciones esqueléticas y hematológicas.

Los fármacos más útiles para la prevención de las complicaciones óseas secundarias a las metástasis (fracturas patológicas, compresión medular, hipercalcemia...) son los bisfosfonatos (ácido zoledrónico, pamidronato, ibandronato, neridronato). El ácido zoledrónico es el primer bisfosfonato que ha demostrado, en un estudio fase III randomizado (42), una reducción en la aparición de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con CPHR y metástasis óseas, por lo que se recomienda su empleo en este contexto. La dosis empleada es de 4 mg cada 3-4 semanas por vía intravenosa. El tiempo de infusión debe ser de al menos 15 minutos con objeto de conseguir la máxima seguridad renal. A largo plazo parece un fármaco bastante seguro y bien tolerado, aunque se han descrito algunos casos de osteonecrosis de mandíbula asociados a su empleo prolongado (durante más de 2-3 años). En una reciente revisión realizada por la *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG) del empleo práctico de bisfosfonatos en pacientes ancianos (43), se recomienda vigilar estrechamente la función renal, con determinación de creatinina e iones previa a cada administración de ácido zoledrónico, ajustar la dosis según el aclaramiento de creatinina, respetar el tiempo de infusión de ≥ 15 minutos, una adecuada hidratación y evitar el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos. Además se aconseja una revisión dentaria por un especialista cualificado (odontólogo o cirujano maxilo-facial) ante cualquier síntoma dental durante el tratamiento con bisfosfonatos.

Por otra parte, los pacientes con cáncer de próstata presentan un descenso de la densidad mineral ósea (DMO) en la cadera, columna vertebral y otras localizaciones durante el TDA. Además, la incidencia de osteoporosis es particularmente alta en varones ancianos, ya que este problema aumenta con la edad. Recientemente se ha comprobado en ensayos aleatorizados que tanto el ácido zoledrónico [4 mg cada 12 semanas (44) e incluso 4 mg cada 12 meses (45)] como el pamidronato (46) (60 mg cada 12 semanas) por vía intravenosa y el neridronato [25 mg al mes (47)] por vía intramuscular, previenen la pérdida de masa ósea en los varones con cáncer de próstata sometidos a TDA. Esto abogaría por el empleo de bisfosfonatos en fases más precoces de la enfermedad (pacientes hormono-sensibles) con objeto de prevenir y tratar la osteoporosis, con la consiguiente reducción de la incidencia de fracturas.

Para la corrección de la anemia en pacientes con cáncer de próstata avanzado, han demostrado ser eficaces las eritropoyetinas (EPOs) (48), por lo que debe considerarse su empleo en enfermos con niveles de hemoglobina < 10 g/dl y también en aquellos que se encuentren sintomáticos debido a la anemia (incluso con niveles de hemoglobina > 10 g/dl) (49). Las pautas más utilizadas

son: darbepoetina alfa 6,75 µg/kg cada 3 semanas (jeringa precargada de 500 µg) o 2,25 µg/kg/semana (jeringa precargada de 150 µg), o bien EPO-beta 30.000 UI/semana, o bien EPO-alfa 40.000 UI/semana, todas ellas por vía subcutánea.

Por último, los pacientes ancianos suelen presentar peor tolerancia hematológica a la QT que los jóvenes, dado que tienen menor reserva de la médula ósea, con el consiguiente aumento del riesgo de neutropenia e infecciones, por lo que se deberá valorar la necesidad de uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas (G-CSF) durante el tratamiento quimioterápico.

CORRESPONDENCIA:

Alberto Arcediano  
Unidad de Oncología Médica  
Hospital Universitario  
C/ Donantes de Sangre, s/n  
19002 Guadalajara  
e-mail: jacaes@sescam.jccm.es

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
- Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352 (19): 1977-84.
- Wong YN, Mitra N, Hudes G, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006; 296 (22): 2683-93.
- MacLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T. Watchful waiting or watchful progression?: Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer* 1998; 82 (2): 342-8.
- D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004; 351 (2): 125-35.
- Lu-Yao GL, McLerran D, Wasson J, Wennberg JE. An assessment of radical prostatectomy. Time trends, geographic variation, and outcomes. The Prostate Patient Outcomes Research Team. *JAMA* 1993; 269 (20): 2633-6.
- Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, et al. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: Influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (20): 1525-32.
- Robinson MR, Moul JW. Novel techniques for the treatment of localized prostate cancer: Evidence of efficacy? *Curr Urol Rep* 2007; 8 (3): 203-10.
- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58 (1): 25-33.
- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53 (5): 1097-105.
- Peeters ST, Heembsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: Results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (13): 1990-6.
- Pisansky TM. External-beam radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (15): 1583-91.
- Horiot JC. Radiation therapy and the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol* 2007; 25 (14): 1930-5.
- Lee AK, Frank SJ. Update on radiation therapy in prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006; 20 (4): 857-78.
- D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292 (7): 821-7.
- Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Optimal treatment of locally advanced prostate cancer. *World J Urol* 2007; 25 (2): 169-76.
- Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer J Sci Am* 1999; 5 (3): 152-8.
- Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360 (9327): 103-6.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (5): 1285-90.
- Denham JW, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2005; 6 (11): 841-50.

21. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyto-reduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21 (21): 3972-8.
22. Bolla M, van Tienhoven G, de Reijke TM, et al. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT—Results of the randomized EORTC Phase III trial 22961. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract 5014.
23. Amling CL, Leibovich BC, Lerner SE, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, et al. Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin Urol Oncol* 1997; 15 (4): 215-21.
24. Hsu CY, Joniau S, Oyen R, Roskams T, Van Poppel H. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: A single-institution experience. *Eur Urol* 2007; 51 (1): 121-8.
25. Davis BJ, Pisansky TM, Leibovich BC. Adjuvant external radiation therapy following radical prostatectomy for node-negative prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2003; 13 (2): 117-22.
26. Frohmüller HG, Theiss M, Manseck A, Wirth MP. Survival and quality of life of patients with stage D1 (T1-3 pN1-2 M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol* 1995; 27 (3): 202-6.
27. Miyake H, Sakai I, Harada K, Takechi Y, Hara I, Eto H. Prognostic significance of the tumor volume in radical prostatectomy specimens after neoadjuvant hormonal therapy. *Urol Int* 2005; 74 (1): 27-31.
28. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50 (5): 1243-52.
29. Febbo PG, Richie JP, George DJ, et al. Neoadjuvant docetaxel before radical prostatectomy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (14): 5233-40.
30. 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 (12): 1596-605.
31. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355 (9214): 1491-8.
32. Schmitt B, Wilt TJ, Schellhammer PF, et al. Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer: A systematic review. *Urology* 2001; 57: 727-732.
33. The Medical Research Council Prostate Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1997; 79: 235-46.
34. Miller K, Steiner U, Lingnau A, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): Abstract 5015.
35. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: A Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001; 58 (1): 53-8.
36. Scholz M, Jennrich R, Strum S, Brosman S, Johnson H, Lam R. Long-term outcome for men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. *J Urol* 2005; 173 (6): 1947-52.
37. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (12): 2570-6.
38. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351 (15): 1513-20.
39. 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 (15): 1502-12.
40. Benson RC Jr, Hasan SM, Jones AG, Schlise S. External beam radiotherapy for palliation of pain from metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 127: 69-71.
41. Bauman G, Charette M, Reid R, Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis—a systemic review. *Radiother Oncol* 2005; 75: 258-70.
42. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96 (11): 879-82.
43. Body JJ, Coleman R, Clezardin P, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) clinical practice recommendations for the use of bisphosphonates in elderly patients. *Eur J Cancer* 2007; 43 (5): 852-8.
44. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, et al. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 2008-12.
45. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25 (9): 1038-42.
46. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 948-55.
47. Magno C, Anastasi G, Morabito N, et al. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: Early experience with neridronate. *Eur Urol* 2005; 47: 575-80.
48. Johansson JE, Wersall P, Brandberg Y, Andersson SO, Nordstrom L. Efficacy of epoetin beta on hemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer—a randomized study. *Scand J Urol Nephrol* 2001; 35: 288-94.
49. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D, et al. Use of epoetin in patients with cancer: Evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-107.

# Tratamiento médico del cáncer de colon en el anciano

B. GARCÍA PAREDES, L. VILLALOBOS LEÓN, L. RODRÍGUEZ LAJUSTICIA, J. SASTRE

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos de Madrid*

## RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad mayoritariamente de ancianos, diagnosticándose el 70-75% de los casos en pacientes mayores de 65 años. Representa la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres por encima de los 75 años. A pesar de la importancia del problema, no existen en la actualidad guías terapéuticas basadas en la evidencia científica que nos ayuden en la toma de decisiones en este grupo de pacientes. Sin embargo, los escasos datos procedentes de los ensayos clínicos, indican que la eficacia y la toxicidad de la quimioterapia en pacientes ancianos con buen estado general, son similares a las del grupo de pacientes más jóvenes, tanto en el caso de la adyuvancia como de la enfermedad metastásica. Por ello, se debe individualizar cada tratamiento en base a las características físicas y psicológicas de estos pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de colon. Anciano. Quimioterapia.

## ABSTRACT

*Colorectal cancer (CRC) is predominantly a disease of the elderly, with 70-75% of patients over 65 years of age. CRC represents the first cause of cancer death in men and the third in women over 75 years and older. Despite the importance of this problem, there is nowadays a lack of treatment guidelines based on solid scientific evidence to help us to make a therapeutic decision. Nevertheless, limited information from clinical trials indicate that treatment efficacy and toxicity profile in selected, fit elderly patients, are similar to that observed in younger patients, in the adjuvant setting and in the metastatic disease. Thus, treatment decisions must be individualized based on each older person's physical conditions and psychological values.*

**KEY WORDS:** *Colorectal cancer. Elderly. Chemotherapy.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad mayoritariamente de ancianos. Se estima que el 90% de los casos de CCR se desarrollan en personas por encima de los 50 años, y aproximadamente un 70-75% en personas mayores de 65 años. Representa la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la tercera en mujeres por encima de los 75 años, a pesar de lo cual no disponemos de guías terapéuticas basadas en la evidencia científica que nos ayuden en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria.

Esto se refleja en el hecho de que muchos pacientes ancianos con CCR son excluidos de abordajes quirúrgicos agresivos, así como de tratamientos con quimioterapia o radioterapia en el contexto de la adyuvancia y de la enfermedad metastásica, y de su inclusión en ensayos clínicos. El manejo terapéutico subóptimo, junto con el hecho de que, en los pacientes mayores de 70 años es más frecuente la presentación del CCR en estadios avanzados y con factores de mal pronóstico como perforación y obstrucción intestinal, se traducen en una disminución de las tasas de supervivencia en relación con la población más joven (1).

Por ello, es prioritario llevar a cabo nuevos estudios diseñados específicamente para la población anciana que nos permitan establecer guías de tratamiento útiles en la práctica asistencial.

#### VALORACIÓN DEL PACIENTE ANCIANO CON CÁNCER COLORRECTAL

El proceso de envejecimiento conlleva una serie de cambios a nivel fisiológico, psicológico y socioeconómico. A nivel fisiológico, implica una pérdida gradual de la reserva funcional, es decir, un deterioro de la capacidad del organismo para adaptarse a situaciones de estrés como pueden ser una infección, un proceso neoplásico o un tratamiento agresivo. Sin embargo, estos cambios no son uniformes, de modo que personas de la misma edad cronológica pueden tener una situación funcional muy variable, con un espectro que va desde los denominados "ancianos frágiles" hasta aquellos con muy buen estado general. En estos últimos, todos los ensayos y meta-análisis realizados concluyen que la eficacia y la toxicidad de los tratamientos con quimioterapia son similares a los del grupo de pacientes más jóvenes. Asimismo, se acepta el hecho de que aquellos ancianos considerados frágiles no deberían ser sometidos a terapias agresivas, ya que, debido a su escasa reserva funcional, tienen un riesgo muy elevado de presentar toxicidad grave con dichos tratamientos.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes ancianos con cáncer colorrectal no se pueden incluir en ninguno de estos dos grupos, ya que presentan una situación funcional intermedia, no existiendo en la actualidad suficiente evidencia científica que evalúe los beneficios de las distintas modalidades terapéuticas (principalmente la quimioterapia) en este grupo de pacientes.

Además de los cambios fisiológicos, el envejecimiento se asocia con cambios psico-sociales, como pueden ser modificaciones en las prioridades, que influyan en la decisión de recibir un tratamiento o continuar con él. Para muchos ancianos es más importante la calidad de vida que un posible incremento en la supervivencia obtenido con los tratamientos quimioterápicos. También se detectan cambios en la red de soporte social y económico, existiendo ancianos con escaso soporte familiar y recursos económicos limitados, que también influyen en la decisión terapéutica.

En términos generales, en la valoración de un paciente anciano que va a recibir un determinado tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia), hay que tener en cuenta una serie de factores:

—Estado general: es probablemente el principal factor condicionante, tanto de la respuesta terapéutica como de la tolerancia a la quimioterapia. Aquellos pacientes mayores de 85 años dependientes para una o más actividades básicas de la vida diaria, con tres o más enfermedades concomitantes, principalmente cardiorrespiratorias o cerebrovasculares, y que presentan uno o más síndromes geriátricos (Tabla I) son considerados ancianos "delicados o frágiles", y no deberían ser sometidos a tratamientos agresivos (2).

TABLA I  
PRINCIPALES SÍNDROMES GERIÁTRICOS

---

—Demencia moderada-severa ( <i>Folstein minimal status</i> de 25 o menor)
—Caídas (tres o más al mes)
—Delirio en presencia de infección urinaria o respiratoria, angina o fármacos
—Incontinencia urinaria en ausencia de estrés, infección, diuréticos o hiperplasia de próstata
—Incontinencia fecal en ausencia de diarrea o laxantes
—Fracturas osteoporóticas de huesos largos o aplastamientos vertebrales
—Situación de abandono o malos tratos
—Imposibilidad para mejorar con medidas farmacológicas o rehabilitación

---

—Esperanza de vida: es un factor muy variable, variabilidad que se relaciona principalmente con la presencia de enfermedades concomitantes.

—Patología concomitante: los pacientes con enfermedad coronaria severa son malos candidatos al tratamiento con 5-FU, especialmente en regímenes de infusión continua. Por otra parte, los pacientes con diabetes mellitus, HTA, EPOC y otras enfermedades crónicas, pueden sufrir descompensaciones secundarias a neutropenias febriles, diarreas o emesis severas, relativamente frecuentes con el uso de la poliquimioterapia.

—Toxicidad de la quimioterapia: en el análisis preliminar de un estudio con fase II con 76 pacientes ancianos con CCR avanzado, con una edad media de 76 años y ECOG menor o igual a 2, que fueron tratados con tomudex cada 21 días, la tasa de toxicidad moderada-severa fue de un 11,6%, siendo frecuentes la diarrea, la astenia, las náuseas y los vómitos, y la toxicidad hepática (3). Los regímenes de poliquimioterapia presentan una toxicidad grado 3-4 del 20-40%, con un 3% de muertes tóxicas (4). En cambio, las fluoropirimidinas orales como la capecitabina son un tratamiento activo en CCR con un perfil tóxico favorable y menor dependencia del hospital (5-7).

—Nivel sociocultural: los ancianos con bajo nivel sociocultural y escaso apoyo familiar pueden incurrir en situaciones de mal cumplimiento terapéutico, principalmente con los regímenes de quimioterapia oral, pudiendo cometer errores en la dosis de los fármacos o confusiones con otras mediaciones que tomen por patologías concomitantes.

En resumen, en la evaluación de un paciente anciano con CCR, la utilización de escalas específicas de evaluación de comorbilidad y del estado funcional (*Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric* o *Charlson Scale*), así como el conocimiento de la reserva funcional del paciente en términos de aclaramiento renal, flujo hepático, capacidad de detoxificación y reserva medular, nos pueden permitir una mejor selección de los

pacientes candidatos a tratamiento, reduciendo el porcentaje de los pacientes excluidos de un tratamiento potencialmente beneficioso (8).

#### ADYUVANCIA

La indicación de quimioterapia adyuvante para pacientes intervenidos de cáncer de colon estadio III no excluye a la población anciana. De igual forma, en pacientes con estadio II de alto riesgo en situación óptima se debe plantear la realización de un tratamiento complementario.

Varios estudios recientes comparan la evolución de los pacientes mayores y menores de 70 años tratados con quimioterapia adyuvante, mostrando beneficios y patrones de toxicidad similares entre ambos grupos de edad. El análisis realizado por Sargent y cols. (9) estudiaba los efectos de 5-FU-leucovorin (5 ensayos) y 5-FU-levamisol (2 ensayos) en 3.351 pacientes con cáncer de colon estadios II de alto riesgo o III, frente a cirugía sola, agrupando los pacientes según categorías de edad. Se observó que la quimioterapia tenía un impacto significativo sobre la supervivencia global y el tiempo a la recurrencia, sin existir diferencias entre los distintos grupos de edad. Tampoco se observó una mayor toxicidad en los mayores de 70 años, excepto para la leucopenia en uno de los ensayos con 5-FU-levamisol. Sin embargo el análisis de los pacientes por edades se pone de manifiesto un aumento de la mortalidad por otras causas proporcional a la edad. Los estudios llevados a cabo por Au y cols. y Kohne y cols., obtienen resultados similares (10,11).

En el estudio X-ACT se comparaba la adyuvancia con capecitabina frente a 5-FU en pacientes con estadio III de cáncer de colon. Aunque el límite de edad del estudio eran los 75 años, se incluyeron pacientes hasta los 82 años. En aquellos pacientes mayores de 65 años no se observaron diferencias en cuanto a seguridad del fármaco, aunque se recomendaba una vigilancia más estricta de la función renal y de la posible diarrea asociada a la capecitabina (12).

En general, los esquemas en monoterapia con fluoropirimidinas orales, 5-FU o tomudex tienen aceptable tolerancia en la población anciana con buen estado general, con toxicidad grado 3/4 por debajo del 10%, con excepción de la diarrea que provocan algunos regímenes de 5-FU-LV como el de la Clínica Mayo. La actividad observada es similar a la de la población joven, aunque inferior a la que se consigue con los esquemas de combinación.

Estos resultados no sólo se obtienen con los esquemas antiguos basados en fluoropirimidinas exclusivamente, sino también con FOLFOX4 que es el estándar actual para la adyuvancia. En el estudio MOSAIC que compara FOLFOX4 con 5-FU-LV se obtienen beneficios similares en los pacientes jóvenes y los mayores de 65 años, aunque este estudio no incluye a mayores de 75 años (13).

La edad no es un factor predictivo del beneficio de la quimioterapia en el cáncer de colon, pero sí lo es para la supervivencia global, ya que las edades avanzadas se

asocian con una mayor probabilidad de fallecimiento por otras causas (14).

Los datos sobre pacientes ancianos incluidos en ensayos clínicos no son representativos de la población general, ya que suelen ser pacientes seleccionados sin comorbilidades asociadas, con buen nivel cognitivo, *performance status* y apoyo familiar. En los estudios de Sundarajan e Iwashyna, se analiza retrospectivamente la supervivencia de cohortes de pacientes no seleccionados mayores de 65 años, obteniéndose resultados favorables para los esquemas basados en fluoruracilo frente a la cirugía sola con un *hazard ratio* de 0,66, similar al obtenido en la población joven (15,16). Fata y cols. realizaron una revisión de los pacientes con cáncer de colon estadio II y III tratados en el *Geisinger Medical Center* de Pennsylvania encontrando también los mismos beneficios y la misma toxicidad para los pacientes mayores y menores de 65 años (17).

En los pacientes ancianos es más frecuente que el tratamiento adyuvante deba ser suspendido antes de completar los 6 meses recomendados. Neugut y cols. analizaron el beneficio de la quimioterapia en pacientes que recibieron tratamiento durante 1 a 4 meses frente a los que lo hicieron durante 5 a 7 meses, encontrando una menor mortalidad global y específica por cáncer en los que fueron sometidos a una terapia más larga (18).

Los estudios recientes indican que un 80% de los pacientes con cáncer de colon que recaen lo hacen en los primeros 3 años, y casi todos antes de los 5 años (19). Todos aquellos pacientes con una esperanza de vida de 5 o más años deberían ser subsidiarios de recibir tratamiento con quimioterapia adyuvante (20). Dado que la población general no siempre se asemeja a la incluíble en los ensayos clínicos, la decisión de tratar a un paciente anciano debe tomarse con una valoración geriátrica minuciosa, que incluya el uso de escalas específicas de evaluación de comorbilidad y estado funcional, ya mencionadas previamente, junto con una valoración social y familiar del paciente (21).

#### ENFERMEDAD AVANZADA

Es importante tener presente que, aunque el objetivo principal del tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico es la paliación, se ha producido en los últimos años un incremento en la supervivencia media de dichos enfermos gracias a los avances de la quimioterapia e incluso existe la posibilidad de la curación de algún subgrupo de pacientes. Mientras el 70% de los pacientes menores de 70 años reciben tratamiento con una primera línea de quimioterapia, sólo el 43% de los mayores de 70 años lo hacen. En este grupo de edad existe una tendencia a mayor abstención terapéutica (tanto quirúrgica como quimioterápica) y a reducción de dosis de manera empírica respecto a pacientes más jóvenes, a pesar de que existe evidencia de la estrecha relación entre las dosis administradas y la eficacia del tratamiento (4).

Los estudios iniciales se realizaron con fármacos en monoterapia. La administración de 5-Fluorouracilo (5-FU) en bolus obtenía una tasa de respuestas del 10-15%

y supervivencia global de 6-9 meses; al asociar leucovorin (LV) a bajas dosis, se conseguía aumentar exactamente la tasa de respuestas. Posteriormente se comparó la administración de 5-FU en infusión continua (IC) *versus* su administración en bolus en un meta-análisis de 1.219 pacientes de 6 ensayos clínicos randomizados, en el que se objetivó una diferencia estadísticamente significativa tanto en tasa de respuestas como en supervivencia global, a favor de la IC (20-25 *vs.* 10-15% y 12,1 *vs.* 11,3 meses), con una menor incidencia de toxicidades grado 3-4, principalmente mielosupresión. La toxicidad no hematológica secundaria a la IC (diarrea, mucositis y síndrome mano-pie) fue independiente de la edad.

En el estudio de Beretta se incluyó pacientes con edades comprendidas entre 70 y 85 años, y demostró un aumento de la supervivencia global, con una toxicidad aceptable, a favor de la administración semanal de 5-FU y LV *versus* el mejor tratamiento de soporte (1). Por otro lado, Chiara comparó los datos de pacientes mayores de 65 años incluidos en ensayos con esquemas basados en 5-FU, con los pacientes más jóvenes, observándose una toxicidad similar (38% de diarrea, 24% de mucositis, 13% de síndrome palmoplantar y 15% de toxicidad hematológica) y tasa de respuestas objetivas (18 en ancianos *vs.* 23% en más jóvenes) (22). En un análisis retrospectivo de 22 estudios europeos con un total de 3.825 pacientes en tratamiento con 5-FU, 629 pacientes (16,4%) eran mayores de 70 años. Menos ancianos recibieron tratamiento con IC respecto a los pacientes jóvenes. La supervivencia global y tasa de respuestas fueron similares respecto a las edades, con una mayor supervivencia libre de progresión en pacientes ancianos. En un análisis paralelo, la administración de 5-FU en IC respecto al bolus obtenía mejores resultados, estadísticamente significativos en tasa de respuestas y supervivencia global en ambos grupos de edad. Por tanto, los pacientes ancianos se beneficiarían, al menos tanto como los jóvenes, del tratamiento con 5-FU, con mejores resultados con IC respecto a bolus. Este estudio no analizó datos de toxicidad (23).

La *capecitabina*, un profármaco oral del 5-FU, aumenta de manera significativa la tasa de respuestas respecto al 5-FU en bolus, con similar supervivencia global y libre de progresión, con una toxicidad más parecida a la administración de 5-FU en IC. En un estudio fase II de pacientes mayores de 70 años en tratamiento con capecitabina en primera línea, se obtuvo una tasa de respuestas en torno a 27%, con una mediana de progresión de 8 meses y de supervivencia de 11. No hubo diferencias significativas en cuanto a la toxicidad grado 3-4 entre la población general del estudio y aquellos pacientes mayores de 80 años (24).

*Raltitrexed* en monoterapia tiene una tasa de respuestas del 25%, con 45% de enfermedad estable en pacientes mayores de 70 años. Es una buena alternativa en enfermos con antecedentes de cardiopatía no subsidiarios de tratamiento con fluoropirimidinas y que presenten una adecuada función renal.

La poliquimioterapia es el tratamiento estándar en el cáncer de colon avanzado. Entre los citostáticos más utilizados se encuentran:

#### OXALIPLATINO

Un estudio francés reclutó pacientes mayores de 74 años tratados con regímenes de poliquimioterapia basados en irinotecán u oxaliplatino (la mayoría de pacientes tras regresión a 5-FU/LV, y unos pocos pacientes en la rama con CPT-11). Un 1,5% de pacientes obtuvieron respuestas completas, un 20% respuestas parciales y un 47% enfermedad estable. La supervivencia libre de progresión y supervivencia global fue de 6,8 y 11,2 meses respectivamente en primera línea y de 6,3 y 11,6 meses en segundas líneas. Como toxicidades grado 3-4 más frecuentes, los pacientes presentaron diarrea (15%) y mielosupresión (17%). Por tanto, se trata de esquemas con una toxicidad manejable en pacientes ancianos, incluso como tratamientos de segunda línea (25).

En un análisis retrospectivo de 3742 pacientes de cuatro ensayos clínicos, que recibieron tratamiento con el esquema FOLFOX como terapia adyuvante, en primera o segunda línea, se compararon los resultados de los pacientes mayores de 70 años (614 del total) respecto a los más jóvenes. No se encontraron diferencias en la tasa de respuesta, supervivencia libre de enfermedad/progresión ni supervivencia global. Tampoco se encontró relación entre la edad y el riesgo de toxicidad severa secundaria a FOLFOX, salvo mayor tasa de neutropenia y trombocitopenia en el grupo de ancianos, estadísticamente significativa. Por lo tanto, los pacientes mayores de 70 años se benefician igual que los pacientes jóvenes del tratamiento con FOLFOX con similar toxicidad (salvo hematológica), no debiendo ser la edad un criterio de exclusión para administrar este tratamiento (26).

#### IRINOTECÁN

En los pacientes ancianos, algunos autores recomendaban disminuir la dosis de CPT11 a 300 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días respecto a los pacientes más jóvenes (350 mg/m<sup>2</sup>). Un estudio inglés comparó dos grupos de edad (< 70 y ≥ 70 años) tratados con el fármaco a dosis plenas. A pesar de que los pacientes ≥ 70 años presentaban una incidencia mayor de neutropenia, la tasa de infecciones y fiebre neutropénica fue similar a la de los pacientes jóvenes. No hubo diferencias significativas en toxicidad grado 3-4 según edad, ECOG o radioterapia previa. La tasa de respuestas y supervivencia global en los dos grupos de edad fueron similares (9,4% y 9,1 meses). Tampoco hubo diferencias significativas entre pacientes que desarrollaron toxicidad grado 3-4 de los que no lo hicieron en cuanto a supervivencia global. Por tanto, este estudio no apoyaría el descenso de dosis justificado sólo por la edad del paciente (27).

En un estudio del TTD en pacientes mayores de 72 años con buena situación basal y sin síndromes geriátricos (por lo que sus resultados no se pueden generalizar a toda la población anciana), se administró irinotecán y 5-FU en IC de 48 horas cada 14 días como primera línea de tratamiento, obteniéndose una tasa de respuestas de 35%, supervivencia libre de progresión de 8 meses y global de 15,3 meses. La principal toxicidad grado 3-4 hematológica

fue neutropenia en 21% de los pacientes, y la no hematológica diarrea en el 18%. El número de enfermedades crónicas concomitantes no fue factor pronóstico adverso para respuesta o la supervivencia, pero sí las cifras de LDH basales. Siete pacientes del estudio con metástasis hepáticas no resecables inicialmente pudieron optar al tratamiento quirúrgico tras la quimioterapia, obteniéndose una respuesta completa después de la cirugía en 5 de ellos (28). Los resultados obtenidos son mejores que con esquemas de 5-FU, capecitabina o raltitrexed en monoterapia.

En el estudio V-303 de Douillard, en la rama con irinotecán y 5-FU/LV se demostró que la edad superior a 65 años no era un factor pronóstico adverso en relación a la toxicidad (salvo un leve aumento de neutropenia febril), la tasa de respuestas o supervivencia global (29).

En cuanto a la asociación de capecitabina y irinotecán, un estudio fase II comparó dos esquemas con dosis distintas según la edad, persiguiendo una mejor tolerancia al tratamiento (en menores de 65 años: capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h por 14 días + CPT11 250 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días; en mayores de 65 años: capecitabina 750 mg/m<sup>2</sup> cada 12 h por 14 días + CPT11 200 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días). No hubo diferencias en cuanto a eficacia, pero los pacientes ancianos presentaron muchos más casos de neutropenia y deshidratación que los menores de 65 años, sin observarse diferencias en cuanto a la toxicidad digestiva (30).

#### NUEVAS DIANAS TERAPEÚTICAS

El gran desarrollo de la biología molecular en los últimos años ha dado lugar a la aparición de nuevos fármacos dirigidos contra determinadas dianas de las células neoplásicas, cuya misión es modular, inhibir o interferir con el funcionamiento de moléculas implicadas en funciones celulares esenciales para el desarrollo de los tumores.

En el campo del cáncer colorrectal, los dos fármacos más ampliamente utilizados son el cetuximab y el bevacizumab.

#### CETUXIMAB

Es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra la fracción extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR o *Epidermal Growth Factor Receptor*). EL EGRF está sobreexpresado en aproximadamente el 85% de los cánceres colorrectales, relacionándose dicha expresión con un peor pronóstico y con la tendencia del tumor a metastatizar. Varios estudios han obtenido interesantes resultados con el tratamiento con dicho fármaco en términos de tasa de respuestas y de control de la enfermedad en pacientes con CCR metastático politratados, con buena tolerancia al mismo, siendo los efectos secundarios más frecuentes un rash acneiforme (principalmente en cara y región superior del tórax) y astenia. Ambos hechos (eficacia y seguridad) han hecho del cetuximab una excelente opción terapéutica en pacientes con mal estado general o en aquellos con escasa reserva funcional como son los ancianos.

Entre los estudios realizados con cetuximab podemos mencionar el de Saltz y cols., en el que se obtuvo un 17% de respuestas con la combinación de cetuximab e irinotecán en pacientes con CCR metastático con enfermedad refractaria al tratamiento con irinotecán, así como un 31% de enfermedad estable y un 48% de control de la enfermedad (31). El estudio BOND (*Bowel Oncology With Cetuximab Antibody*) también incluyó pacientes con CCR metastático politratados que no habían respondido al irinotecán, randomizándoles a recibir cetuximab en monoterapia o su combinación con irinotecán, obteniéndose mayor tasa de respuestas (22,9%) y de control de la enfermedad (55,5%) en el segundo brazo de tratamiento. Además se observó una mejoría en la supervivencia media, pero que no alcanzó la significación estadística. Por otra parte, la adición de cetuximab no aumentaba la toxicidad del tratamiento con irinotecán (32). Este estudio, junto con otros llevados a cabo en Estados Unidos condujeron a la aprobación del cetuximab, utilizado en combinación con irinotecán en pacientes con CCR metastático cuyos tumores expresaban EGFR. Asimismo, se aprobó su uso en monoterapia en pacientes con intolerancia a los tratamientos basados en irinotecán y expresión de EGFR.

Un estudio posterior, llevado a cabo por Lenz y cols. demostró que algunos pacientes con cáncer colorrectal cuyos tumores no expresaban EGFR presentaban una respuesta parcial tras el tratamiento con cetuximab, lo que hizo plantearse si la determinación de dicho receptor en las células tumorales era necesaria para seleccionar a los pacientes candidatos al tratamiento con cetuximab (33).

Existe un estudio específico para pacientes ancianos (mayores de 70 años) cuyo objetivo fue determinar la eficacia del tratamiento con cetuximab en monoterapia en primera línea de tratamiento. Fue un régimen bien tolerado, sin toxicidad grado 4, y toxicidad grado 3 en forma de astenia, dolor abdominal, acné, diarrea y vómitos en menos del 10% de los pacientes cada uno. Se obtuvo una tasa de respuestas del 15,4% (control de la enfermedad del 54%), con una mediana de supervivencia libre de progresión y global de 2,3 y 11,1 meses respectivamente. Un punto destacable de este trabajo fue la relación encontrada entre los pacientes con un incremento de copias del gen EGFR detectados mediante FISH y la mayor supervivencia libre de progresión respecto a los pacientes FISH negativos (174 días *versus* 77 días). No hubo relación entre la supervivencia y la determinación PTEN o kras (34).

Recientemente se han publicado en ASCO 2007 los resultados del estudio CRYSTAL, donde se comparaba el régimen FOLFIRI *versus* FOLFIRI + cetuximab para pacientes con enfermedad avanzada en primera línea, obteniéndose una mejor tasa de respuestas (46,9 vs. 38,7%) y supervivencia libre de progresión (8,9 vs. 8 meses) en la segunda rama, con una toxicidad aceptable (35).

#### BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A o *Vascular Endothelial Growth*

*Factor*), impidiendo su unión al receptor. En general, al igual que sucede con el cetuximab, es un fármaco bien tolerado. Entre sus efectos secundarios más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial (que se controla de manera óptima con los fármacos hipotensores de uso habitual), la proteinuria, eventos tromboembólicos, eventos hemorrágicos, generalmente en forma de epistaxis, cefalea, fiebre y rash cutáneo.

En uno de los primeros ensayos fase II que investigó la seguridad y eficacia del tratamiento con dos dosis distintas de bevacizumab (5 mg/kg y 10 mg/kg) en combinación con 5-FU/LV, se obtuvieron unas tasas de respuesta (40 y 24%), un intervalo libre de progresión (9 y 7,2 meses) y una supervivencia media (21,5 y 16,1 meses), mayores en el grupo de tratamiento con el anticuerpo, siendo a su vez superiores en el brazo de tratamiento con 5 mg/kg (36).

Varios estudios han demostrado la eficacia y seguridad del tratamiento con bevacizumab en primera línea de tratamiento del CCR metastático. Entre ellos, el estudio pivotal, en combinación con IFL (37), y el ensayo AVF2192g en pacientes no candidatos a recibir tratamientos con irinotecan, con 5-FU/LV en combinación con bevacizumab o placebo. En este último, la población a estudio era mayor de 65 años y con unos niveles de albúmina sérica inferiores a 3,5 g/dl. Aunque la supervivencia global fue similar en ambos grupos (16,6 vs. 12,9 meses, no estadísticamente significativa), la supervivencia libre de progresión fue superior en la rama experimental (9,2 vs. 5,5 meses), así como las tasas de HTA grado 3 (16 vs. 3%), aunque se controlaron adecuadamente con medicación oral sin interrupción del tratamiento antiangiogénico (38). En segunda línea, la com-

binación con oxaliplatino (con el régimen de tratamiento FOLFOX-4), obtiene una supervivencia media mayor sin aumento significativo de los efectos secundarios asociados con el tratamiento con oxaliplatino (39).

El estudio fase III NO16966, fue diseñado inicialmente para demostrar la no inferioridad de XELOX *versus* FOLFOX4 en primera línea de cáncer de colon metastático. En un segundo tiempo, se modificó el estudio añadiendo la comparación de quimioterapia asociada a bevacizumab o placebo. Los datos de eficacia no mostraron superioridad de FOLFOX4 respecto a XELOX, y la adición de bevacizumab a la quimioterapia (a ambos esquemas), aumentaba de manera significativa la supervivencia libre de progresión respecto al brazo placebo (40). Análisis de subgrupos por edades comparando actividad y toxicidad pueden proporcionar valiosa información sobre el uso de bevacizumab asociado a quimioterapia basada en oxaliplatino en los pacientes ancianos, en espera de estudios prospectivos en dicha población.

#### CORRESPONDENCIA:

Beatriz García Paredes  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Doctor Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: jsastre.hcsc@salud.madrid.org

#### BIBLIOGRAFÍA

- Daniele B, Simmons PD, Best LY, et al. Should chemotherapy be used as a treatment of advanced colorectal carcinoma in patients over 70 years of age? *Eur J Cancer* 1999; 12: 1640-9.
- Vinograd CH, Gerety MB, Chung M, et al. Screening for frailty: Criteria and predictors of outcome. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 778-84.
- García de Paredes M, Mel JR, Escudero P, et al. An ongoing phase II study of tomudex (raltitrexed) in elderly patients with advanced colorectal cancer: An assessment of tolerability and clinical benefit. *Proc. ASCO* 1999; 18: 285 a (1092).
- Sanoff HK, Bleiberg H, Goldberg RM. Managing older patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1891-7.
- Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: Results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45.
- Abad A, Aranda A, Navarro M, et al. Two consecutive studies using oral UFT-based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Rev Oncol* 2000; 2: 154-8.
- Liu G, Franssen E, Fitch M, et al. Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2412-8.
- Sastre J. Quimioterapia en el paciente anciano con cáncer. En *Clínicas Geriátricas: Oncología Geriátrica*. JM Ribera, P Gil, editores. Madrid: Editores Médicos S.A.; 2000. p. 183-96.
- Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobsen SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
- Au HJ, Mulder KE, Fields AL. Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003; 3 (3): 165-71.
- Kohne CH, Grothey A, Bokemeyer C, et al. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Ann Oncol* 2001; 12 (4): 435-42.
- Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: Safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 1735-43.
- Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4085-91.
- Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: Final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8671-8.
- Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med* 2002; 136: 349-57.

16. Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3992-8.
17. Fata F, Mirza A, Wood GC, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant chemotherapy in elderly patients with colon carcinoma. *Cancer* 2002; 94: 1931-8.
18. Neugut AI, Matasar M, Wang X, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for colon cancer and survival among the elderly. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2368-75.
19. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: Individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8664-70.
20. Muss HB, Biganzoli L, Sargent DJ, Aapro M. Adjuvant therapy in the elderly: Making the right decision. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1870-5.
21. Pasetto LM, Rossi L, Jirillo A, Monfardini S. Colorectal cancer adjuvant treatment in elderly patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55: 201-16.
22. Chiara S, Nobile MT, Vicenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: Results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 42: 336-40.
23. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 2004; 15: 1330-8.
24. Aggarwal S, Chu E. Advances in the chemotherapy of metastatic colorectal cancer. In: Lichtman SM editor. *Colorectal cancer in the elderly patient: Assessment and treatment*. New York: Oncology Publishing Group; 2005: p. 69-88.
25. Aparicio T, Desramé J, Lecomte T, et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer* 2003; 89: 1439-44.
26. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4085-91.
27. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. *Br J Cancer* 2004; 91: 1453-8.
28. Sastre J, Marcuello E, Masuti B, et al. CPT-11 + 48 h 5FU continuous infusion as first line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A Spanish Digestive Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3545-51.
29. Aggarwal S, Chu E. Advances in the chemotherapy of metastatic colorectal cancer. In: Lichtman SM, editor. *Colorectal cancer in the elderly patient: Assessment and treatment*. New York: Oncology Publishing Group; 2005: p. 69-88.
30. Patt YZ, Lin E, Leibmann J, et al. Capecitabine plus irinotecan (XELIRI) for first line treatment for metastatic colorectal cancer: A final safety findings from a phase II trial. *Proc Am Soc Oncol* 2004; 23 (abst 1130).
31. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan is active in CPT-11 refractory colorectal cancer that express epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20 (abst 7).
32. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. A randomized comparison of cetuximab in monotherapy and cetuximab combination with irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
33. Lenz H-J, Mayer R, Gold P, et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23 (abst 3510).
34. Gravalos C, Sastre J, Aranda E, et al. Analysis of potential predictive factors of clinical benefit in patients with metastatic colorectal cancer treated with single-agent cetuximab as first-line treatment. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (abst 4120).
35. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5FU/FA with or without cetuximab in the first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (abst 4000).
36. Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
37. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
38. Kabbinavar F, Schultz J, McCleod M, et al. Results of a randomized phase II controlled trial of bevacizumab in combination with 5-fluorouracil and leucovorin as first-line therapy in subjects with metastatic CRC. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 528-9; author reply 529-30.
39. National Cancer Institute Web Site. ECOG 3200: Bevacizumab combined with oxaliplatin-based chemotherapy prolongs survival for previously treated patients with advanced colorectal cancer. Available at: <http://ctep.cancer.gov/forms/PTRC.pdf>. Accessed: December; 2004.
40. Tyagi P, Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The NO16966 trial. *Clin Colorectal Cancer* 2006; 6 (4): 261-4.

# Cáncer digestivo no colorrectal en el paciente geriátrico

P. GARCÍA ALFONSO, A. MUÑOZ MARTÍN, P. KHOSRAVI SHAHI, V. MARTÍNEZ MARÍN

*Sección de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid*

## RESUMEN

Los cánceres gastrointestinales ocurren en más del 75% de los casos en personas mayores de 65 años. La incidencia se incrementa bruscamente en la séptima y octava década de la vida, convirtiéndose en uno de los problemas más graves y frecuentes de salud pública. Los síntomas de presentación son superponibles a los que padecen pacientes más jóvenes. El diagnóstico temprano en estas neoplasias es fundamental para conseguir su curación, sin embargo, en la población anciana es habitual el retraso diagnóstico y la presentación en estadios más avanzados. Aunque las estrategias terapéuticas se han desarrollado en pacientes más jóvenes los estudios disponibles indican que estos tratamientos pueden aplicarse a pacientes ancianos con la misma seguridad y eficacia. En la valoración del tratamiento hay que conocer la mortalidad esperada para estos grupos de edad, y evaluar su estado de salud y de fragilidad mediante valoraciones por escalas geriátricas. El desarrollo de la cirugía digestiva y la incorporación de diferentes esquemas de quimioterapia y de drogas biológicas antidiaria nos permite la aplicación de tratamientos eficaces y bien tolerados.

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

## INTRODUCCIÓN

Los tumores digestivos alcanzan un 20% de todas las neoplasias y originan el 22% de las muertes por cáncer en los países occidentales (1).

La incidencia se incrementa bruscamente en la séptima y octava década de la vida. En 2003 más del 65% de 252.400 personas diagnosticadas de cáncer digestivo eran mayores de 65 años (2,3). La mortalidad es mayor para los ancianos con un incremento estadísticamente significativo en relación a la edad (4). La supervivencia para las personas mayores de 80 años es un 25 a 33%

## ABSTRACT

More than 75% of gastrointestinal (GI) cancers occur in individuals older than 65 years of age. Incidence increases abruptly during the seventh and eighth decades of life, with GI cancer becoming a most serious and common public health concern. Presentation symptoms are superimposable to those seen in younger patients. Early diagnosis is vital to cure these neoplasms, but delayed diagnosis and presentation in advanced stages are common, however, in the elderly population. While therapeutic strategies have been developed for younger patients, available studies suggest that such therapies may also be used for elderly subjects with identical safety and effectiveness. Awareness of the expected mortality rate in this population must be included in treatment assessment, and patient health and frailty status should be assessed using geriatric scales. The development of GI surgery, and the adoption of various chemotherapy regimens and targeted biological drugs allows the use of effective, well-tolerated treatments.

**KEY WORDS:** Non-colorectal gastrointestinal. Treatment. Geriatric patient.

menor que en los de 70 años. Esto en parte es debido a que los ancianos tienen problemas médicos sobreañadidos que contribuyen a empeorar los resultados. El diagnóstico temprano en estas neoplasias es fundamental para conseguir su curación mediante la cirugía radical, sin embargo, en la población anciana es habitual el retraso diagnóstico y la presentación en estadios más avanzados.

Los datos de la literatura encuentran similar eficacia y tolerancia para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos clásicos como son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia así como los procedimientos paliativos

con láser, implantación de prótesis y otros. Recientemente se han incorporado al arsenal terapéutico el tratamiento biológico antidiaria, habitualmente poco tóxico y que supone un importante potencial terapéutico para esta población más delicada en la tolerancia de los problemas físicos, asistenciales y psicológicos que acompañan a otros tratamientos más agresivos.

A la hora de evaluar los resultados terapéuticos en el anciano hay que conocer la mortalidad esperada para estos grupos de edad, y evaluar su estado de salud y de fragilidad mediante valoraciones por escalas geriátricas. Es problemático la falta de representabilidad de los ancianos en los ensayos clínicos para establecer conclusiones objetivas, sin embargo los pocos ensayos realizados, y los estudios retrospectivos no han demostrado con claridad que la población anciana no deba recibir los tratamientos oncológicos estándares. La tendencia general es abandonar viejas actitudes médicas en las que la edad por sí sola justificaba una actitud terapéutica curativa o paliativa.

#### *CIRUGÍA EN TUMORES DIGESTIVOS*

La cirugía en el anciano ha experimentado un avance espectacular en la cirugía agresiva de las neoplasias digestivas. La mortalidad quirúrgica ha disminuido del 19% referido en las series de los años 80 al 5% o menos en la actualidad. La edad anciana en las series quirúrgicas publicada es muy amplia, de los 60 a los 90 años, por lo que supone una población tan heterogénea que no permite establecer criterios por sí misma (5). La utilización de varias escalas de riesgo como la de la sociedad americana de anestesia, índice multifactorial de Goldman, Apache II y otros, pueden ser de gran utilidad en la valoración quirúrgica. Desde un punto de vista global la cirugía está indicada en un elevado porcentaje de pacientes con cáncer digestivo. La mortalidad operatoria no es significativamente superior para los ancianos a excepción de alguna serie de resecciones hepáticas mayores. La tasa de complicaciones y la estancia media en el hospital no difiere de la de otros grupos de edad. Además se observa una disminución en la morbilidad operatoria en las últimas décadas. La supervivencia es menor para los ancianos, pero se corrige cuando se excluyen las muertes no tumorales. Es importante centralizar los procedimientos quirúrgicos agresivos en hospitales especializados, que pueden mejorar la calidad de vida y ofrecer mejor soporte para estos pacientes y sus familias (6).

#### *QUIMIOTERAPIA EN LOS TUMORES DIGESTIVOS*

La quimioterapia ha demostrado en la mayoría de los tumores digestivos su capacidad paliativa, sin embargo, es habitual que se considere inadecuada su utilización en ancianos por una percepción de falta de eficacia y elevada toxicidad. Las series publicadas fundamentalmente en cáncer de colon, no han demostrado diferencias en eficacia y toxicidad de la quimioterapia en

pacientes ancianos (7). A pesar de las diferencias entre el tratamiento sistémico de los diferentes tumores digestivos se puede concluir las siguientes recomendaciones:

—Se deben utilizar regímenes de quimioterapia sistémica de eficacia contrastada independientemente de la edad del paciente.

—Es recomendable utilizar quimioterapia con intención paliativa como en el cáncer de páncreas para paliar el dolor siempre que se acompañen de una toxicidad aceptable.

—Los ancianos no deben ser excluidos de tratamientos con regímenes estándares. Si hay diferentes alternativas es recomendable elegir los regímenes de menor toxicidad y administración más cómoda.

—No deben realizarse reducciones de dosis arbitrarias por edad, sino basadas en parámetros funcionales o en criterios de fragilidad.

—Los cuidados de soporte deben emplearse sin reservas en el anciano para aminorar la toxicidad de la quimioterapia.

En la actualidad sabemos que los ancianos tienen menos probabilidad que otros grupos de recibir quimioterapia independientemente del estadio de la enfermedad. La valoración de la toxicidad de la quimioterapia en varios estudios retrospectiva sobre todo en cáncer de colon no ha encontrado un incremento en la toxicidad a excepción de una mayor incidencia de toxicidad hematológica en los ancianos con datos de eficacia superponibles a los de los jóvenes (8,9).

#### *Quimioirradiación*

Estos esquemas han sufrido un importante desarrollo en el tratamiento complementario de muchos tumores digestivos como el esófago, estómago, páncreas y cáncer de canal anal. Los estudios fase II no demuestran un incremento de toxicidad en la población anciana.

#### *Nuevos agentes biológicos*

Suponen una opción terapéutica muy importante para los ancianos dado su adecuado perfil de toxicidad. Los antiangiogénicos como el bevacizumab deben utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada y con patología vascular por el riesgo de complicaciones tromboembólicas (10,11). Sin embargo, no se ha encontrado ningún incremento de toxicidad en los ancianos con la utilización de cetuximab en el cáncer colorrectal, en el estudio BOND I (12). En el estudio fase II realizado por el TTD se ha podido demostrar la eficacia y el adecuado perfil de toxicidad del cetuximab en monoterapia en primera línea de CCR en ancianos (13). En el resto de los tumores digestivos no hay indicación establecida de tratamiento biológico antidiaria, con la excepción del tarceva en el cáncer de páncreas. Es esperable que el mismo beneficio que han demostrado en el cáncer de colon se obtenga en el resto de los tumores digestivos. La aportación más importante del tratamiento biológico en los tumores digestivos es el sorafenif en

el hepatocarcinoma, tumor con escasa sensibilidad a la quimioterapia.

#### Otras técnicas

La colocación de prótesis para evitar la obstrucción, la utilización de láser y de otras técnicas paliativas han mejorado la calidad de vida de estos pacientes y permiten la administración de otros tratamientos con intención paliativa.

#### CÁNCER GÁSTRICO

El cáncer gástrico y esófago-gástrico supone un importante problema de salud pública a nivel mundial a pesar de la disminución de incidencia en los países occidentales. La incidencia global mundial se estima en 875.000 nuevos casos en el 2004. Ocupa la segunda causa de cáncer en el mundo, constituye el 9,9% de los nuevos diagnósticos de cáncer y es el responsable del 12,1% de todas las muertes por cáncer (14). La incidencia aumenta con la edad y la máxima incidencia aparece entre 65 a 74 años.

Existen importantes diferencias geográficas en la incidencia del cáncer gástrico, siendo las más elevadas para Japón, China, Corea, Chile, Costa Rica, Perú y Brasil, países en los que se producen la mitad de todos los casos de cáncer gástrico a nivel mundial. En EE.UU. se ha producido una marcada disminución en la incidencia en los últimos 50 años, siendo la 8ª causa de muerte por cáncer y esta misma tendencia se ha producido en Europa Occidental y Australia. En los países occidentales esta evolución coincide con una disminución de los tumores gástricos distales y del fundus y un aumento en la incidencia de los adenocarcinomas de la unión esófago-gástrica y del cardias gástrico desde mediados de la década de 1980 (15,16).

El riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico se ha asociado con la dieta pobre en vegetales y frutas y con exceso de nitratos. Se ha encontrado una asociación con sexo masculino, fumar cigarrillos, gastritis atrófica, anemia perniciosas con atrofia de la mucosa gástrica, factores genéticos, gastrectomía previa por enfermedad benigna y gastritis crónica asociada a infección por *Helicobacter pilory*. La disminución de la incidencia de los países occidentales se ha relacionado con la erradicación del *Helicobacter pilory* con el tratamiento antibiótico.

Los resultados de un estudio alemán sugieren que los cánceres difusos son más frecuentes en los pacientes jóvenes que en mayores de 70 años (17).

Una minoría de casos estimada en un 1-3% son el resultado de un síndrome de predisposición hereditaria y este porcentaje aumenta al 2-3% en los pacientes jóvenes de menos de 50 años en poblaciones de bajo riesgo como resultado de mutaciones genéticas de alto riesgo (18). El cáncer gástrico familiar puede aparecer aislado o como parte de un síndrome que afecta a múltiples localizaciones tumorales.

Los criterios para definir un cáncer gástrico familiar difieren según los subtipos histológicos aunque debe sospecharse en pacientes jóvenes menores de 50 años con al menos dos miembros de la familia afectados por la enfermedad.

No se ha identificado con claridad un defecto genético en las familias con cáncer gástrico familiar. Se ha implicado la mutación de la E-cadherina en un 30% de familias con cáncer gástrico tipo difuso o linitis plástica (19) y a este subgrupo se le denomina cáncer gástrico difuso hereditario (20).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL Y LOCALREGIONAL: CIRUGÍA

La cirugía radical es el único tratamiento curativo hasta la actualidad, pero sólo se puede ofrecer al 40% de pacientes. La supervivencia a 5 años con cirugía radical en las series occidentales es del 20%. La técnica habitual es la resección abierta con gastrectomía y linfadenectomía. Recientes variaciones incluyen la resección endoscópica para tumores muy pequeños y o ulcerados (T1) y la resección laparoscópica del estómago para lesiones gástricas precoces muy seleccionadas. Tres estudios prospectivos aleatorizados no han demostrado ventaja en la supervivencia con la gastrectomía total *versus* la subtotal (21-23). No existe un consenso internacional sobre la mejor técnica de disección ganglionar. En Occidente está aceptada la disección del primer escalón ganglionar o D1 (resección de los ganglios perigástricos) mientras que en el Japón se recomienda disecciones más extensas como la D2 (también se diseccionan la arteria celíaca, gástrica izquierda, esplénica y arterias hepáticas) o la D3 (incluye la disección de los ganglios paraaórticos) (24). Los estudios randomizados occidentales no han demostrado mejor supervivencia para la resección D2. La supervivencia a 5 años en el estudio inglés para la linfadenectomía D1 respecto a la D2 fue de 35 y 33% respectivamente y en el estudio holandés las cifras fueron similares del 45 y 47% respectivamente. Ambos estudios encontraron una mayor morbilidad relacionada fundamentalmente con la pancreatectomía distal y con la esplenectomía (25,26). En este escenario aunque el estándar en la actualidad es la linfadenectomía D1 la técnica D2 cada día está más extendida en Occidente principalmente por que aporta una estadificación patológica más precisa, mejor control regional, beneficio en la supervivencia global del subgrupo de pacientes con afectación N2 no identificables de otra forma y por ser considerada una técnica segura en manos de cirujanos expertos sobre todo si se evitan la pancreatectomía y la esplenectomía.

La indicación sobre la técnica quirúrgica es aún más difícil en el paciente anciano que posee un mayor riesgo quirúrgico. En general, los estudios retrospectivos con cirugía encuentran en ancianos una eficacia y morbilidad similares (27,28) si bien otras series encuentran una mayor morbilidad (29). Los resultados de una serie japonesa desaconsejan la realización de disección ganglionar extensa en pacientes mayores de 70

años por asociarse con mayor morbilidad sin un claro beneficio en la supervivencia (30). Otro estudio japonés de 50 pacientes ancianos 80 años tratados con gastrectomía indica que en este grupo de edad la cirugía obtiene una tasa menor de resecciones curativas y una supervivencia a 5 años inferior que los pacientes menores de 60 años (31).

Un reciente estudio alemán retrospectivo ha investigado la importancia del tratamiento individual adoptado al riesgo del paciente anciano en 363 pacientes analizados en tres grupos de edad (< de 60 años, 60-75 y > 75 años). Se encontró una disminución en la tasa de gastrectomía total (74, 54, 46%;  $p < 0,05$ ) y de linfadenectomía D2 (78, 53, 31%;  $p < 0,05$ ) en los ancianos. La tasa de mortalidad a 30 días en los tres grupos de edad fue 0, 1, y 8% respectivamente ( $p < 0,05$ ). No hubo diferencias en la supervivencia relacionada al cáncer a 5 años (61, 53, 61%;  $p = 0,199$ ). Esta serie confirma la eficacia de la cirugía en pacientes ancianos y como la selección quirúrgica adaptada al riesgo del paciente puede ser eficaz en ancianos con elevada comorbilidad (27).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCAL Y LOCORREGIONAL: TRATAMIENTO ADYUVANTE Y NEOADYUVANTE

La necesidad de tratamiento adyuvante es manifiesta, ya que la supervivencia a 5 años es del 40% en el cáncer gástrico clásico y del 10% en el de cardias y la unión gastroesofágica, siendo la tasa de recaídas locales del 40%.

Se han publicado varios meta-análisis desde 1990 que examinan el impacto de la quimioterapia adyuvante y los dos más recientes muestran una ventaja significativa en la supervivencia con la quimioterapia postoperatoria, pero de tan pequeña magnitud que hace cuestionable un claro beneficio clínico (32-36). Además, ningún estudio randomizado prospectivo individual ha demostrado una evidencia convincente a favor de la quimioterapia adyuvante sola (37), si bien los estudios japoneses son discordantes ya que encuentran beneficio en la supervivencia con la quimioterapia adyuvante basada en UFT y recientemente con S1 (38,39).

La quimioterapia intraperitoneal es otra estrategia adyuvante que ha sido eficaz en el cáncer de ovario. Los estudios realizados en cáncer gástrico con quimioterapia intraperitoneal no han permitido establecer una clara ventaja en la supervivencia, por el tamaño muestral inadecuado (40,41).

El patrón de recaídas en el cáncer gástrico estimula la utilización de radioterapia, ya que el fracaso locorregional (lecho de gastrectomía, anastomosis o ganglios regionales) aparece en el 87% de los casos, siendo el único lugar de recaída en el 53% (42) de los casos. En lo que respecta a la radioterapia tampoco se ha conseguido demostrar un beneficio en la supervivencia.

La quimiorradiación adyuvante postoperatoria es el estándar terapéutico en EE.UU. y está aceptado en Europa sobre todo para pacientes de alto riesgo y con cirugía insuficiente sin una linfadenectomía D1. Está fundamentada en el estudio americano Intergrupo 0116,

en el que se obtuvo una reducción significativa de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) con el esquema 5-FU/LV Clínica Mayo y radioterapia vs. control (43). Macdonald y cols. aleatorizaron 556 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE), con estadios reseca- dos IB a IV M0, a cirugía sola o cirugía y quimiorradioterapia (QT-RT) adyuvante. La mediana de SG fue 27 meses en el grupo de cirugía vs. 36 meses en el grupo de cirugía más quimiorradioterapia, con un HR de muerte de 1,35 (IC95% 1,09-1,66;  $p = 0,005$ ) y de recaída 1,52 (IC95% 1,23-1,86;  $p < 0,001$ ). Con un seguimiento mediano de 7,4 años, se mantiene la ventaja significativa con la QT-RT vs. cirugía sola en la SLE [30 meses vs. 19 meses, (HR 1,52 IC95% 1,25-1,85;  $p < 0,001$ )] y en la SG [35 meses vs. 26 meses (HR 1,31 IC95% 1,08-1,61;  $p = 0,006$ )] (44). En este estudio la mediana de edad fue de 60 años y no hay datos que indiquen una peor tolerancia al tratamiento para los ancianos, si bien hay que tener en cuenta que este esquema posee una elevada toxicidad y que un 35% de los pacientes no completan el esquema de quimiorradiación. A pesar de las limitaciones de tolerancia de este esquema no hay datos objetivos para no administrar quimiorradiación adyuvante a los ancianos con cáncer gástrico reseca- do radicalmente de alto riesgo.

La quimiorradiación neoadyuvante sería el abordaje terapéutico más adecuado en el cáncer gástrico con la intención de infraestadificar el tumor y obtener respuestas completas patológicas. El estudio MAGIC (*British MRC Adjuvant Gastric Cancer Infusional Chemotherapy*) publicado por Cunningham y cols. es el único estudio fase III que ha demostrado una ventaja significativa en SLE y SG de la entidad de la del Intergrupo. La quimioterapia neoadyuvante consiguió una infraestadificación tanto en la T (54 vs. 36%) como en la N (80 vs. 71%). Con una mediana de seguimiento de 4 años la quimioterapia neoadyuvante obtiene un beneficio en supervivencia global (HR de muerte, 0,75; IC95% 0,60-0,93;  $P0 0,009$ ). La tasa de supervivencia a 5 años fue del 36% en el brazo de la quimioterapia vs. 23% en el de sólo cirugía. También se obtiene un beneficio en supervivencia libre de progresión para la quimioterapia preoperatoria. El HR de progresión fue 0,66 (IC95% 0,53 a 0,81;  $p < 0,001$ ). No se produjo incremento de la morbilidad ni de la mortalidad operatoria con la quimioterapia neoadyuvante, que fue del 46 y del 6% respectivamente en ambos brazos (45). En este estudio sólo el 20% de los pacientes tenían 70 años o más y en el estudio multivariable este subgrupo se benefició igualmente del tratamiento neoadyuvante que el resto de los pacientes. Hay que destacar que sólo el 42% de los pacientes completaron la quimioterapia adyuvante si bien la toxicidad del esquema ECF es menor que la del 5-FU/LV más radioterapia del estudio del Intergrupo. No es posible comparar la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante del estudio MAGIC con la de la quimiorradiación postoperatoria del estudio del Intergrupo ya que metodológicamente son distintos. Ambos abordajes terapéuticos son aceptables para los ancianos y la elección dependerá de la experiencia de cada centro.

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA Y METASTÁSICA

La quimioterapia sistémica es el procedimiento paliativo estándar, si bien durante mucho tiempo se ha considerado que el beneficio obtenido era marginal. Varios estudios randomizados han comparado la quimioterapia *versus* el mejor tratamiento de soporte, y han demostrado para la quimioterapia un beneficio en supervivencia y en calidad de vida. La supervivencia es de 7,5 a 12 meses con quimioterapia y de 3 a 4 meses sin ella (46,47).

Los estudios de monoterapia con 5-FU, CDDP, etopósido y adriamicina demuestran tasas de respuestas menores del 20%, parciales y de corta duración.

Los esquemas de quimioterapia en combinación han demostrado mayores tasas de respuestas que la monoterapia. Sin embargo, se han evaluado numerosos regímenes de quimioterapia sin establecer con claridad un régimen estándar.

El esquema FAM, considerado estándar durante la década de los 80, fue superado por el FAMTX (5-FU, adriamicina y methotrexate a altas dosis) en un estudio randomizado fase III en el que obtuvo una tasa de respuestas superior (41 vs. 9%) con una mediana de supervivencia de 42 vs. 29 semanas respectivamente (48). Con la introducción del CDDP se desarrollan otros esquemas como son el 5-FU/CDDP (49) que llegó a ser estándar en EE.UU. El esquema ECF (epirru-bicina, cisplatino, 5-FU) ha sido considerado el nuevo estándar fundamentalmente en Reino Unido y en Australia. El estudio fase III publicado por Webb y cols. (50) ha comparado el ECF con el FAMTX encontrando una ventaja para el ECF tanto en respuestas objetivas (45 vs. 21%;  $p = 0,0003$ ) como en mediana de supervivencia global (8,7 vs. 6,1 meses;  $p = 0,0005$ ). Con estos esquemas la mediana de supervivencia es generalmente inferior a 12 meses. Sin embargo, la introducción de nuevos agentes y combinaciones presentan una tendencia a mejorar estos resultados.

*Quimioterapia basada en docetaxel*

El estudio randomizado fase III, TAX 325 (51) ha evaluado la combinación DCF (docetaxel, cisplatino, 5-FU) contra CF (cisplatino, 5-FU) en 457 pacientes. DCF fue superior en tasa de respuestas (37 vs. 25%;  $p = 0,01$ ), tiempo hasta la progresión (5,6 vs. 3,7 meses;  $p = 0,0004$ ) y supervivencia global (10,2 vs. 8,5 meses;  $p = 0,0004$ ) con una supervivencia a 2 años del 18 vs. 9% ( $p = 0,02$ ). La toxicidad grado  $\frac{3}{4}$  ocurrió en el 81% de pacientes con DCF y en el 75% del grupo con CF. La toxicidad más frecuente fue la diarrea y la mucositis. La mortalidad a 60 días fue similar en ambos brazos (7% para DCF y 9% para CF). La combinación DCF es el esquema conocido más eficaz, sin embargo, su toxicidad obliga a seleccionar los pacientes con buen estado general y sin patología concomitante para su aplicación (Tabla I).

TABLA I

	ESTUDIO V-325 (TCF VS. CISPLATINO/5-FU IC)		
	TCF	CF	P
RR	36,7%	25,4%	0,0106
TTP (mediana meses)	5,6	3,7	0,0004
SG (mediana meses)	9,2	8,6	0,0201
1 año	40%	31%	
2 años	18%	9%	
Cualquier toxicidad G3-4	81%	75%	
Neutropenia	82%	57%	
Neutropenia febril	30%	13,5%	
	(12% con GCSF)	(1,3% con GCSF)	
Mucositis	21%	27%	
Diarrea	20%	8%	
Muertes tóxicas	3,6%	5,4%	

*Quimioterapia basada en irinotecán*

En un reciente estudio fase III comparando IF vs. CF realizado en 337 pacientes en primera línea de tratamiento, se observó una tendencia a prolongar la supervivencia libre de progresión sin alcanzar la significación estadística (5 vs. 4,2 meses; HR 1,23;  $p = 0,088$ ). No hubo diferencias significativas en supervivencia global. El perfil de toxicidad beneficiaba al esquema con irinotecán, a excepción de la diarrea grado  $\frac{3}{4}$ . Los resultados indican que esta combinación puede ser una alternativa adecuada para pacientes con contraindicación al cisplatino (52).

*Quimioterapia basada en oxaliplatino*

El reciente estudio fase III, realizado por el UK National Cancer Research Institute, REAL-2 está analizando la sustitución de cisplatino por oxaliplatino y la del 5-FU por capecitabina en un diseño  $2 \times 2$  (53). Se han incluido 1.002 pacientes comparando el clásico ECF con el EOF, ECX y EOX. Capecitabina ha demostrado no ser inferior al 5-FU (HR 0,86 IC95% 0,8; 0,99) y oxaliplatino tampoco fue inferior a cisplatino (HR 0,92 IC95% 0,8; 1,1) para el objetivo primario que fue la supervivencia a un año en una comparación factorial  $2 \times 2$ . En los pacientes tratados con EOX la mediana de supervivencia y la supervivencia a un año (46% y 11,2 meses) fue significativamente superior a las obtenidas por ECF calculado por intención de tratamiento (37,7% y 9,9 meses) ( $p = 0,02$ ). La tasa de respuestas fueron 40,7, 46,4, 42,4 y 48% para ECF, ECX, EOF y EOX respectivamente. Oxaliplatino y capecitabina son ahora nuevas opciones de tratamiento que resultan especialmente atractivas para los pacientes ancianos (Tabla II).

TABLA II

RESULTADOS DE EFICACIA DEL ESTUDIO FASE III REAL-2

Esquema	N	Respuestas objetivas %	SLP (meses)	SG (meses)
ECP	249	40,7	6,2	9,9
ECX	241	46,4		
		p = 0,2	6,7	
EOF	235	42,4		
		p = 0,7	6,5	
EOX	239	47,9		
		p = 0,1	7	11,2
				p = 0,02

ECF: epirrubicina, cisplatino y 5-Fluorouracilo (5-FU); ECX: epirrubicina, cisplatino y 5-FU; EOF: epirrubicina, oxaliplatinato y 5-FU; EOX: epirrubicina, oxaliplatinato y capecitabina.

Un reciente estudio publicado por Nardi y cols. (54) ha evaluado el esquema FOLFOX en 33 pacientes ancianos (mediana de edad de 74 años) con cáncer gástrico avanzado. Se obtuvo una tasa de respuestas del 32% (IC95%, 16 a 48%) y 61% de control de la enfermedad. Con una mediana de seguimiento de 20 meses la mediana de tiempo hasta la progresión fue de 6,4 meses. La tolerancia fue buena a pesar de que la mayoría de los pacientes tenían un bajo *performance status*.

#### Fluoropirimidinas orales

Un estudio fase III ha comparado CDDP/5-FU vs. CDDP/capecitabina en 316 pacientes con adenocarcinoma gástrico encontrando un beneficio significativo en tasas de respuestas y supervivencia libre de progresión para la combinación con capecitabina (55). Más reciente es la utilización de S-1 (tegafur con 5 cloro-2,4, dihidropirimidina) y oxanato potásico (proporción molar 1:0.4:1) que actúa inhibiendo el catabolismo de la dihidropirimidindeshidrogenasa. Los estudios japoneses obtienen tasas de respuesta superiores al 40% y en combinación con cisplatino alcanza tasas de respuesta del 76% (56). Un estudio multicéntrico fase III ha evaluado la combinación cisplatino con 5-FU versus cisplatino con S-1 en pacientes con cáncer gástrico avanzado en primera línea.

Un reciente meta-análisis realizado por la Cochrane (57) sugiere que los esquemas de combinación son superiores en supervivencia a la monoterapia (HR 0,85; IC95% 0,76-0,96). Los resultados indican que los regímenes de tres drogas son más eficaces que los de dos. Sin embargo, el perfil de toxicidad es peor, lo que justifica una cierta selección de pacientes en su aplicación.

Se ha realizado un estudio conjunto de tres ensayos clínicos que evalúan la eficacia y la tolerabilidad de la

quimioterapia en pacientes ancianos con cáncer esófago-gástrico (58). Se establecieron dos cohortes de edad en pacientes menores y mayores o de 70 años. Se incluyeron 1.090 pacientes de tres estudios randomizados controlados evaluando combinaciones basadas en 5-FU. Los pacientes recibieron regímenes con cisplatino (ECF, MCF), con PVI 5-FU (5-fluorouracilo en infusión continua ± mitomycin C (MMC) o FAMTX. De los 1.080 pacientes, 257 (23,8%) tenían 70 años o más. No hubo diferencias en la toxicidad grado 3/4 entre las dos cohortes. No se encontraron diferencias significativas en tasa de respuestas objetivas y sintomáticas, y en supervivencia libre de enfermedad y global entre ambas cohortes. En el análisis multivariable los factores pronósticos independientes para supervivencia fueron *performance status* y enfermedad localmente avanzada pero no la edad. Este estudio agrupado confirma el beneficio para la quimioterapia paliativa en pacientes ancianos seleccionados.

La indicación de quimioterapia paliativa en el anciano es evidente, sin embargo, no queda claro cuál es el esquema estándar. Los tripletes sobre todo con docetaxel deben restringirse a pacientes con buen *performance status* y sin datos de fragilidad. Los pacientes con comorbilidades pueden beneficiarse de otros esquemas de menor toxicidad, como el FOLFOX-4.

#### CÁNCER DE ESÓFAGO

El cáncer de esófago escamoso y adenocarcinoma es la sexta causa de muerte por cáncer en el mundo (59). El tipo histológico más frecuente es el epidermoide de tercio medio o superior, aunque recientemente se ha incrementado en Occidente el adenocarcinoma de tercio inferior, sobre todo entre varones caucásicos. Este incremento en incidencia se asocia con reflujo, esófago de Barrett y con obesidad. Los patrones epidemiológicos no parecen diferentes en los ancianos. En la serie de Johanson y cols. (60) la incidencia de adenocarcinoma asociado a esófago de Barrett fue mayor en ancianos que en otros grupos de edad (28 vs. 40%; p < 0,046).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA: CIRUGÍA Y QUIMIOTERAPIA

Un reciente estudio del *Surveillance, Epidemiology, and End Results Tumor Program*, ha analizado 3.538 pacientes mayores de 65 años con cáncer de esófago locorregional entre 1991 a 1999 de 11 regiones (61). Se analiza la supervivencia por el tratamiento recibido (cirugía, radioterapia y quimioterapia) en función de la edad y de otras variables. El estudio encuentra peor supervivencia para los pacientes ancianos (HR = 2 para 85+ vs. 65 a 69 años), en parte debido a que reciben un tratamiento menos intensivo (HR disminuye a 1,5 cuando se ajusta por tratamiento). La asistencia de los ancianos en centros especializados y la utilización de tratamientos más intensivos podrían mejorar los resultados de los pacientes de mayor edad.

No existe un procedimiento quirúrgico estándar. Algunos autores prefieren la esofagectomía transhiatal con anastomosis del estómago al esófago cervical; otros abogan por la escisión transtorácica del esófago con anastomosis del estómago al esófago torácico superior o al esófago cervical. La esofagectomía transhiatal se relaciona con una menor morbilidad que la esofagectomía transtorácica con linfadenectomía extendida en bloque y parece obtener una supervivencia similar.

La edad no contraindica la realización de resección esofágica. Aunque los ancianos tienen mayor tasa de complicaciones cardíacas y pulmonares, las series quirúrgicas, en general, encuentran una morbilidad y mortalidad similar para el paciente anciano (56,62,63). Un reciente estudio retrospectivo ha analizado los resultados de la cirugía en relación con la edad (64). Se compararon los resultados de la esofagectomía entre 1992 y 2005 en pacientes con cáncer de esófago y de la unión esofagogástrica de pacientes menores de 70 años respecto a los más jóvenes. El análisis incluyó a 580 pacientes menores de 70 años y 159 mayores de 70 años. La morbilidad y la mortalidad operatoria fueron similares en ambos grupos a pesar de las diferencias en los factores de riesgo perioperatorios. La supervivencia a 5 años, independientemente de la edad, fue del 34% para todos los pacientes y del 37% para los pacientes con resección radical. Estos datos confirman que la edad avanzada no debe considerarse contraindicación para la resección esofágica.

La quimioterapia preoperatoria no ha demostrado claramente su eficacia. Sólo un estudio fase III, el *United Kingdom (UK) Medical Research Council (MRC) OEO2 Study*, ha demostrado beneficio. Se aleatorizó a 802 pacientes con cáncer de esófago resecable a recibir dos ciclos de quimioterapia con 5-FU y cisplatino seguido de cirugía frente a cirugía sola. Después de una mediana de seguimiento de 37 meses, la supervivencia mediana mejoró de forma significativa en el grupo tratado con quimioterapia (16,8 meses frente a 13,3 meses), al igual que la supervivencia global a los dos años (43 y 34%, respectivamente) (65).

Sin embargo otros estudios fase III como el del Intergrupo no ha demostrado beneficio y en un meta-análisis de 11 ensayos clínicos aleatorizados (cirugía sola frente a quimioterapia neoadyuvante) que incluyó 1.976 pacientes no se observó beneficio en la supervivencia a 1, 2 y 3 años para el grupo de enfermos que recibieron quimioterapia, no modificándose la tasa de recurrencia a distancia ni la recidiva locorregional (66).

Diversos ensayos de fase III han comparado la quimiorradioterapia preoperatoria concurrente frente a la cirugía sola. Sólo el ensayo de Walsh y cols., que incluyó pacientes con adenocarcinoma de esófago, ha mostrado un modesto beneficio en la supervivencia (16 frente a 11 meses) de los pacientes tratados con quimiorradioterapia (5-FU y cisplatino asociado a radioterapia con una dosis total de 40 Gy) seguido de cirugía cuando fue comparada con la resección quirúrgica sola (67). El resto de los ensayos clínicos aleatorizados publicados no han logrado demostrar un beneficio para la quimiorradioterapia preoperatoria. Sin embargo, se han publi-

cado dos meta-análisis de ensayos de fase III que demuestran un aumento de la supervivencia a los tres años en aquellos pacientes tratados con quimiorradioterapia concurrente preoperatoria (basada en 5-FU más cisplatino) frente a la cirugía sola (68,69). Los pacientes que obtienen una respuesta completa que son los que consiguen largas supervivencias (70). Los estudios más recientes indican la posibilidad de prescindir de la cirugía después de una quimioirradiación con intención radical, ya que la supervivencia es superponible a la de la cirugía y se evita la morbimortalidad quirúrgica. La quimioirradiación parece igualmente efectiva en pacientes mayores de 70 que en los más jóvenes, aunque puede producirse un incremento en la mielosupresión. Sin embargo, no se ha encontrado asociación entre edad y toxicidad en pacientes con buen *performance status*. Una serie del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* ha tratado 24 pacientes ancianos (mediana de edad de 77 años) con radioterapia 5.040 cGy y MMC con 5-FU en infusión continua durante 6 semanas. El 38% requirió hospitalización por toxicidad. 16 pacientes consiguieron la remisión clínica y 10 siguen sin evidencia de enfermedad con una mediana de seguimiento de 1,2 años. Estos datos sugieren que la quimioirradiación es factible y una alternativa a la esofagectomía en ancianos (71).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA Y METASTÁSICA

La quimioterapia ha demostrado paliación en el cáncer de esófago avanzado, aunque no hay un claro esquema estándar. Los regímenes de quimioterapia con cisplatino han demostrado tener los mejores resultados. La tasa de respuesta observada oscila entre el 25 y 33%, aunque son respuestas de corta duración, siendo la mediana de supervivencia de 9 meses en los diferentes regímenes estudiados (14).

Los esquemas con taxanos, en combinación con cisplatino han demostrado elevadas tasas de respuestas (40-60%) en estudios fase II. Las combinaciones de irinotecan con cisplatino, 5-FU o con taxanos también encuentran elevadas tasas de respuesta en los estudios fase II. La eficacia de la capecitabina y del oxaliplatino es confirmada en el estudio REAL-2 en el que también se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (72).

Es esperable que al igual que en el cáncer colorrectal se confirme la actividad de los agentes biológicos dirigidos a dianas, como el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento endotelial, las metaloproteinasas y los inhibidores de la tirosinquinasa (73-75).

#### CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial (quinta causa de muerte por cáncer y la segunda de los tumores digestivos). La mayor incidencia ocurre en la década de los 70. A pesar de los avances en el conocimiento de las bases moleculares del cáncer, todavía continúa siendo un pro-

blema de salud sin resolver, con unas tasas de supervivencia a los 5 años inferiores al 5%, siendo de tan sólo el 20% entre los pacientes resecables al diagnóstico. Muchos pacientes con cáncer de páncreas tienen mutaciones en el oncogen k-ras y varios genes supresores inactivados. En los ancianos es más frecuente que en los jóvenes que no se establezca un diagnóstico histológico y de extensión adecuado, lo que empeora el pronóstico y de hecho las cifras de supervivencia son inferiores (76).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA: CIRUGÍA Y QUIMIORRADIOTERAPIA

La cirugía radical (pancreatoduodenectomía de Whipple) se acompaña de una tasa de mortalidad entre un 5 al 10%. La elevada mortalidad de esta técnica y los pobres resultados obtenidos ponen en duda si los pacientes ancianos deben recibir una técnica quirúrgica tan agresiva. Los datos de la literatura indican que los ancianos pueden recibir una pancreaticoduodenectomía sin exceso de mortalidad y con buenos resultados, incluso en mayores de 80 años. Una serie con 70 pacientes ancianos con un rango de 70 a 84 años fueron tratados con pancreaticoduodenectomía y pancreatogastrostomía por cáncer de páncreas. No encontraron diferencias en los mayores de 75 años respecto a los menores en mortalidad, morbilidad, ni en estancia hospitalaria (77).

Sin embargo, en algunas series se observa una mayor morbimortalidad para ancianos mayores de 70 años justificado en parte por la presencia de comorbilidades (78).

La colocación de stent en el tracto biliar ha demostrado una mejoría de los síntomas de obstrucción biliar, ascitis y calidad de vida.

Recientemente se ha demostrado que el abordaje precoz, con la administración de un tratamiento adyuvante, puede conseguir un incremento en la supervivencia. Los pacientes con cáncer de páncreas resecado pueden beneficiarse de la quimiorradiación y no hay evidencia de que los pacientes ancianos no puedan obtener el mismo beneficio que los jóvenes (79,80).

#### TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA Y METASTÁSICA

Durante los últimos años, el tratamiento estándar para enfermedad avanzada ha sido la gemcitabina como resultado de un estudio fase III en el se incluyeron 126 pacientes con una mediana de edad de 62 años y con pacientes que alcanzaban los 79 años, indicando la buena tolerancia de este tratamiento para pacientes ancianos. La investigación ha girado mayoritariamente en torno a la búsqueda de combinaciones basadas en este fármaco. Recientemente, se ha demostrado incrementar las tasas de supervivencia de una manera estadísticamente significativa con combinaciones de gemcitabina con capecitabina o tarceva. El *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) realizó un estudio fase III randomizado en 569 pacientes comparando el esquema de gemcitabina con el mismo esquema más erlotinib (inhibidor del EGFR tirosinquinasa). La adición del erlotinib obtuvo una ventaja significativa en la supervivencia (HR: 0,81; IC95%: 0,67-0,97; p = 0,025) y un incremento absoluto del 7% de los pacientes que sobreviven al año (81). El estudio NCIC PA-3 prueba el beneficio de los inhibidores del receptor EGFR incrementando la eficacia de la gemcitabina con una toxicidad tolerable y con estos resultados la FDA en EE.UU. ha aprobado el uso en combinación con gemcitabina.

La asociación con capecitabina en el estudio de Cunningham y cols. ha demostrado un beneficio en la supervivencia (HR: 0,80; IC95%: 0,65-0,98; p = 0,026) sin incremento de la toxicidad grado  $\frac{3}{4}$  (82). No hay datos de que los ancianos presenten mayor toxicidad con estas combinaciones.

Otros estudios fase III han evaluado la combinación de gemcitabina con otros agentes antidiaria con resultados negativos. Ni la asociación de la gemcitabina con bevacizumab (CALGB 80303) (83) ni con cetuximab (SWOG S0205) (84) ha conseguido incrementar la supervivencia global ni libre de progresión (Tabla III). Un reciente meta-análisis publicado por Heineman y cols., que analiza combinaciones de gemcitabina con capecitabina, fluoropirimidinas y platino, encuentra un modesto,

TABLA III  
ENSAYOS DE GEMCITABINA CON AGENTES DIRIGIDOS A DIANAS TERAPÉUTICAS

Estudio	Tratamiento	N	RO (%)	SLP	SGlobal
Bramhall	GEM	119	16	3,2	5,5
	GEM + marimasat	120	11	3,1	5,5
Van Cutsem	GEM	347	8	6,1	24
	GEM + tipifarnib	341	6	6,4	27
Shapiro	GEM	184	13	NR	6,7
	GEM + G17DT	199	11	NR	5,9
Moore	GEM	284	8	3,6	5,9
	GEM + erlotinb	285	9	3,8	6,4
Kindler	GEM	300	10	4,7	6,1
	GEM + bevacizumab	302	11	4,9	5,8
Xlong	GEM	380	14	3	5,9
	GEM + cetuximab	383	44	3,5	6,4

pero significativo incremento en la supervivencia respecto al gemcitabina en monoterapia pero limitado a pacientes con *performance status* 0 y 1 (85).

#### CÁNCER DE VESÍCULA

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

La cirugía es el único tratamiento curativo y en los ancianos los estudios retrospectivos no demuestran mayor mortalidad ni exceso de morbilidad. En el estudio de Onoyama y cols. los ancianos mayores de 75 años, que recibieron cirugía radical tuvieron una supervivencia significativamente superior que a los que sólo se les practicó una colecistectomía (61 vs. 14%;  $p = 0,0098$ ) (86).

La quimioterapia paliativa basada en gemcitabina, 5-FU y capecitabina se puede emplear en la enfermedad avanzada con buena tolerancia.

#### HEPATOCARCINOMA

Es el tumor primario hepático más frecuente. Es la quinta causa de cáncer globalmente y la tercera causa de muerte por cáncer después del cáncer de pulmón y de estómago. En el 2002 se han diagnosticado más de 564.000 casos globalmente y se observa un incremento de la incidencia a nivel mundial. Es más frecuente en hombres que en mujeres (con un ratio de 8,1 a 4,1). Las características clínicas son similares para el hepatocarcinoma del anciano, aunque en algún estudio se han encontrado ligeras diferencias. En la serie de Tsukioka y cols. de 91 pacientes muy ancianos (80 años o más) se observó que el ratio hombre/mujer fue menor (0,9:1), así como la presencia de positividad para el HBsAg. Estos pacientes frecuentemente no reciben tratamiento quirúrgico, aunque no hay diferencias en la supervivencia global respecto a los pacientes más jóvenes (87). Un estudio retrospectivo del programa italiano del Cáncer de Hígado (CLIP) sobre una base de datos de 650 pacientes encuentra para los pacientes ancianos de más de 70 años ( $n = 158$ ) similares características clínicas a las de los no ancianos ( $n = 492$ ). Los ancianos reciben con menor frecuencia tratamiento local (56 vs. 38%,  $p < 0,0001$ ). Tienen peor pronóstico (*hazard ratio* de muerte de 1,49; IC95% 1,20-1,86) si bien este peor pronóstico puede explicarse como una consecuencia de que reciben menos tratamiento (88). Sin embargo, en un estudio similar realizado en China, se observó que el hepatocarcinoma en ancianos tiene características diferenciales como son una menor asociación a HBV, menor agresividad y progresión. La hepatectomía es bien tolerada y obtiene un buen pronóstico (89).

El tratamiento incluye resección quirúrgica, quimioembolización hepática, trasplante hepático y ablación local. La cirugía y la quimioembolización en la población geriátrica es tolerable en algunas series pero en otras presentan importante morbimortalidad. Los tratamientos

locales con crioterapia, etanol y radiofrecuencia se utilizan para erradicar pequeños tumores y pueden ser técnicas especialmente adecuadas para los anciano.

No existe un esquema de quimioterapia eficaz para casos avanzados. Recientemente el sorasenif (inhibidor multiquinasa) ha demostrado una actividad importante preclínica y en estudio fase II. Un reciente estudio fase III ha comparado sorasenif *versus* placebo en 602 pacientes con hepatocarcinoma no subsidiario de tratamiento loco-regional (Fig. 1). El sorasenif obtuvo un beneficio significativo en supervivencia global y tiempo hasta la progresión. Los pacientes con bajo PS también se beneficiaron del sorasenif (90) (Tabla IV).

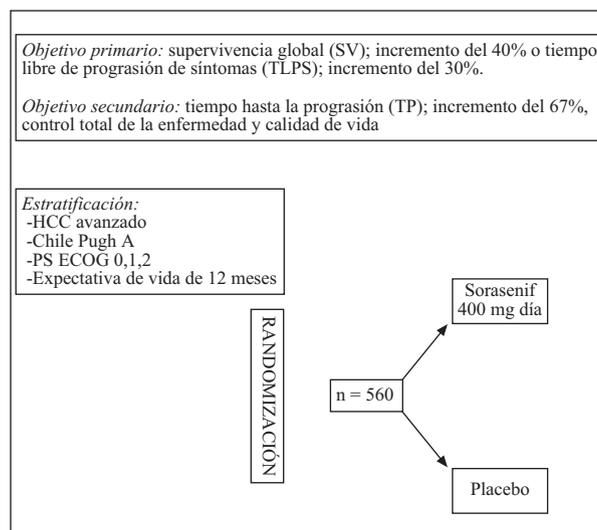


Fig. 1. Estudio fase III sorasenif en hepatocarcinoma: diseño.

TABLA IV  
SORASENIF EN HEPATOCARCINOMA: RESULTADOS ESTUDIO FASE III

	Placebo	SORASENIF HR	
R. Parciales	0,7%	2,3%	
No cambios	67%	71%	
T. Progresión			
Mediana	2,8	5,5	0,58 (0,44-0,74)
(4 meses)	42%	62%	$p < 0,001$
Supervivencia			
Mediana	7,9 meses	10,7 meses	0,69 (0,55-0,88;
SV a 1 año	32%	47%	$p < 0,01$ )

**CORRESPONDENCIA:**  
 Pilar García Alfonso  
 Servicio de Oncología Médica  
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón  
 C/ Doctor Esquerdo, 46  
 28007 Madrid  
 e-mail: pgarciaa.hugm@salud.madrid.org

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ahlgren JD. Gastrointestinal Cancer in the elderly. *Gastroenterology* 1999; 15; 3: 627-40.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer Statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53: 5-26.
3. Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999, National Cancer Institute. Bethesda, MD, Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1973\\_1999/esoph.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/esoph.pdf), 2002. Accessed July 10, 2003.
4. Vercelli M, Capocaccia R, Quaglia A, et al. Relative survival in elderly European cancer patients: Evidence for health care inequalities. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35: 161-79.
5. Olshansky SL, Carnes BA, Cassel CK et al. The aging of the human species. *Sci Am* 1993; 268: 46-52.
6. Audisio RA, Veronesi P, Ferrario, et al. Elective surgery for gastrointestinal tumours in the elderly. *Annals of Oncol* 1997; 8: 317-26.
7. Popescu R, Norman A, Ross P, et al, Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2412-8.
8. Sargent D, Goldberg R, Jacobson J, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1091-7.
9. Pasetto LM, Monfardini S, et al. The role of capecitabine in the treatment of colorectal cancer in the elderly. *Anticancer Res* 2006; 26 (3B): 2381-6.
10. Kabbinnavar FF, Huewitz HI, Fehrenbacher L, et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil leucovorin with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-5.
11. Hurwith H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
12. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
13. Sastre J, Massuti B, Tabernero JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing capecitabine and oxaliplatin and 5-FU in continuous infusion as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer. *ASCO 2005 (Abstr 3524)*.
14. Parkin D, Pisani P, Ferley J, et al. Global cancer statics. *Ca Cancer J Clin* 1999; 49: 33-64.
15. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 2004; 31: 450-64.
16. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF, et al. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998; 83 (10): 249-2053.
17. Piso P, Bektas H, Werner U, et al. Comparison between treatment results for gastric cancer in younger and elderly patients. *Zentralbl Chir* 2002; 127: 270-4.
18. Bacani JT, Soares M, Zwingerman R, et al. CDH1/E-cadherin germline mutation in early-onset gastric cancer. *J Med Genet* 2006; 43: 867-72.
19. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998; 392: 402-5.
20. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer. Overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
21. Gouzi JL, Huguier M, Fagniez PL, et al. Total versus subtotal gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric antrum. A French prospective controlled study. *Ann Surg* 1989; 209: 162-6.
22. Bozzetti F, Marubini E, Bonfanti G, et al. Subtotal versus total gastrectomy for gastric cancer: Five-year survival rates in a multicenter randomized Italian trial- Italian Gastrointestinal Tumor Study Group. *Ann Surg* 1999; 230: 170-8.
23. Robertson CS, Chung SC, Woods SD, et al. A prospective randomized trial comparing R1 subtotal gastrectomy with R3 total gastrectomy for antral cancer. *Ann Surg* 1994; 220: 176-82.
24. Gastric cancer surgery: Morbidity and mortality results from a prospective randomized controlled trial comparing D2 and extended para-aortic lymphadenectomy Japan Clinical Oncology Group Study 9501. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2767-73.
25. Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, et al. Extended lymph node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 1999; 340: 908-14.
26. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: Preliminary results of the MRC randomised controlled surgical trial. The surgical Cooperative Group. *Lancet* 1996; 247: 995-9.
27. Gretschel S, Estevez-Schwarz L, Hunerbein M, et al. Gastric cancer surgery in elderly patients. *World J Surg* 2006; 30 (8): 1468-74.
28. Schwarz R, Karpeh M, Brennan M. Factors predicting hospitalization after operative treatment for gastric carcinoma in patients older than 70 years. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 9-15.
29. Wu C, Lo S, Shen K, et al. Surgical mortality, survival, and quality of life after resection for gastric cancer in the elderly. *World J Surg* 2000; 24: 465-72.
30. Eguchi T, Takahashi Y, Ikarashi M, et al. Is extended lymph node dissection necessary for gastric cancer in elderly patients? *Eur J of Surg* 2000; 166 (12); 949-53.
31. Hanazaki K, Wakabayashi M, Sodeyama H, et al. Surgery for gastric cancer in patients older than 80 years of age. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 268-75.
32. Hermans J, Bonenkamp J, Bonn MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials: *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1441-7.
33. Earle CC, Mauron JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. *Eur J Cancer* 1999; 35 (7): 1059-64.
34. Mari E, Floran I, Tinazzi, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: A meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD. *Ann Oncol* 2000; 11 (7): 837-43.
35. Janunger KG, Hafstrom L, Nygren P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 309-26.
36. Panzini I, Gianni L, Fattori PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: A meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analysis. *Tumori* 2002; 88: 21-7.
37. Fuchs CS. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Educational Book. Am Soc Clin Oncol* 2006; 222-5.
38. Kinoshita T, Nakajima T, Ohashi Y, et al. Adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur (UFT) for serosa negative advanced gastric cancer: Results of a randomized trial by national surgical adjuvant study of gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; (24) abstrac 4021.
39. Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, et al. Randomized phase III trial comparin S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients after curative D2 gastrectomy (ACTS-GC study) *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007; 89: (abstr 8).
40. Yu W, Whang I, Chung HY, et al. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: Results of a prospective randomized trial. *World J Surg* 2001; 25: 985-90.
41. Takahashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, et al. Prophylaxis and treatment of peritoneal carcinomatosis: Intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C bound to activated carbon particles. *World J Surg* 1995; 19: 565-9.
42. Gunderson LL. Gastric cancer: Patterns of relapse after surgical resection. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 150-61.
43. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30.
44. Macdonald JS. Role of post-operative chemoradiation in resected gastric cancer. *J Surg Oncol* 2005; 90: 166-70.
45. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative Chemotherapy versus surgery alone for respectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.

46. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997; 8 (2): 163-8.
47. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 1995; 71 (3): 587-91.
48. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 827-31.
49. Kim NK, Park YS, Heo DS, et al. A phase III randomized study of 5FU and cisplatin versus 5FU, doxorubicin, and mitomycin C versus 5FU alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993; 71: 3813-8.
50. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 261-7.
51. Cutsen EV, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of Docetaxel and cisplatin plus Fluorouracil compared with cisplatin and Fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: A report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4991-7.
52. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III trial of irinotecan (CPT-11) + 5-FU/folinic acid (FA) versus CDDP + 5-FU in 1<sup>st</sup> line advanced gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005 (23): (abstr 4003).
53. Cunningham D, Rao S, Starling N, et al. Randomized multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophago-gastric cancer: Real 2 trial. *Proc Am Soc Oncol* 2006; 182; (abstr 4017).
54. Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007; 19 (1): 85-90.
55. Kang Y, Kang W, Shin D, et al. Randomized phase III trial of capecitabine/cisplatin vs. continuous infusion of 5FU/ cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: Efficacy and safety results. *Proc Am Soc Oncol* 2006; 183; (abstr 4018).
56. Sakata Y, Ohtsu A, Horikoshi N, et al. Late phase II study of novel oral fluoropyrimidine anticancer drug S-1 in advanced gastric cancer patients. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1715-20.
57. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy un advanced gastric cancer: A systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-09.
58. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006; 42 (7): 827-34.
59. Pisani P, Parkin D, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990 (erratum appears in *Int J Cancer* 1999; 83: 870-3). *Int J Cancer* 1999; 83: 18-29.
60. Johansson J, Walther B. Clinical outcome and longterm survival rates after esophagectomy are not determined by age over 70 years. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 55-62.
61. Steyerberg EW, Neville B, Weeks JC, Earle CC, et al. Referral patterns, treatment choices, and outcomes in locoregional esophageal cancer: A population-based analysis of elderly patients. *J Clin Oncol* 2007; 25 (17): 2389-96.
62. Kinugasa S, Tachibana M, Yoshimura H, et al. Esophageal resection in elderly esophageal carcinoma patients: Improvement in postoperative complications. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 414-8.
63. Sabel M, Smith J, Nava H, et al. Esophageal resection for carcinoma in patients older than 70 years. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 210-4.
64. Ruol A, Portale G, Zaninotto G, et al. Results of esophagectomy for esophageal cancer in elderly patients: Age has little influence on outcome and survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133 (5): 1186-92.
65. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-33.
66. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183: 274-9.
67. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335: 462-7.
68. Urschel JD, Vasan H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185: 538-43.
69. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53: 925-30.
70. Berger AC, Farma J, Scott WJ, et al. Complete response to neoadjuvant chemoradiotherapy in esophageal carcinoma is associated with significantly improved survival. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4330-7.
71. Anderson S, Hummer A, Minsky B, et al. Chemoradiation in geriatric patients with esophageal cancer is feasible and well tolerated. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: A (Abstr 1485).
72. Khamly K, Jefford M, Michael M, et al. Recent developments in the systemic therapy of advanced gastroesophageal malignancies. *Expert Opin Investig. Drugs* (20006); 15 (2): 131-53.
73. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201-6.
74. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, et al. Phase II study of cetuximab plus FOLFIRI as 1<sup>st</sup> line treatment in patients with unresectable/metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study): Preliminary results *Proc Am Soc Oncol* 2006; 183; (Abstr 4031).
75. Lordick F, Lorenzen S, Hagemisch-Becker S, et al. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line advanced gastric cancer. First results from a multicenter phase II study of the AID upper GI study group. *Annals of Oncol* 2006 17; (9) 227; (Abstr 1076).
76. Hanada K, Hino F, Amano H, Fukuda T, Kuroda Y. Current treatment strategies for pancreatic cancer in the elderly. *Drugs Aging* 2006; 23 (5): 403-10.
77. Brozzetti S, Mazzoni G, Miccini M, et al. Surgical treatment of pancreatic head carcinoma in elderly patients. *Arch Surg* 2006; 141 (2): 137-42.
78. Scurtu R, Bachellier P, Oussoultzoglou E, et al. Outcome after pancreaticoduodenectomy for cancer in elderly patients. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (6): 813-22.
79. Gastrointestinal Tumor Study Group: Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. *Arch Surg* 1985; 120: 899-903.
80. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59: 2006-10.
81. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer. A phase III trial of the NCIC Clinical Trials Group. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 1.
82. Cunningham D, Chau I, Stocken D, et al. Phase III randomized comparison of gemcitabine versus gemcitabine plus capecitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *European Journal of Cancer* 2005; 3: 4.
83. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of gemcitabine (G) plus bevacizumab (B) versus gemcitabine plus placebo (P) in patients (pts) with advanced pancreatic cancer (PC): A preliminary analysis of Cancer and Leukemia Group B (CALGB). *Proc Am Soc Oncol* 2007; 18S; (Abstr 4508).

84. Phipip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, et al. Phase III study of gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S005 study. *Proc Am Soc Oncol* 2007; 18S; (Abstr LBA4509).
85. Heinemann A, Hinke S, Böck R, Labianca C, et al. Gemcitabine-based combinations (gem+x) vs. gemcitabine (gem) alone in the treatment of advanced pancreatic cancer: A meta-analysis of sixteen randomized trials. [4515] *Proc Am Soc Oncol* 2007; 18S; (Abstr 4515).
86. Onoyama H, Ajiki T, Takada M, et al. Does radical resection improve the survival in patients with carcinoma of the gallbladder who are 75 years and older? *World J Surg* 2002; 26: 1315-8.
87. Tsukioka G, Kakizaki S, Sohara N, et al. Hepatocellular carcinoma in extremely elderly patients: An analysis of clinical characteristics, prognosis and patient survival. *World J Gastroenterol* 2006; 12 (1): 48-53.
88. Pignata S, Gallo C, Daniele B, et al. Characteristics at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma (HCC) in the elderly. A study of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59 (3): 243-9.
89. Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Clinicopathological features, post-surgical survival and prognostic indicators of elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (7): 767-72.
90. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *Proc Am Soc Oncol* 2007; 18S; (Abstr 1).

**PRÓXIMO NÚMERO**

# **METÁSTASIS HEPÁTICAS**

---

**VOL. 22, NÚM. 1, 2008**

**Epidemiología y diagnóstico de las metástasis hepáticas**

J. M. Artigas

**Enfoque terapéutico global de las metástasis hepáticas por tumores sólidos**

M. A. Gómez España

**Cirugía de metástasis hepáticas de origen colorrectal**

J. Figueras

**Cirugía de metástasis hepáticas de primario no digestivo**

L. I. Díez Valladares

**Papel de la termocoagulación de metástasis hepáticas mediante radiofrecuencia guiado por imagen**

E. Santos Martín

**Quimioterapia neoadyuvante en metástasis hepáticas por cáncer colorrectal**

A. Abad Esteve

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Nexavar 200 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de sorafenib (como tosilato). Excipientes: Para la lista completa de excipientes, ver sección 5.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA:** Comprimido recubierto con película. Comprimidos rojos, redondos, biconvexos, recubiertos con película y marcados con la cruz de Bayer en una cara y "200" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas:** Nexavar está indicado en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado en los que ha fracasado la terapia previa con inter ferón-alfa o interleukina-2 o que se consideran inapropiados para dicha terapia. **4.2 Posología y forma de administración:** El tratamiento con Nexavar debe ser supervisado por un médico experimentado en el uso de terapias anticáncer. La dosis recomendada de Nexavar en adultos es de 400 mg (dos comprimidos de 200 mg), tomados dos veces al día (equivalente a una dosis diaria total de 800 mg). Se recomienda administrar sorafenib sin comida o con una comida moderada o baja en grasas. Si el paciente tiene intención de tomar una comida rica en grasas, deben administrarse los comprimidos de sorafenib al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Los comprimidos deben tomarse con un vaso de agua. El tratamiento debe continuarse mientras se observe un beneficio clínico o hasta que se produzca toxicidad inaceptable. **Ajustes de la posología:** El seguimiento de la sospecha de reacciones adversas puede hacer necesaria la interrupción transitoria o reducción de la dosis del tratamiento con Nexavar. Cuando sea necesario disminuir la dosis, ésta debe reducirse a dos comprimidos de 200 mg una vez al día (ver sección 4.4). **Pacientes pediátricos:** No se han estudiado la seguridad y eficacia en niños ni adolescentes (<18 años). No se recomienda el uso de Nexavar en niños y adolescentes debido a la falta de datos de seguridad y eficacia (ver sección 5.3). **Pacientes ancianos:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en personas de edad avanzada (pacientes mayores de 65 años de edad). **Alteraciones renales:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con una alteración renal leve a moderada (aclaramiento de la creatinina > 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes con una alteración renal grave (aclaramiento de la creatinina < 30 ml/min) o en pacientes que requieran diálisis (ver sección 5.2). **Alteraciones hepáticas:** No es necesario efectuar un ajuste de dosis en pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh A y B (leve a moderado). No se dispone de datos en pacientes con una alteración hepática Child Pugh C (grave) (ver sección 4.4 y 5.2). **4.3 Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. Toxicidades dermatológicas:** Las reacciones farmacológicas adversas más comunes de Nexavar son la reacción cutánea mano-pie (eritrodismetesis palmo-plantar) y el exantema. Dichos síntomas suelen ser de Grado 1 y 2 según CCT (Common Toxicity Criteria - Criterios Comunes de Toxicidad) y, en general, aparecen durante las primeras seis semanas del tratamiento con Nexavar. El control de la toxicidad dermatológica puede incluir tratamiento tópico para el alivio sintomático, interrupción temporal del tratamiento y/o modificación de la dosis de Nexavar o, en casos graves o persistentes, la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Hipertensión:** En los pacientes tratados con Nexavar, se ha observado un incremento de la incidencia de hipertensión arterial. Habitualmente la hipertensión fue leve a moderada, se produjo al principio del tratamiento y fue controlable con un tratamiento antihipertensivo estándar. La presión arterial debe controlarse regularmente y tratarse, en caso necesario, según las prácticas médicas habituales. En caso de hipertensión grave o persistente, o crisis hipertensivas a pesar de un tratamiento antihipertensivo adecuado, debe considerarse la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Hemorragia:** Puede producirse un incremento del riesgo de hemorragias después de la administración de Nexavar. Si un acontecimiento hemorrágico precisa de intervención médica, es recomendable considerar la interrupción permanente de Nexavar (ver sección 4.8). **Isquemia cardíaca y/o infarto:** En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, la incidencia de acontecimientos de isquemia cardíaca / infarto durante el tratamiento en el grupo con Nexavar (2,9%) fue superior a la registrada en el grupo con placebo (0,4%). Los pacientes con arteriopatía coronaria inestable o infarto de miocardio reciente fueron excluidos de este estudio. Debe considerarse una interrupción temporal o permanente de Nexavar en pacientes que desarrollan isquemia cardíaca y/o infarto (ver sección 4.8). **Alteraciones hepáticas:** No se dispone de datos de pacientes con alteraciones hepáticas Child Pugh C (grave). Como sorafenib se elimina principalmente a través de la vía hepática, la exposición puede incrementar en pacientes con alteraciones hepáticas graves (ver sección 4.2 y 5.2). **Coadministración de warfarina:** En algunos pacientes que recibieron warfarina durante el tratamiento con Nexavar, se han descrito acontecimientos hemorrágicos poco frecuentes o aumentos del Índice Internacional Normalizado (INR - International Normalised Ratio). En los pacientes que toman warfarina o fenprocumona concomitantemente deben controlarse regularmente los cambios del tiempo de protrombina, la INR o los episodios hemorrágicos (ver secciones 4.5 y 4.8). **Complicaciones de la cicatrización de heridas:** No se han realizado estudios formales sobre el efecto de sorafenib en la curación de heridas. Como medida de precaución, en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores, se recomienda una interrupción transitoria del tratamiento con Nexavar. Se dispone de una escasa experiencia clínica en cuanto al intervalo de tiempo que ha de transcurrir antes de reiniciar el tratamiento después de una intervención quirúrgica mayor. Por ello, la decisión de reiniciar el tratamiento con Nexavar después de una intervención quirúrgica mayor debe basarse en la evaluación clínica de la cicatrización adecuada de la herida. **Ancianos:** La experiencia con el uso de Nexavar en pacientes ancianos es limitada. Han sido reportados casos de fallo renal. Debe considerarse la monitorización de la función renal. **Pacientes de alto riesgo,** según el grupo de pronóstico del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), no fueron incluidos en el estudio clínico fase III y el beneficio-riesgo en estos pacientes no ha sido evaluado. **Interacciones fármaco-fármaco:** Se recomienda precaución al administrar Nexavar conjuntamente con compuestos que se metabolizan / eliminan predominantemente a través de la vía UGT1A1 (p.ej. irinotecán) o UGT1A9 (ver sección 4.5). No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib cuando se administra concomitantemente con antiácidos (ver sección 4.5). Las sustancias inductoras de la actividad enzimática serán administradas concomitantemente con sorafenib solamente tras una evaluación minuciosa del beneficio-riesgo, ya que las concentraciones plasmáticas de sorafenib pueden disminuir (ver sección 4.5). Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.5). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Fármacos antiácidos:** La solubilidad del sorafenib disminuye a pH elevado. El efecto sobre la biodisponibilidad de sorafenib de los fármacos antiácidos tales como los antiácidos, antagonistas H2 o los inhibidores de la bomba de protones, no ha sido estudiado. No se pueden excluir descensos en las concentraciones plasmáticas de sorafenib y, si es posible, el tratamiento crónico con antiácidos debe evitarse durante el tratamiento con sorafenib. **Inductores de enzimas metabólicas:** La administración de rifampicina durante 5 días, antes de administrar una dosis única de sorafenib, dio lugar a una reducción promedio del 37% en el AUC de sorafenib. Otros inductores de la actividad CYP3A4 y/o glucuronización (por ejemplo, Hypericum perforatum también conocido como Hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y dexametasona) pueden también incrementar el metabolismo de sorafenib y, por tanto, reducir las concentraciones de sorafenib. **Inhibidores de CYP3A4:** Ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, administrado una vez al día durante 7 días a voluntarios varones sanos no alteró el AUC media de una única dosis de 30 mg de sorafenib. Estos datos sugieren que es improbable que se produzcan interacciones farmacocinéticas clínicas de sorafenib con inhibidores de CYP3A4. **Sustratos de CYP2C9:** Sorafenib inhibió CYP2C9 *in vitro*. No es posible descartar que sorafenib pueda aumentar las concentraciones de sustratos de CYP2C9, administrados de forma concomitante. El tratamiento concomitante de Nexavar y warfarina, un sustrato de CYP2C9, no dio lugar a cambios en el TP-INR medio, en comparación con el placebo. Sin embargo, es necesario controlar regularmente el INR de pacientes que toman warfarina o fenprocumona (ver sección 4.4). **Sustratos de CYP2B6 y CYP2C8:** Sorafenib inhibió CYP2B6 y CYP2C8 *in vitro*, pero no se ha evaluado la relevancia clínica de esta inhibición. No puede descartarse que sorafenib incremente las concentraciones de sustratos de CYP2B6 (p.ej. bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, metadona) y CYP2C8 (p.ej. paclitaxel, amodiaquina, repaglinida) administrados de forma concomitante. **Sustratos de UGT1A1 y UGT1A9:** *In vitro*, sorafenib inhibió la glucuronización vía UGT1A1 y UGT1A9. La relevancia clínica de este hallazgo es desconocido (ver abajo y sección 4.4). **Sustratos de isoenzimas selectivas CYP:** La administración concomitante de sorafenib y midazolam, dextrometorfano u omeprazol, que son sustratos de los citocromos CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C19, respectivamente, no alteró la exposición a estos agentes. Esto indica que sorafenib no es un inhibidor ni un inductor de estos isoenzimas del citocromo P450. Por ello, es improbable que se den interacciones farmacocinéticas clínicas entre sorafenib y los sustratos de estos enzimas. **Estudios *in vitro* de la inducción del enzima CYP:** Las actividades de CYP1A2 y CYP3A4 no se vieron alteradas después del tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con sorafenib, indicando que es improbable que sorafenib sea un inductor de CYP1A2 y CYP3A4. **Sustratos P-gp:** *In vitro*, sorafenib ha demostrado inhibir el transporte de la p-glicoproteína (P-gp). Un incremento de las concentraciones plasmáticas de los sustratos P-gp como la digoxina no puede descartarse en un tratamiento concomitante con sorafenib. **Combinación con otros agentes anti-neoplásicos:** En estudios clínicos, se ha administrado Nexavar conjuntamente con una serie de agentes anti-neoplásicos con sus pautas de dosis habituales, incluyendo gemcitabina, oxaliplatino, doxorubicina e irinotecán. Sorafenib careció de efectos en la farmacocinética de gemcitabina u oxaliplatino. El tratamiento concomitante con Nexavar dio lugar a un incremento del 21% en el AUC de doxorubicina. Cuando se administró con irinotecán, cuyo metabolismo activo SN-38 se sigue metabolizando por la vía UGT1A1, se produjo un incremento del 67-120% del AUC de SN-38 y un incremento del 26-42% del AUC de irinotecán. No se conoce la importancia clínica de estos hallazgos (ver sección 4.4). Al administrar docetaxel (75 ó 100 mg/m<sup>2</sup> administrado una vez cada 21 días), conjuntamente con sorafenib (200 mg dos veces al día o 400 mg dos veces al día, administrado desde el día 2 al 19 en un ciclo de 21 días con una interrupción de 3 días próximos a la administración de docetaxel) hubo un aumento del 36-80% del AUC de docetaxel y un aumento del 16-32% del C<sub>max</sub> de docetaxel. Se recomienda precaución al administrar sorafenib conjuntamente con docetaxel (ver sección 4.4). **4.6 Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos sobre el uso de sorafenib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva, inclusive malformaciones (ver sección 5.3). En ratas, se demostró que sorafenib y sus metabolitos atraviesan la placenta y es previsible que sorafenib provoque efectos nocivos en el feto. Nexavar no debe utilizarse durante el embarazo, a no ser que se demuestre claramente que es necesario después de una cuidadosa evaluación de las necesidades de la madre y los riesgos para el feto. Mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. Los resultados de estudios animales indican que sorafenib puede alterar la fertilidad masculina y femenina (ver sección 5.3). No se sabe si sorafenib se excreta en la leche humana. En animales se elimina sorafenib y/o sus metabolitos a través de la leche. Como sorafenib puede tener efectos nocivos en el crecimiento y desarrollo del niño (ver sección 5.3), las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con sorafenib. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad de conducir o de utilizar maquinaria. No hay indicios de que Nexavar tenga influencia en la capacidad de conducir o manipular maquinaria. **4.8 Reacciones adversas:** La evaluación de seguridad de Nexavar se basa en 1286 pacientes con cáncer que recibieron Nexavar en estudios clínicos en monoterapia. Las reacciones adversas más habituales fueron diarreas, exantema, alopecia y reacción cutánea mano-pie.

**Tabla 1: Reacciones adversas reportadas en al menos el 5% de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento - estudio 1213 (ver estudio 1 en sección 5.1).**

Clasificación de órganos del sistema	Término preferido	Nexavar N=451			Placebo N=451		
		Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	anorexia	9%	<1%	0%	5%	<1%	0%
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	6%	0%	0%	3%	0%	0%
Trastornos vasculares	hipertensión rubor	12% 6%	2% 0%	<1% 0%	1% 2%	<1% 0%	0% 0%
Trastornos gastrointestinales	diarrea náuseas vómitos estreñimiento	38% 16% 10% 6%	2% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 3%	9% 12% 6% 3%	<1% <1% <1% 0%	0% 0% 0% 0%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema alopecia Síndrome mano-pie prurito eritema piel seca exfoliación cutánea	28% 25% 19% 17% 15% 11%	<1% <1% 4% <1% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0%	9% 3% 3% 4% 4% 2%	<1% 0% 0% 0% 0% 0%	0% 0% 0% 0% 0% 0%
Trastornos musculoesqueléticos y del dolor	artralgia dolor en extremidades	6% 6%	<1% <1%	0% 0%	3% 2%	0% 0%	0% 0%
Trastornos generales y en el lugar de la administración	fatiga astenia	15% 9%	2% <1%	0% 0%	11% 4%	<1% <1%	0% 0%

En la tabla 2, se enumeran las reacciones adversas referidas en múltiples ensayos clínicos y según la clasificación de órganos del sistema (en MedDRA) y la frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, < 1/10), poco frecuente (> 1/1.000, < 1/100). En cada grupo de frecuencia, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de la gravedad.

**Tabla 2: Todas las reacciones adversas farmacológicas referidas en pacientes en múltiples ensayos clínicos**

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes > 1/10	Frecuentes > 1/100, < 1/10	Poco frecuentes > 1/1.000, < 1/100
Infecciones e infestaciones			foliulitis, infección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	linfopenia	leucopenia, neutropenia anemia, trombocitopenia	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones cutáneas y urticaria)
Trastornos endocrinos			hipotiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipofosfatemia	anorexia	hiponatremia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos		depresión	
Trastornos del sistema nervioso		neuropatía sensorial, periférica	Leucoencefalopatía posterior reversible*
Trastornos de oído y del laberinto		acúfenos	
Trastornos cardíacos			isquemia e infarto de miocardio*, insuficiencia cardíaca congestiva*
Trastornos vasculares	hemorragia (incl. hemorragia gastrointestinal*, vías respiratorias* y cerebral*), hipertensión		crisis hipertensivas*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		ronquera	rinorrea
Trastornos gastrointestinales	diarrea, náuseas, vómitos	estreñimiento, estomatitis (incluyendo boca seca y glosodinia), dispepsia, disfagia	enfermedad de reflujo, gastroesofágico, pancreatitis, gastritis, perforaciones gastrointestinales*
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la bilirrubina e ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	exantema, alopecia, síndrome palmo-plantar*, eritema, prurito	piel seca, dermatitis exfoliativa, acné, descamación de la piel	eczema, eritema multiforme menor
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		artralgia, mialgia	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama			disfunción eréctil ginecomastia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	fatiga, dolor (incluyendo dolores bucales, abdominales, óseos, dolor tumoral y cefalea)	astenia, fiebre, enfermedad tipo gripe	
Exploraciones complementarias	Aumento amilasa, aumento lipasa	Pérdida de peso, aumento transitorio de transaminasas	Aumento transitorio de la fosfatasa alcalina en sangre, anomalías en INR, anomalías en el nivel de protrombina

\*Las reacciones adversas pueden hacer peligrar la vida o tener un resultado fatal. \*\*síndrome de eritrodismetesis palmo-plantar en MedDRA. **Alteraciones en las pruebas de laboratorio:** Con mucha frecuencia, se han descrito aumentos de los niveles de lipasa y amilasa. En el estudio 1, se produjeron aumentos de lipasa, CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 7% de los pacientes del grupo placebo. Se refirieron aumentos de la amilasa CTCAE de grado 3 ó 4 en el 1% de los pacientes del grupo con Nexavar, en comparación con el 3% de los pacientes en el grupo placebo. En 2 de los 451 pacientes tratados con Nexavar, se describió una pancreatitis clínica (CTCAE de grado 4), así como en 1 de los 451 pacientes (CTCAE de grado 2) en el grupo placebo del estudio 1. La hipofosfatemia fue un hallazgo de laboratorio muy frecuente, que se pudo observar en el 45% de los pacientes tratados con Nexavar, en comparación con el 12% de los pacientes con placebo. En el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 3% de los pacientes del grupo placebo se produjo una hipofosfatemia CTCAE de grado 3 (1 - 2mg/dl). No se dieron casos de hipofosfatemia CTCAE de grado 4 (< 1mg/dl) en ninguno de los pacientes ni con Nexavar ni con placebo. Se desconoce la etiología de la hipofosfatemia asociada al Nexavar. Se refirieron los siguientes hallazgos con CTCAE de grado 3 ó 4: a) linfopenia en el 13% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 7% de los pacientes con placebo, b) neutropenia en el 5% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 2% de los pacientes con placebo, c) anemia en el 2% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 4% de los pacientes con placebo, d) trombocitopenia en el 1% de los pacientes tratados con Nexavar y en el 0% de los pacientes con placebo. **4.9 Sobredosis:** No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis con Nexavar. La dosis máxima de sorafenib estudiada clínicamente es de 800 mg, dos veces al día. Las reacciones adversas observadas a esta dosis fueron principalmente diarrea y acontecimientos dermatológicos. En el caso de sospecha de sobredosis, debe interrumpirse la administración de Nexavar e instaurarse un tratamiento de soporte, si es necesario. **5. DATOS FARMACÉUTICOS. 5.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido:** croscarmelosa de sodio, celulosa microcristalina, hipromelosa, laurilsulfato de sodio, estearato de magnesio. **Recubrimiento:** hipromelosa, Macrogol (3350), dióxido de titano (E171), óxido de hierro rojo (E172). **5.2 Incompatibilidades:** No procede. **5.3 Período de validez:** 30 meses. **5.4 Precauciones especiales de conservación:** No conservar por encima de 25° C. **5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna precaución especial. **6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen, Alemania. **7. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Envase con 112 comprimidos de 200 mg de sorafenib tosilato por comprimido (EU/1/06/342/001), PVP: 3.594,90 €; PVP IVA: 3.738,70 €. Para mayor información de prescripción, consulte la Ficha Técnica completa. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN POR EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Con visita de inspección. **11. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2007. <sup>1</sup>Apartado que figura en la Ficha Técnica completa.





Tabla 2: Reacciones adversas notificadas en el estudio sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada de CCRM

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Trombocitopenia	57 (15%)	23 (6%)	2 (<1%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	51 (14%)	24 (6%)	1 (<1%)	
	Frecuente	Leucopenia	31 (8%)	8 (2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Anemia	25 (7%)	5 (1%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	96 (26%)	4 (1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	29 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Deshidratación	19 (5%)	4 (1%)	1 (<1%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	158 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	41 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Parestesia	19 (5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	89 (24%)	31 (8%)	0 (0.0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Epistaxis	44 (12%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disnea	21 (6%)	4 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	19 (5%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	199 (53%)	18 (5%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	166 (44%)	12 (3%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	96 (26%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	94 (25%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	90 (24%)	13 (3%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal*	45 (12%)	4 (1%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Sequedad de boca	40 (11%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Dolor bucal	35 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Glosodinia	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Flatulencia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	28 (7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción**	85 (23%)	1 (<1%)	1 (<1%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	76 (20%)	19 (5%)	0 (0.0%)
Muy frecuente		Sequedad de piel	60 (16%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Decoloración de la piel	58 (15%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Cambio de la coloración del pelo	54 (14%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Alopecia	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Eritema	26 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	25 (7%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Prurito	21 (6%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dolor en las extremidades	42 (11%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del del tejido conjuntivo	Frecuente	Artralgia	33 (9%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Mialgia	20 (5%)	1 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Fatiga/astenia	254 (68%)	44 (12%)	0 (0.0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	75 (20%)	6 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Edema***	29 (8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pirexia	27 (7%)	3 (1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Escalofríos	24 (6%)	2 (<1%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyeción	38 (10%)	8 (2%)	0 (0.0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución del peso	34 (9%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	25 (7%)	9 (2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	357 (95%)	176 (47%)	30 (8%)	

Tabla 2:  
 \* Dolor abdominal alto incluido  
 \*\* Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción exfoliativa, erupción folicular, erupción papular, erupción prurítica, erupción macular y erupción en forma de psoriasis  
 \*\*\* Se han combinado los siguientes términos: edema y edema periférico

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citocinas

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones Adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	17 (10.1%)	8 (4.7%)	1 (0.6%)	
	Frecuente	Anemia	16 (9.5%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Trombocitopenia	15 (8.9%)	5 (3.0%)	2 (1.2%)	
	Frecuente	Leucopenia	14 (8.3%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
Trastornos oculares	Frecuente	Aumento de lacrimae	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	47 (27.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Deshidratación	12 (7.1%)	4 (2.4%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pérdida de apetito	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Disgeusia	71 (42%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	25 (14.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Mareos	13 (7.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Parestesia	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Hipertensión	28 (16.6%)	7 (4.1%)	0 (0.0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disnea	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Diarrea	83 (49.1%)	5 (3.0%)	0 (0.0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas	84 (49.7%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	70 (41.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	69 (40.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	52 (30.8%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Estreñimiento	34 (20.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	25 (14.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Muy frecuente	Dolor Abdominal*	17 (10.1%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Flatulencia	16 (9.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Distensión abdominal	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Decoloración de la piel	54 (32.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Erupción**	46 (27.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Cambios en la coloración del pelo	24 (14.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar	21 (12.4%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)
Frecuente		Alopecia	13 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dermatitis exfoliativa	10 (5.9%)	2 (1.2%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Edema periorbital	9 (5.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Piel seca	22 (13.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Muy frecuente		Eritema	20 (11.8%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Frecuente		Dolor en las extremidades	21 (12.4%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Mialgia	15 (8.9%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Fatiga/astenia	108 (63.9%)	19 (11.2%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Inflamación de las mucosas	30 (17.8%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Muy frecuente	Ampollas	7 (11.1%)	2 (3.2%)	0 (0.0%)	
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Lipasa elevada	17 (10.1%)	12 (7.1%)	3 (1.8%)	
	Frecuente	Fracción de eyeción anormal	16 (9.5%)	1 (0.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Amilasa sanguínea elevada	9 (5.3%)	6 (3.6%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Pérdida de peso	11 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución de glóbulos blancos	10 (5.9%)	3 (1.8%)	0 (0.0%)	
	Frecuente	Disminución del recuento plaquetario	9 (5.3%)	3 (1.8%)	2 (1.2%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	166 (98.2%)	77 (45.6%)	14 (8.3%)	

Tabla 3:  
 \*Se han combinado los siguientes términos: dolor abdominal, dolor abdominal alto y dolor abdominal bajo  
 \*\*Se han combinado los siguientes términos: erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción papular y erupción prurítica

res o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa o ninguna para el mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12.5 mg (hasta 87.5 mg al día), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver epígrafe Posología y forma de administración). Para mantener las concentraciones adecuadas de sunitinib, se debe considerar la elección de medicaciones concomitantes con menor potencial de inducción enzimática. Si esto no es posible, puede ser necesario ajustar la dosis de SUTENT (ver epígrafe Posología y forma de administración). Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con SUTENT (ver epígrafe Advertencias y precauciones especiales de empleo). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que no estén utilizando métodos anticonceptivos adecuados a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza el medicamento durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras recibe el medicamento, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que deben evitar quedar embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. Lactancia. Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que los fármacos se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con SUTENT. **Reacciones adversas.** Los acontecimientos adversos graves más importantes relacionados con el tratamiento asociados al tratamiento con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0.9%), neutropenia febril (0.4%) e hipertensión (0.4%). Los acontecimientos adversos más frecuentes relacionados con el tratamiento (experimentados por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 3, más frecuentes y el aumento de lipasa fue el acontecimiento adverso relacionado con el tratamiento, de intensidad máxima de Grado 4, más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0.1% (ver epígrafe Advertencias y precauciones especiales de empleo). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se notificaron en >5% de los pacientes con tumores sólidos se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000), muy raras (<1/10,000). **Sobredosis.** No se han notificado casos de sobredosis aguda con SUTENT. No existe un antídoto específico para la sobredosis con SUTENT y el tratamiento de la misma deberá consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación del fármaco no absorbido se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la capsula: manitol, croscarmelosa de sodio, povidona y estearato de magnesio. Cubierta naranja de la capsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172) y dióxido de titanio (E171). Cubierta caramelo de la capsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro negro (E172). Tinta de impresión: Shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona y dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 2 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ - Reino Unido. **NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/06/347/001-003. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN.** 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Texto revisado en enero de 2007. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12.5 mg, 30 cápsulas: 1.372,70 €. SUTENT 25 mg, 30 cápsulas: 2.698,70 €. SUTENT 50 mg, 30 cápsulas: 5.350,70 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. **Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es) o llámalo al 900 354 321.**

**Asegúrese la recepción de la revista:**

revisiones en

# CANCER

*Tarifa suscripción anual (6 núms./año):*

- |   |       |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*:      | 44 €  |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas:   | 66 €  |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas:   | 105 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 256 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países:         | 348 € |

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2007

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

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

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

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

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_

TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_

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

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

Les saluda atentamente,

(Firma)

\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



**Más información o envíos a:**

Castelló, 128, 1º - 28006 Madrid - Teléfono (91) 745 17 28 - Fax: (91) 561 57 87  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

INHIBIDOR MULTIQUINASA EN CÁNCER RENAL AVANZADO TRAS FRACASO A CITOQUINAS O SI ÉSTAS SE CONSIDERAN INAPROPIADAS

NUEVO

**Nexavar**<sup>®</sup>

en Carcinoma Renal Avanzado

**Eficacia**



**Calidad de vida**

\*PFS: Progression Free Survival (Supervivencia Libre de Progresión)

Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. N Engl J Med 2007;356(2):125-134.

Química Farmacéutica Bayer, S.A.  
Pau Clarís, 196 - 08037 Barcelona (Spain)  
Tel. +34 934 956 500  
www.bayersalud.com

 **Nexavar**<sup>®</sup>  
(sorafenib) comprimidos

NUEVA INDICACIÓN



## EFICACIA DE PRIMERA LÍNEA TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

- SUTENT<sup>®</sup> ha demostrado ser eficaz en primera línea de tratamiento, en un ensayo en fase III, aleatorizado, multicéntrico de 750 pacientes con Cáncer Renal avanzado o metastásico<sup>1</sup>
- La Supervivencia Libre de Progresión (SLP) fue significativamente superior a la de IFN  $\alpha$  (11 meses vs 5 meses; HR = 0,42; 95% IC 0,32-0,54;  $p < 0,001$ )
- La Tasa de Respuestas Global fue también significativamente superior (31% vs 6%;  $p < 0,001$ )



Por un mundo más sano™



LA CLAVE EN CÁNCER RENAL