



**Universidad
Zaragoza**

Trabajo Fin de Máster

ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO EN PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON EDAD AVANZADA

“Analysis of first-line treatment in elderly patients
with metastasic colorectal cancer”

Autora:

Arantxa Magallón Martínez

Directoras:

**Sara Malo Fumanal
M^a José Agustín Ferrández**

**Máster en Salud Pública
Facultad de Medicina
2018**

ÍNDICE

1.	<i>Resumen</i>	3
2.	<i>Antecedentes</i>	4
	2.1. <i>Epidemiología del cáncer</i>	4
	2.2. <i>Cáncer Colorrectal</i>	4
	2.3. <i>Envejecimiento: definición, población anciana y paciente frágil</i>	7
	2.4. <i>Envejecimiento y cáncer</i>	8
	2.5. <i>Tratamiento de los pacientes con CCR en edad avanzada</i>	9
3.	<i>Justificación</i>	11
4.	<i>Objetivos</i>	12
5.	<i>Metodología</i>	13
	5.1. <i>Tipo de estudio y población</i>	13
	5.2. <i>Fuentes de información y variables estudiadas</i>	13
	5.3. <i>Análisis de los datos</i>	17
	5.4. <i>Aspectos éticos</i>	18
6.	<i>Resultados</i>	19
	6.1. <i>Descripción de las variables demográficas y clínicas en pacientes ≥ 75 años</i>	19
	6.2. <i>Descripción de las variables de tratamiento, efectividad y seguridad en pacientes ≥ 75 años</i>	21
	6.3. <i>Estudio de la influencia de la edad en la elección del tratamiento, la respuesta obtenida y seguridad</i>	33
7.	<i>Discusión</i>	39
8.	<i>Conclusión. Implicaciones en la práctica clínica</i>	44
9.	<i>Bibliografía</i>	45
10.	<i>Anexo 1</i>	51
11.	<i>Anexo 2</i>	52
12.	<i>Anexo 3</i>	53

1. Resumen

Antecedentes: El aumento de la esperanza de vida, la mayor incidencia de cáncer en la población de edad avanzada y la escasez de ensayos clínicos en este tipo de pacientes hacen necesario el desarrollo de estudios que permitan conocer mejor el efecto y la seguridad de los tratamientos actuales.

Objetivo: analizar la influencia de la edad en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en pacientes tratados en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Población a estudio: pacientes ≥ 75 años con CCRm que recibieron tratamiento quimioterápico durante 2017. Se estudiaron las características demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas en estos pacientes. Se determinó la efectividad, medida como Respuesta obtenida, Supervivencia Libre de Progresión (SLP) o supervivencia Global (SG); y la seguridad, medida como porcentaje de pacientes que experimentaron reducción o interrupción de dosis o retraso en los tratamientos; y se analizaron las posibles variables que podían influir en éstas. Se estudió si la edad influía en la elección de tratamientos, efectividad y seguridad, comparando nuestra población con una población de pacientes con CCRm menores de 75 años tratados en el hospital en 2014 mediante un análisis de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 57 pacientes, de los cuales el 71,2% eran hombres con una mediana de edad de 76 años. El 88,1% de los pacientes experimentaron respuesta en algún momento al tratamiento. La mediana SLP y SG se situó en 12 y 38 meses respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las variables clínicas, demográficas y de tratamiento y la respuesta obtenida. Sólo el tratamiento con 5-fluorouracilo se asoció con una mayor tasa de respuesta. Sí influyó de manera estadísticamente significativa en la SG global la resección quirúrgica, de tal manera que los pacientes que fueron rescatados quirúrgicamente presentaron mayor supervivencia. El estudio de la influencia de la edad, mediante la comparación con la población menor de 75 años, mostró que los pacientes mayores de 75 años presentaban más riesgo de ser tratados con esquemas basados en fluoropirimidina oral, en monoterapia e iniciar con dosis reducidas de fármacos; y menor riesgo de ser tratados con oxaliplatino o terapias dirigidas. No se observó influencia de la edad en la respuesta al tratamiento. Se vio que los pacientes mayores de 75 años presentaban más riesgo de experimentar reducción de dosis por toxicidad, pero no interrupción ni retraso del tratamiento.

Conclusión: La edad en nuestro medio es todavía un factor determinante en la elección de tratamientos oncológicos. Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los pacientes y en ausencia de ensayos clínicos en la población anciana, la realización de estudios en vida real puede ser de gran utilidad para el tratamiento de estos pacientes.

2. Antecedentes

2.1. Epidemiología del cáncer

Actualmente, el cáncer se considera un grave problema de salud pública a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), supone la tercera causa de muerte en el mundo y la segunda causa en los países desarrollados¹. Constituye una de las principales causas de morbilidad del mundo, con aproximadamente 14 millones de casos nuevos en el año 2012. Se estima que el número de casos nuevos aumente en un 70% en las próximas décadas, pudiendo alcanzar los 24 millones de casos en el año 2035².

En España, teniendo en cuenta ambos sexos, el tipo de tumor diagnosticado con más frecuencia es el cáncer colorrectal (CCR). Durante el 2017 se diagnosticaron 34.331 casos nuevos, seguido del tumor de próstata (30.076), pulmón (28.645) y mama (26.370)². Este tumor alcanza una relevancia especial en la población anciana, siendo la edad media de diagnóstico de 68 años y mostrando un aumento sustancial de su incidencia a partir de la séptima y octava décadas de la vida. En torno al 70 % de los pacientes afectados de esta neoplasia en el mundo occidental tienen más de 65 años y, en Europa, el 40 % es mayor de 74 años³.

La mortalidad por CCR es elevada, alcanzando las 10 muertes por cada 100.000 habitantes al año⁴. Según los datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadística (INE), supuso la segunda causa de muerte por cáncer en España para la población general en el año 2016. Es una de las principales causas de muerte relacionada con el cáncer en los ancianos. Sin embargo, este grupo de pacientes tienden a estar subrepresentados en los ensayos clínicos de fármacos antitumorales y no tratados adecuadamente en la práctica clínica⁵.

2.2. Cáncer Colorrectal

2.2.1. Definición e histología del CCR

De acuerdo con la organización internacional *Documentation System of colorectal Cancer*, se define tumor rectal como aquel cuyo extremo distal está localizado a menos de 16 centímetros del anillo anal, y colónico aquel localizado por encima de dicha localización. Éste último a su vez se divide en colon ascendente o derecho, transversal y descendente o izquierdo (Figura 1). Aproximadamente un 35-45% de los tumores tienen lugar en el colon ascendente y transversal, 5% en el descendente y un 45-55% en recto^{6,7}.



Figura 1. Anatomía intestino grueso. Fuente: Asociación Española contra el Cáncer⁸.

En cuanto a las características anatómicas de este tipo de tumor, el 90-95% son adenocarcinomas glandulares, que puede presentar diferentes grados de diferenciación⁹.

Aproximadamente un 20% de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico, y más del 50% de los pacientes diagnosticados en estadios iniciales acabarán desarrollándola, siendo las metástasis hepáticas seguidas de las pulmonares las más frecuentes¹⁰.

Los síntomas dependerán de la localización anatómica del tumor primario (astenia, anorexia, pérdida de peso, cambios deposicionales...) y de las metástasis (hepatalgia, dolor óseo...).

2.2.2. Factores de Riesgo y factores pronóstico

Existen diferentes factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer la enfermedad. La edad es uno de ellos, incrementando la incidencia del CCR cada década de la vida por encima de los 40 años⁴.

También influyen factores genéticos. Aunque la mayoría de los CCR son esporádicos (70%), existen numerosos pacientes con antecedentes familiares (30%). El 5-10% del total presentan un componente hereditario importante, con predisposición a la formación de neoplasias. Los más estudiados son el síndrome de Lynch, colon hereditario no póliposico (HNPCC) y el síndrome de poliposis múltiple familiar (FAP)¹¹. Entre los factores ambientales están el consumo de tabaco, dieta grasa y pobre en fibra, obesidad y estrés¹².

El principal factor pronóstico es el estadio de la enfermedad, aunque también influyen en un peor pronóstico de la enfermedad: localización en recto, presencia de obstrucción y perforación intestinal, tumores pobremente diferenciados, elevación del CEA (antígeno carcinoembrionario) e invasión perineural o linfovascular⁶.

El marcador tumoral CEA contribuye al manejo del paciente con CCR, ya que aquellos pacientes con un CEA sérico preoperatorio >5ng/ml presentan un peor pronóstico, independientemente del estadio tumoral. A su vez, también es útil en el seguimiento, ya que un CEA alto que no se normaliza tras resección quirúrgica implica la presencia de enfermedad residual, y un aumento de este tras la cirugía implica recurrencia tumoral¹³.

En la enfermedad avanzada también deben tenerse en cuenta al valorar el pronóstico otros factores, como estado general del paciente, intervalo libre de recaída, volumen de la masa tumoral, localización y volumen de las metástasis. Todos estos factores pueden ser de gran utilidad para decidir el mejor tratamiento: intensidad, selección de fármacos y combinación de tratamiento de primera línea¹⁴.

Recientemente han surgido varios biomarcadores moleculares que podrían tener interés pronóstico y predictivo de respuesta, ya que permiten diferenciar subgrupos poblacionales y poder adecuar el seguimiento y posible tratamiento del paciente. Algunos de ellos son: inestabilidad de microsatélites, RAS, BIRAF, CDX2, células tumorales circulantes (CTC) y gen delecionado en el cáncer de colon (DCC)¹⁵.

RAS es una familia de protooncogenes que codifican para una proteína que interviene en un eje relacionado directamente con la supervivencia, migración e invasión celular, y que está activado a su vez por la activación del receptor EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), proteína transmembrana con actividad tirosinasa. Cuando RAS se encuentra mutado la transmisión de la señal se activa patológicamente por debajo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo que podría implicar resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR (panitumumab y cetuximab)¹⁶.

2.2.3. Abordaje terapéutico del CCRm

El abordaje terapéutico inicial de la enfermedad metastásica varía en función del estado del paciente, comorbilidades, biomarcadores asociados y número y localización de las metástasis, siendo el objetivo fundamental mejorar la calidad de vida y en la medida de lo posible alargar la vida de estos pacientes. Para ello es necesario obtener respuestas que permitan la cirugía de las metástasis y mantener un adecuado estado general que permita la administración de los diferentes fármacos disponibles con la menor toxicidad. El tratamiento

del CCRm se basa fundamentalmente en el uso de diferentes esquemas quimioterápicos con fluoropirimidinas (capecitabina oral o fluorouracilo intravenoso con ácido folínico) en combinación con irinotecan y oxaliplatino, añadiendo agentes biológicos¹⁷. En la actualidad se dispone de varios agentes biológicos, clasificados en función del mecanismo de acción: bevacizumab, ramucirumab y aflibercept, que actúan contra el factor del crecimiento del endotelio vascular (VEGF), cetuximab y panitumumab, dirigidos contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y regorafenib, inhibidor de cinasas¹⁸. Los regímenes de quimioterapia más utilizados en el cáncer colorrectal se definen en el Anexo 1¹⁷.

De manera general, la mediana de la supervivencia global (SG) de estos pacientes sin tratamiento es de apenas 5 a 6 meses. La incorporación del 5-Fluorouracilo al tratamiento permite duplicar la esperanza de vida de los pacientes. Actualmente con el uso de dobles a base de 5-fluorouracilo con oxaliplatino o irinotecán se ha incrementado las tasas de respuesta cerca del 50%, con medianas de SG de 18-24 meses¹⁷.

2.3. Envejecimiento: definición, población anciana y paciente frágil

En la actualidad, el envejecimiento poblacional se considera un problema de salud pública a nivel nacional e internacional, constituyendo un importante desafío para la planificación y prestación de los servicios sanitarios.

La sociedad Española de Geriátría y Gerontología define *paciente geriátrico o anciano* como aquel que cumple tres o más de los siguientes criterios: edad superior a 75 años, presencia de pluripatología relevante, con un proceso o enfermedad principal de carácter incapacitante, existencia de patología mental acompañante, o predominante o problemática social en relación con su estado de salud¹⁹.

No existe unanimidad para determinar el rango de edad que define al paciente anciano, utilizándose varias edades límite, 65, 70 o 75 años, siendo la edad social, la determinada por la edad de jubilación, la universalmente mas aceptada. Esto probablemente se deba a que la edad cronológica no se corresponda en muchos casos con la edad biológica, siendo los eventos acontecidos en el individuo y las condiciones en las que se encuentra la persona los realmente determinantes^{20,21}.

Es por esta razón por la que es preciso determinar la *fragilidad* del paciente y poner en contexto otros aspectos como el soporte familiar, para determinar el tratamiento más indicado en cada caso²². Se define *fragilidad* como síndrome clínico que tiene lugar durante el envejecimiento, caracterizado por una disminución de la reserva fisiológica ante una situación

de estrés, y que constituye un estado de vulnerabilidad que conlleva mayor riesgo a la aparición de un evento adverso²³.

2.4. Envejecimiento y cáncer

El proceso de envejecimiento lleva consigo un conjunto de cambios fisiológicos que se asocian con un mayor riesgo de padecer cáncer, pudiendo afectar también a la actividad tumoral propiamente dicha, respuesta y tolerancia al tratamiento. Igualmente, el envejecimiento puede influir en la capacidad de la persona para afrontar la enfermedad y el tratamiento, así como la autonomía y el estado emocional del paciente^{24,25}. Se dispone de diferentes situaciones que explican el aumento del cáncer con la edad:

- Carcinogénesis:

La susceptibilidad alterada de las células envejecidas a carcinógenos facilita la aparición de cambios moleculares como la hipometilación del DNA, formación de aductos de DNA, e inestabilidad genética observada en cultivos celulares y tejidos de animales envejecidos²⁶. Estos cambios provocan una activación de oncogenes e inhibición de genes antiproliferativos que estimulan el envejecimiento celular ante los efectos de carcinógenos ambientales, lo que podría explicar la relación entre envejecimiento y cáncer. Otros cambios como el acortamiento de la longitud del telómero, la reducción de la actividad telomerasa y la activación del antioncogen p16 pueden oponerse a la actividad carcinogénica²⁷.

- Alteración del metabolismo y excreción:

Además de las comorbilidades asociadas, existen otros fenómenos como la disminución de las concentraciones de albúmina plasmática y del agua corporal, la reducción del metabolismo hepático, la excreción renal y la disminución de la celularidad medular que podrían modificar el grado de respuesta tumoral e incrementar la toxicidad a algunos tratamientos. Implica una menor metabolización y excreción de agentes potencialmente carcinógenos, así como una mayor vulnerabilidad a éstos debido fundamentalmente a la atrofia de las mucosas digestivas, la disminución de las secreciones gástricas o la tendencia al hipoperistaltismo²⁶. No todos los fármacos ven alterada su biodisponibilidad, por ejemplo la capecitabina, siendo, por tanto, adecuado su uso para pacientes de edad avanzada por su fácil administración y ajuste de dosis²⁷.

Algunos de los cambios a nivel hepático están relacionados con la pérdida de tejido hepático funcionante por infiltración tumoral metastásica o por disminución fisiológica de la actividad de enzimas del citocromo P450 descrita en pacientes *frágiles*.

- Alteración del sistema inmunitario:

Con la edad también se ve alterado el sistema inmunitario, siendo menor el número de linfocitos T, con el probable aumento del riesgo de desarrollo de infecciones y neoplasias²⁵.

2.5. Tratamiento de los pacientes con CCR en edad avanzada

La edad representa una barrera para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos de desarrollo de nuevas terapias dirigidas contra el cáncer. En los estudios más relevantes realizados en pacientes con CCR, menos del 20% de los pacientes tienen más de 70 años^{28,29,30}.

La subrepresentación de la población geriátrica en los ensayos dificulta la creación de protocolos, de tal manera que se extrapolan los datos de pacientes más jóvenes o poblaciones de ancianos seleccionadas, sin tener en cuenta que la biología del tumor es diferente y la tolerancia a los tratamientos es menor. Además, el paciente anciano será en su mayoría un paciente polimedicado, característica que también puede limitarnos el uso de ciertos tratamientos por las posibles interacciones³¹.

Por esta razón, en 2011 se creó en España el primer grupo de trabajo multidisciplinar en oncogeriatría, formado por cuatro especialidades: Sociedades científicas de Cuidados Paliativos (SECPAL), Geriatría (SEGG), Oncología Médica (SEOM) y Oncología Radioterápica (SEOR), cuyo objetivo primordial fue poner en marcha medidas que mejorasen el manejo del paciente geriátrico en la patología oncológica²⁴. Recientemente el grupo de trabajo ha creado un consenso Delphi Nacional sobre los dominios de la Valoración Geriátrica Integral (VGI) en pacientes de mayor edad, y las escalas de esta valoración que deben utilizarse como base para su uso generalizado³². La evaluación geriátrica consiste en una herramienta que permite detectar y cuantificar las necesidades, problemas y capacidades del anciano a nivel funcional, clínico, mental y social para elaborar una estrategia interdisciplinar que permita la intervención, tratamiento y seguimiento a largo plazo de estos pacientes con el fin de optimizar los recursos y lograr el mayor grado de independencia y calidad de vida¹⁹. Aunque la principal forma de detectar al anciano frágil es la VGI, una de las principales barreras que presenta para su aplicación es el tiempo que se precisa en consulta, lo que hace difícil su utilización en la práctica clínica habitual²⁴.

En la actualidad, la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica, así como las directrices de la Red Nacional Integral del Cáncer, recomiendan la realización de una evaluación geriátrica en todos los pacientes mayores con cáncer³³. Esta recomendación se ve apoyada por estudios anteriores, que han demostrado que realizar este tipo de evaluación es factible en la práctica clínica diaria y en el ámbito de la investigación³⁴.

Recientemente se ha reconocido la oncología geriátrica como subespecialidad con entidad propia, cuyo objetivo es mejorar la calidad de la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades neoplásicas en esta población de pacientes³⁵.

3. Justificación

En la atención al paciente anciano diagnosticado de cáncer, todavía no se ha hecho extensivo el uso de escalas de valoración que permitan discriminar el grado de fragilidad del paciente para someterse a un tratamiento quimioterápico. Por dicha razón, este tipo de pacientes es considerado en muchas ocasiones no apto para el tratamiento, o en otros muchos casos se prescriben tratamientos a pacientes con gran fragilidad que acaban provocándoles reacciones adversas importantes debido a su toxicidad. En general, existe una tendencia a limitar el tratamiento oncológico en este tipo de pacientes en extensión, intensidad y duración; a no emplear modalidades terapéuticas combinadas; y a ofrecer tratamientos modificados, derivados de los esquemas convencionales, los cuales han sido limitados en dependencia de una serie de criterios ligados a la edad avanzada.

El aumento de la esperanza de vida en la sociedad, la mayor incidencia de cáncer en la población de edad avanzada y la escasez de ensayos clínicos en este tipo de pacientes hacen necesario el desarrollo de estudios observacionales que permitan conocer mejor el efecto y la seguridad de los tratamientos actuales. De esta manera, será posible adecuar los esquemas terapéuticos a la edad de los pacientes, dando respuesta a sus necesidades y evitando incurrir en el infra o sobre tratamiento de este grupo de población.

4. Objetivos

El objetivo principal del estudio es analizar la influencia de la edad en el tratamiento de primera línea del CCRm en pacientes tratados en un hospital de tercer nivel.

Los objetivos específicos a estudio son:

- Describir las características demográficas y clínicas de los pacientes mayores de 75 años tratados.
- Describir los tratamientos utilizados, así como la efectividad y seguridad, en pacientes mayores de 75 años.
- Analizar la influencia de la edad en la elección del tratamiento, la respuesta obtenida y seguridad.

5. Metodología

5.1. Tipo de estudio y población

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico, realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet, correspondiente al sector II de Zaragoza. La población objeto de estudio incluye a todos los pacientes mayores de 75 años con cáncer CCRm que recibieron tratamiento quimioterápico durante el año 2017. El periodo de seguimiento de cada paciente corresponde al tiempo durante el cual éste recibió la primera línea de tratamiento para la enfermedad metastásica, considerando como fecha límite, en todos los casos, septiembre de 2018.

Además, para alcanzar el objetivo principal del trabajo, se comparó nuestra población de estudio con una población de pacientes con CCRm menores de 75 años que recibieron tratamiento quimioterápico en el hospital en 2014.

5.2. Fuentes de información y variables estudiadas

La selección de la población estudiada se realizó a través del módulo de dispensación a pacientes externos del programa Farmatools® y del programa de prescripción de citostáticos Oncowin®. A partir de estas bases de datos se seleccionaron todos los pacientes con CCR que recibieron tratamiento en el año 2017 y que tenían una edad mayor de 75 años. Se revisaron las historias clínicas de estos pacientes, y se seleccionaron aquellos que, en el curso de su enfermedad, habían sido diagnosticados de CCRM a los 75 o más años, y habían recibido tratamiento para ello.

Las variables a estudio fueron las siguientes:

- **Variables demográficas.** Obtenidas a partir de la historia clínica electrónica de los pacientes.
 - Edad al diagnóstico del cáncer metastásico (años): variable cuantitativa continua
 - Sexo: variable cualitativa dicotómica

- **Variables clínicas.** Obtenidas de la historia clínica en papel.
 - Localización del tumor: variable cualitativa policotómica. Categorías de respuesta: colon derecho/colon izquierdo/colon transverso/recto/colorrectal
 - Para facilitar los análisis esta variable se dicotomizó en:
 - Colon/recto
 - Colon derecho/colon izquierdo

- Localización de las metástasis: variable cualitativa policotómica. Categorías de respuesta: hígado/pulmón/hígado+pulmón/ otras localizaciones
 - Presencia de metástasis al diagnóstico de la enfermedad: variable cualitativa dicotómica. Para describir esta variable se establecieron dos opciones de respuesta: Si (paciente diagnosticado de cáncer colorrectal metastático) No (paciente diagnosticado de cáncer colorrectal y que desarrolló las metástasis con posterioridad)
 - Grado de diferenciación histológico del tumor: variable cualitativa policotómica. Esta variable se define por cinco opciones de grados: Gx (no se puede determinar), G1 (bien diferenciado), G2 (moderadamente diferenciado), G3 (poco diferenciado), G4 (indiferenciado)⁶
Para realizar los análisis estadísticos se dicotomizó esta variable en: G1+2 y G3+4
 - Estado funcional ECOG al inicio del tratamiento: variable cualitativa policotómica. Desarrollada por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía para determinar el tratamiento y el pronóstico adecuados. Consta de cinco categorías: ECOG 0- 4. Los cinco estados funcionales se definen en el Anexo 2³⁶.
 - Estado mutacional RAS: variable cualitativa dicotómica, que se divide en dos opciones de respuesta: Sí (RAS mutado), No (RAS no mutado).
 - Nivel inicial CEA (Antígeno carcinoembrionario) (ng/dL). Variable cuantitativa continua. Se define como nivel de antígeno carcinoembrionario detectado en sangre al inicio del tratamiento.
 - Nivel nadir de CEA (ng/dL). Variable cuantitativa continua. Es el nivel de antígeno carcinoembrionario más bajo detectado durante el tratamiento de la enfermedad metastásica. Útil en el seguimiento de la enfermedad.
- **VARIABLES DE TRATAMIENTO.** Obtenidas en la historia clínica en papel.
 - Cirugía del tumor-metástasis: variable cualitativa dicotómica. Categorías: Sí (paciente que se sometió a una intervención quirúrgica de resección tumor-metástasis previo al tratamiento farmacológico en primera línea) y No (paciente que no se sometió a una intervención quirúrgica de resección tumor-metástasis previo al tratamiento farmacológico en primera línea)
 - Cirugía de rescate: variable cualitativa dicotómica. Categorías: Sí/No

- Esquema farmacológico: variable cualitativa policotómica. Categorías:
 1. CAPECITABINA
 2. CAPECITABINA + BEVACIZUMAB
 3. CAPOX: Capecitabina + oxaliplatino
 4. CAPOX + BEVACIZUMAB: capecitabina+ oxaliplatino+ bevacizumab
 5. FOLFOX: 5-fluorouracilo + folinato + oxaliplatino
 6. FOLFOX + BEVACIZUMAB: 5-fluorouracilo + folinato + oxaliplatino + bevacizumab
 7. FOLFOX + AntiEGFR: 5-fluorouracilo + folinato + oxaliplatino + inhibidor de EGFR (cetuximab o panitumumab)
 8. 5-FLUOROURACILO + BEVACIZUMAB: 5-fluorouracilo + bevacizumab
 9. FOLFIRI + BEVACIZUMAB: 5-fluorouracilo + folinato + irinotecán + bevacizumab
 - Tratamiento con oxaliplatino: variable cualitativa dicotómica. Categorías: Sí (paciente tratado con esquema que incluye oxaliplatino), No (paciente no tratado con esquema que incluye oxaliplatino).
 - Tipo de fluoropirimidina: variable cualitativa dicotómica. Categorías: capecitabina (fluoropirimidina oral)/5-fluorouracilo (fluoropirimidina intravenosa).
 - Tratamiento con terapia dirigida: variable cualitativa dicotómica, definida como: Sí (paciente tratado con bevacizumab, cetuximab o panitumumab), No (paciente no tratado con terapia dirigida).
 - Monoterapia: variable cualitativa dicotómica. Categorías: Sí (tratamiento con un solo fármaco) y No (tratamiento en combinación con dos o más fármacos).
 - Reducción de dosis inicial: Si/No
 - Porcentaje de reducción de dosis inicial: variable cuantitativa dicotómica. Hace referencia al porcentaje de reducción de dosis aplicado desde el primer ciclo, con respecto a las dosis preestablecidas en los protocolos clínicos vigentes de las guías clínicas que se utilizan en el hospital¹⁷.
 - Número de ciclos administrados: variable cuantitativa discreta.
- **Variables de efectividad.** Obtenidas de la historia clínica en papel.
 - Respuesta estimada según los criterios RECIST (Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos): Variable cualitativa policotómica: respuesta

completa (RC), respuesta parcial (RP), enfermedad estable (EE), progresión de la enfermedad (PE).

Para llevar a cabo los análisis estadísticos, se recodificó en dos categorías: Si (si se obtuvo respuesta, englobando a RC, RP, EE) y No (si hubo PE).

- Supervivencia:
 1. Supervivencia libre de progresión (SLP) (meses). Variable cuantitativa continua definida como tiempo, en meses, transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que existe progresión de la enfermedad o muerte del paciente.
 2. Supervivencia global (SG) (meses). Variable cuantitativa continua definida como el tiempo, en meses, transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición del evento (muerte).

- **Variables de seguridad.** Obtenidas de la historia clínica en papel y confirmadas en el programa de prescripción de citostáticos Oncowin®.
 - Reducción de dosis de algún fármaco por toxicidad. Variable cualitativa dicotómica. Categorías: SI/NO
 - Porcentaje de dosis reducida por toxicidad. Variable cuantitativa continua.
 - Interrupción de un fármaco por toxicidad. Variable cualitativa dicotómica. Categorías: SI/NO.
 - Retraso en el tratamiento por toxicidad. Variable cualitativa dicotómica. Categorías: SI/NO
 - Rescate farmacológico por anemia: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: SI/NO
 - Rescate farmacológico por neutropenia: Variable cualitativa dicotómica. Categorías: SI/NO

Además, se registró la presencia o no de efectos adversos de todos los pacientes incluidos en el estudio, categorizados en cuatro grados según los estándares de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 3.0* (CTCAE). Los criterios CTCAE, elaborados por el Instituto Nacional del Cancer de Estados Unidos, agrupan los eventos adversos en categorías definidas en función de su fisiopatogenia, anatomía o ambas. El grado hace referencia a la magnitud de los eventos adversos en cinco grados, siendo el grado 1 leve y el 5 la muerte³⁷.

5.3. Análisis de los datos

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas de la población de estudio, así como de las variables de tratamiento, efectividad y seguridad de las terapias. Se calcularon, en función de si seguían o no una distribución normal, las medias con sus correspondientes desviaciones estándar (DE) o las medianas con rango intercuartílico, en el caso de las variables cuantitativas, y las proporciones de las variables cualitativas. Para valorar la distribución normal de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov.

En segundo lugar, se llevaron a cabo análisis bivariantes para estudiar la posible asociación de las diferentes variables demográficas, clínicas y de tratamiento, con las variables efectividad (respuesta al tratamiento) y seguridad. Se utilizó la prueba de *t de Student* para comparar la media de las variables cuantitativas que siguen una distribución normal y U de Mann-Whitney para aquéllas que no se distribuyen normalmente. En el caso de las variables cualitativas, se utilizó la prueba *Chi-Cuadrado* o el Test exacto de Fisher, para muestras pequeñas. Para conocer la relación de las variables se estimó el estadístico Q de Yule.

La estimación de las SLP y SG (variables también de efectividad), en función de las variables clínicas, demográficas y de tratamiento se realizó mediante el método Kaplan-Meier, y la comparación entre las curvas se llevó a cabo mediante el contraste de hipótesis log-rank.

Por último, el estudio de la influencia de la edad en el tratamiento recibido, en la efectividad y la seguridad se realizó comparando las variables que los determinan en la población ≥ 75 años con las recogidas para la población de pacientes < 75 años con CCRm, que fueron tratados en el mismo centro en 2014. Variables a estudio:

- Tratamiento recibido:
 - tratamiento con oxaliplatino
 - tipo de fluoropirimidina utilizada
 - tratamiento con terapias dirigidas
 - tratamiento con monoterapia oral/terapia combinada
- Efectividad: respuesta alcanzada, recodificada en dos categorías: Si (si se obtuvo respuesta, englobando a RC, RP, EE) y No (si hubo PE).
- Seguridad:
 - reducción de dosis
 - retraso en el tratamiento

- interrupción de dosis

Para ello, se llevaron a cabo análisis de regresión logística considerando como variable explicativa la edad y como variables resultado las mencionadas anteriormente, y estando la población de estudio formada por los mayores y menores de 75 años. Se incluyeron como variables de ajuste las demográficas, clínicas y de tratamiento que resultaron estadísticamente significativas en análisis bivariantes realizados previamente, así como aquellas consideradas de relevancia clínica. Para evaluar la bondad del ajuste de los modelos multivariantes se utilizó la prueba de Nagelkerke y Hosmer-Lemeshow.

No se pudo evaluar la posible asociación entre la edad y la SLP o SG, como variables de efectividad, ya que el periodo de seguimiento de la población estudiada en este trabajo y el de la población menor de 75 años era diferente.

Toda la información de las variables a estudio se recogió en una tabla de Microsoft Excel® y posteriormente se exportó al paquete estadístico IBM SPSS STATISTICS® para su análisis.

5.4. Aspectos éticos

Los datos de los pacientes incluidos en el estudio son confidenciales de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de carácter personal³⁸ y la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre que regula la Autonomía del Paciente y los Derechos y Obligaciones en materia de Información y Documentación Clínica³⁹, de modo que a cada sujeto se le asignó un código numérico anonimizado, que no permite su identificación.

El estudio no interfiere con las tareas asistenciales del centro ni con la práctica clínica habitual ya que los datos se recogen de manera retrospectiva. Por ello, no se contempló la posibilidad de solicitar el consentimiento informado a los pacientes.

Este estudio obtuvo el Dictamen Favorable por el Comité Ético de Aragón (CEICA) (Anexo 3).

Se declara no tener conflictos de interés ni financiación de ningún tipo para la realización del trabajo.

6. RESULTADOS

6.1. Descripción de las variables demográficas y clínicas en pacientes ≥ 75 años

- **Variables demográficas**

En el año 2017, el número de pacientes que estuvieron en tratamiento por CCR fueron 466, siendo 65 (13,9%) el número de pacientes con CCRm que fueron diagnosticados de la enfermedad metastásica a los 75 o más años. De los 65 pacientes, se analizaron 59 casos, los seis pacientes restantes no se pudieron incluir al no disponer de acceso a su historia clínica.

De los pacientes evaluados, 42 fueron hombres (71,2%) y 17 mujeres (28,8%). La media de edad al diagnóstico de la enfermedad metastásica fue 77,85 años (DE 3,3) y la mediana 76 años (rango de 75 a 84 años).

- **Variables clínicas**

En cuanto a las características del tumor, el 69,5% de los pacientes presentó cáncer de colon, siendo el colon izquierdo la ubicación más frecuente, seguida del colon derecho (Figura 2). En el análisis de la localización del tumor por sexos predominó el cáncer de colon izquierdo en los hombres (17/42). Sin embargo, en las mujeres la distribución en colon derecho, izquierdo y recto fue más homogénea, predominando el cáncer de colon sobre el de recto (Tabla 1).

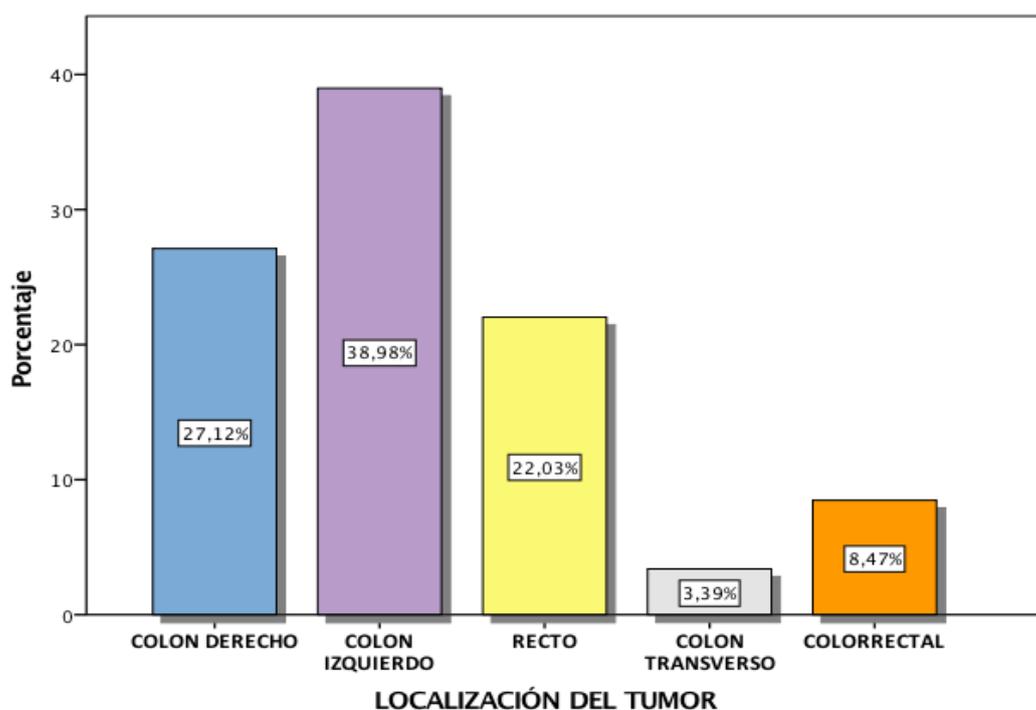


Figura 2. Porcentaje de pacientes según la localización anatómica.

	HOMBRE	MUJER	TOTAL
COLON DERECHO	10 (23,0%)	6 (35,3%)	16
COLON IZQUIERDO	17 (40,4%)	6 (35,3%)	23
RECTO	8 (19,0%)	5 (29,4%)	13
COLON TRANSVERSO	2 (4,7%)	0	2
COLORRECTAL	5 (11,9%)	0	5
Total	42 (100,0%)	17 (100,0%)	59

Tabla 1. Porcentaje de pacientes según la localización anatómica y sexo.

El estado ECOG al momento del diagnóstico fue grado 0 para el 47,5% de los pacientes; grado 1 para el 44,1%; y el 8,4% restante presentó grado 2. El valor de la mediana del CEA al inicio fue de 9,3ng/ml (rango 1,2-856,0) y la mediana del valor más bajo de CEA o nadir fue de 4ng/ml (rango 0,8-901,0).

Del total de los pacientes, un 66,1% presentaba metástasis en el momento del diagnóstico de la enfermedad, y un 33,9% lo desarrolló con posterioridad. En relación a la localización de las metástasis en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica, el 44,1% fueron hepáticas, el 18,6% pulmonares, el 15,3% hepáticas y pulmonares, y un 22,0% en otras localizaciones. El 100% de los tumores se clasificaron como adenocarcinoma, de los cuales el 64,40% estaban diferenciados (G1-2), el 23,73% poco o nada diferenciados y el 11,87% se clasificó como indeterminado (Gx), ya que no fue posible asignar ningún grado de diferenciación (Tabla 2). En cuanto al estado mutacional RAS, un 52,8% (28/53) presentaba mutación y un 42,4% (25/53) no estaba mutado.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN	n (%)
MUY DIFERENCIADO (G1)	12 (20,2%)
MODERADAMENTE DIFERENCIADO (G2)	26 (44,0%)
ESCASAMENTE DIFERENCIADO (G3)	13 (22,0%)
INDIFERENCIADO (G4)	1 (1,9%)
Sin determinar (Gx)	7 (11,9%)
Total	59 (100,0%)

Tabla 2. Grado de diferenciación tumoral.

6.2. Descripción de las variables de tratamiento, efectividad y seguridad en ≥75 años

6.2.1. Tratamiento:

Del total de los pacientes (n=59), 33 (55,9%) fueron tratados con cirugía de inicio, de los cuales 24 fueron del tumor primario, ocho de tumor primario-metástasis y uno de metástasis. Un total de 15 (25,4%) pacientes fueron rescatados a cirugía (pacientes que, tras una quimioterapia de conversión, se reducen sus lesiones metastásicas haciendo posible la resección).

Los pacientes fueron tratados con 9 esquemas de tratamiento diferentes (Tabla 3), 15,3% en monoterapia y el 84,7% en combinación con dos o más fármacos, siendo 10 la mediana del número de ciclos administrados.

ESQUEMA DE TRATAMIENTO	n (%)
CAPECITABINA	8 (15,25%)
CAPECITABINA + BEVACIZUMAB	12 (20,3%)
CAPOX*	9 (15,3%)
CAPOX + BEVACIZUMAB	5 (8,5%)
FOLFOX**	5 (8,5%)
FOLFOX + BEVACIZUMAB	7 (11,9%)
FOLFOX + AntiEGFR	9 (15,3%)
5-FLUOROURACILO + BEVACIZUMAB	2 (3,4%)
FOLFIRI*** + BEVACIZUMAB	1 (1,7%)
Total	59 (100,0%)

Tabla 3. Frecuencia de uso de los diferentes esquemas de tratamiento
*CAPOX: capecitabina+oxaliplatino. **FOLFOX: 5-fluorouracilo+folinato+oxaliplatino. ***FOLFIRI: 5-fluorouracilo+irinotecán+folinato.

De todos los pacientes que recibieron tratamiento con fluoropirimidina, el 57,7% se trató con fluoropirimidina oral (capecitabina) y el 42,3% con fluoropirimidina intravenosa (5-fluorouracilo). El 59,3% de los pacientes recibieron además esquemas basados en oxaliplatino y el 61% esquemas basados en agentes biológicos (bevacizumab, cetuximab, panitumumab).

Nueve pacientes (15,2%) fueron tratados sólo con medicación basada en monoterapia oral (capecitabina), mientras que los 50 pacientes restantes (84,7%) precisaron ir a hospital de día para recibir medicación intravenosa.

En un 39,0% de los pacientes se inició el tratamiento a dosis más bajas, en al menos uno de los fármacos prescritos, respecto a las dosis recomendadas según los esquemas terapéuticos indicados en las guías de práctica clínica habituales. El porcentaje de reducción de dosis fue del 20,1%, en comparación con la dosis recomendada.

6.2.2. Efectividad

Del total de los pacientes, un 88,1% de los pacientes experimentaron respuesta en algún momento al tratamiento. La **respuesta alcanzada**, medida según los criterios RECIST, fue completa (RC) en el 10,2% de los pacientes y parcial (RP) en el 49,2% de los pacientes. El 28,8% de los pacientes presentaron enfermedad estable (EE) y el 11,9% progresión de la enfermedad (PE).

El estudio de la relación entre el tipo de respuesta y las diferentes variables demográficas y clínicas mostró que no existía asociación estadísticamente significativa entre el tipo de respuesta y el sexo, localización del tumor (colon/recto y colon derecho/colon izquierdo), la localización de las metástasis, grado de diferenciación, estado mutacional RAS y ECOG (Tabla 4).

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS		RESPUESTA		p*
		SI	NO	
SEXO	HOMBRE	38 (90,5%)	4 (9,5%)	0,382
	MUJER	14 (82,4%)	3 (17,6%)	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	COLON	36 (87,8%)	5 (12,2%)	0,816
	RECTO	11 (84,6%)	2 (15,4%)	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR EN COLON	COLON DERECHO	14 (87,5%)	2 (12,5%)	1,00
	COLON IZQUIERDO	20 (86,9%)	3 (13,1%)	
LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS	HÍGADO	21 (87,5%)	3 (12,5%)	0,975
	PULMÓN	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
	HÍGADO+ PULMÓN	5 (83,3%)	1 (16,7%)	
	OTRAS	18 (90,0%)	2 (10,0%)	

GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL	G1-2	33 (86,8%)	5 (13,2%)	0,916
	G3-4	12 (85,7%)	2 (14,3%)	
MUTACIÓN EN RAS	SI	25 (89,3%)	3 (10,7%)	0,736
	NO	23 (92,0%)	2 (8,0%)	
ECOG**	0	27 (96,4%)	1 (3,6%)	0,159
	1	20 (80,8%)	6 (19,2%)	
	2	4 (80,0%)	1 (20,0%)	

Tabla 4. Respuesta alcanzada en función de variables demográficas y clínicas.

***Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas

****ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group.

En la tabla 5 se muestra la asociación obtenida entre el tipo de respuesta y las variables relacionadas con la cirugía. Se observa que no existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de respuesta obtenida y si el paciente recibió cirugía previa al tratamiento quimioterápico o no, o si tuvo que ser rescatado con cirugía o no.

VARIABLE		RESPUESTA		P*
		SI	NO	
CIRUGÍA DE INICIO	SI	27 (81,8%)	6 (18,18%)	0,091
	NO	25 (96,1%)	1 (3,8%)	
RESCATE CON CIRUGÍA	SI	14 (93,3%)	1 (6,6%)	0,471
	NO	38 (86,4%)	6 (13,6%)	

Tabla 5. Respuesta alcanzada en función de la cirugía (inicio y de rescate).

***Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas.

Con los datos obtenidos, no se pudo demostrar la relación entre el tipo de respuesta y el tratamiento con oxaliplatino o con terapias dirigidas. Sin embargo, el estudio entre la relación del tipo de respuesta y el tratamiento con 5-fluorouracilo (fluoropirimidina oral) o capecitabina (fluoropirimidina intravenoso) mostró que existía asociación estadísticamente significativa entre ambas variables. Así, el tratamiento con 5-fluorouracilo se asoció con una mayor tasa de respuesta (Q de yule -1,00) (tabla 6).

VARIABLE CLÍNICA		RESPUESTA		P*
		SI	NO	
OXALIPLATINO	SI	33 (91,7%)	3 (8,3%)	0,415
	NO	19 (82,6%)	4 (17,4%)	
FLUOROPIRIMIDINA	CAPECITABINA	28 (80,00%)	7 (20,00%)	0,020
	5-FLUOROURACILO	24 (100,0%)	0	
TERAPIA DIRIGIDA	SI	34 (94,4%)	2 (5,6%)	0,61
	NO	18 (78,2%)	5 (21,8%)	

Tabla 6. Respuesta alcanzada en función del esquema de tratamiento.

***Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas.

Otra variable que se analizó fue la SLP. Analizando globalmente los resultados se obtuvo una mediana de 12,164 meses, siendo el mínimo 2,85 y el máximo 72,00 meses (Figura 3).

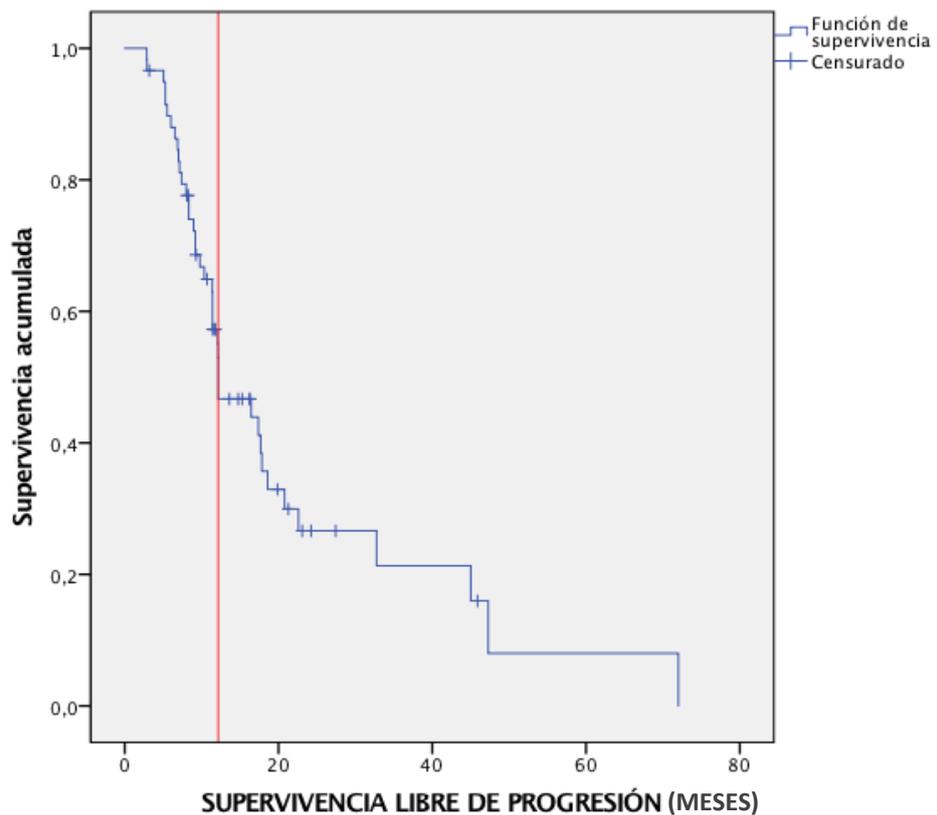


Figura 3. Mediana de la Supervivencia libre de progresión (meses) representada mediante Curva Kaplan- Meier.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de SLP en función de las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, localización del tumor, localización de las metástasis, grado de diferenciación tumoral, RAS y ECOG (Tabla 7).

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS		Mediana de supervivencia	P*
SEXO	HOMBRE	12,07	0,291
	MUJER	16,46	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	COLON	12,13	0,967
	RECTO	12,16	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	COLON DERECHO	9,77	0,104
	COLON IZQUIERDO	17,14	
LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS	HEPÁTICAS	12,16	0,238
	PULMONAR	47,28	
	HEPÁTICA Y PULMONAR	8,00	
	OTRAS	17,67	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	G1+2	16,46	0,940
	G3+4	12,07	
MUTACIÓN EN RAS	SI	15,21	0,066
	NO	11,56	
ECOG**	0	17,16	0,140
	1	12,07	
	2	9,18	

Tabla 7. Cálculo de la supervivencia (meses) alcanzada por el método Kaplan-Meier en función de variables demográficas y clínicas. *Cálculo mediante el Test Long-Rank ***ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la SLP en función de si el paciente había sido intervenido por cirugía al inicio del tratamiento o si había sido rescatado quirúrgicamente (tabla 8).

VARIABLE		Mediana de supervivencia	P*
CIRUGÍA DE INICIO	SI	17,67	0,250
	NO	11,41	
RESCATE CON CIRUGÍA	SI	17,48	0,197
	NO	11,41	

Tabla 8. Cálculo de la mediana de supervivencia libre de progresión (meses) alcanzada por el método Kaplan-Meier en función de variables de cirugía. *Cálculo mediante el Test Long-Rank.

El cálculo de la SLP en función de los diferentes tratamientos farmacológicos no ha podido demostrar que existan diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que recibieron oxaliplatino y los que no; entre aquellos que recibieron fluoropirimidina intravenosa (5-Fluorouracilo) y los que recibieron fluoropirimidina oral (capecitabina) y entre a los que se les administró terapia dirigida y los que no (tabla 9).

VARIABLE DE TRATAMIENTO		Mediana de supervivencia	P*
OXALIPLATINO	SI	12,164	0,725
	NO	12,164	
FLUOROPIRIMIDINA	CAPECITABINA	12,164	0,916
	5-FLUOROURACILO	12,164	
TERAPIA DIRIGIDA	SI	12,164	0,989
	NO	12,066	

Tabla 9. Comparación de las medianas de supervivencia libre de progresión por el método Kaplan-Meier en función de variables de tratamiento *Cálculo mediante el Test Long-Rank.

En cuanto a la **SG**, la mediana se situó en 38,066 meses, siendo el mínimo 3,099 y el máximo 81,03 meses (Figura 4).

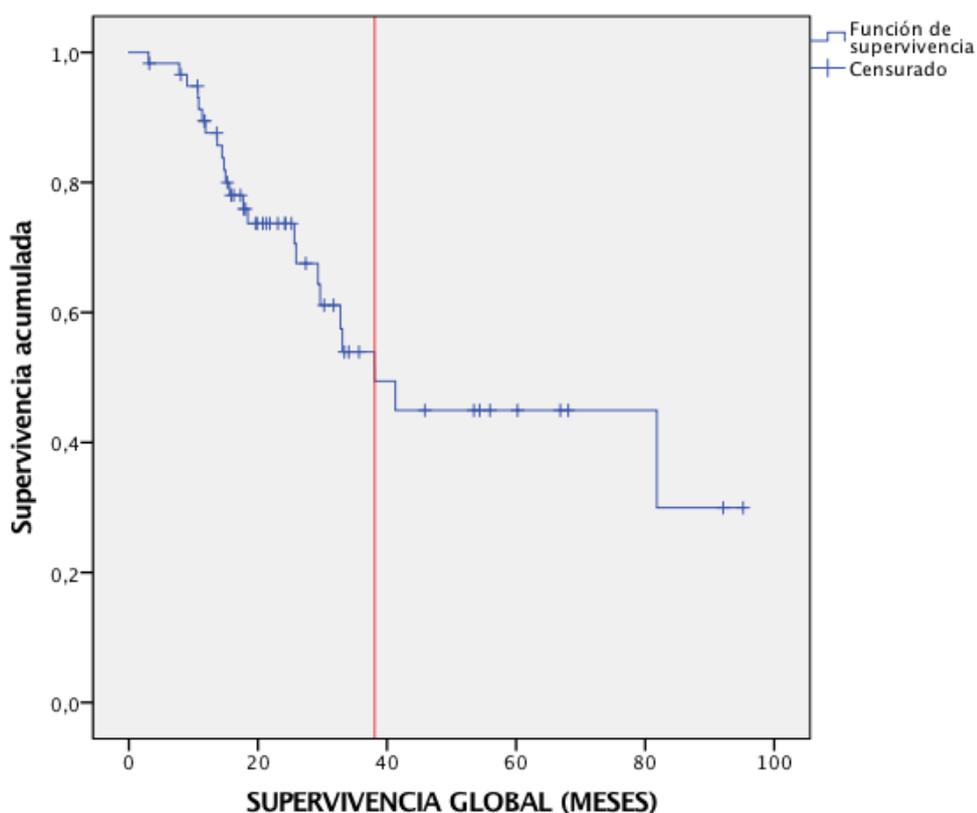


Figura 4: Representación de la supervivencia Global (y mediana de la SG) mediante las curvas de supervivencia Kaplan-Meier en la población estudiada.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la SG en función de las variables demográficas y clínicas: sexo, localización del tumor, localización de las metástasis, grado de diferenciación tumoral, RAS y ECOG (Tabla 10).

VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS		Mediana de supervivencia	P*
SEXO	HOMBRE	38,066	0,332
	MUJER	No alcanza	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	COLON	25,934	0,834
	RECTO	41,279	
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	COLON DERECHO	29,639	0,203
	COLON IZQUIERDO	No alcanza	
LOCALIZACIÓN DE LAS METÁSTASIS	HEPÁTICAS	41,279	0,985
	PULMONAR	No alcanza	

	HEPÁTICA+PULMONAR	33,082	
	OTRAS	25,934	
GRADO DE DIFERENCIACIÓN	1	38,066	0,185
	3	29,311	
MUTACIÓN EN RAS	SI	29,64	0,104
	NO	No alcanza	
ECOG**	0	33.082	0,403
	1	81,083	
	2	No alcanza	

Tabla 10. Cálculo de la supervivencia Global alcanzada por el método Kaplan-Meier en función de variables demográficas y clínicas *Cálculo mediante el Test Long-Rank **ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

No se observaron diferencias significativas en las medianas de SG de los pacientes que fueron tratados con cirugía de inicio con respecto a los que no. Sin embargo, sí se vieron diferencias estadísticamente significativas en función si el paciente había sido intervenido de cirugía de rescate o no (Tabla 11). Se observa que los pacientes rescatados a cirugía presentan una mayor SG que aquellos que a los que no se les intervino ($p < 0,05$) (Figura 5).

VARIABLE		Mediana de supervivencia	P*
CIRUGÍA DE INICIO	SI	33,082	0,558
	NO	41,279	
RESCATE CON CIRUGÍA	SI	No alcanza	0,034
	NO	33,08	

Tabla 11. Cálculo de la mediana de supervivencia global alcanzada por el método Kaplan-Meier en función de variables de cirugía * *Cálculo mediante el Test Long-Rank.

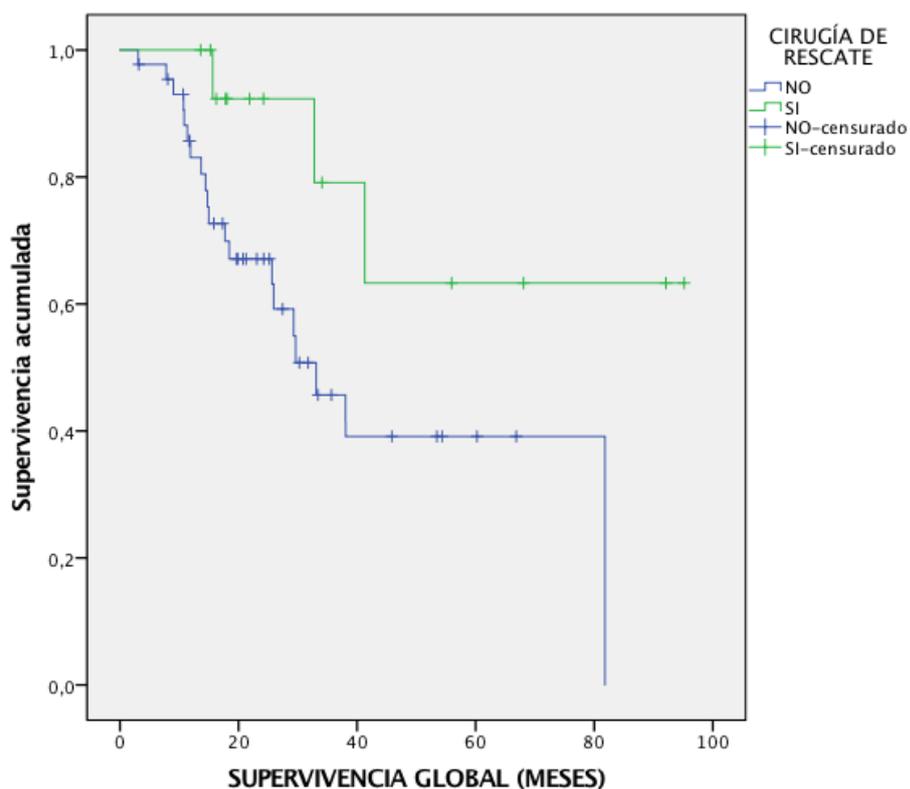


Figura 5. Supervivencia Global en función de si el paciente fue intervenido de cirugía de rescate o no, representada mediante las Curvas Kaplan- Meier.

En el cálculo de la SG en función de los diferentes tratamientos farmacológicos, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos a los que se les administró oxaliplatino y los que no, entre aquellos que recibieron fluoropirimidina intravenosa (5-fluorouracilo) y los que recibieron la fluoropirimidina oral (capecitabina) o entre a los que se les administró terapia dirigida y los que no. Ver tabla 12.

VARIABLE DE TRATAMIENTO		Mediana de supervivencia	P*
OXALIPLATINO	SI	25,934	0,621
	NO	41,279	
FLUOROPIRIMIDINA	5FU	41,279	0,336
	CAPECITABINA	33,082	
TERAPIA DIRIGIDA	SI	33,082	0,702
	NO	No alcanza	

Tabla 12. Comparación de la mediana de la supervivencia Global alcanzada por el método Kaplan-Meier en función de variables de tratamiento. *Cálculo mediante el Test Long-Rank.

6.2.3. Seguridad

Debido a la presencia de efectos adversos, se produjo reducción de dosis de al menos uno de los fármacos en el 57,6% de los pacientes, siendo el porcentaje medio de reducción 14,9%. Se produjo retraso en los ciclos de tratamiento en el 50,8% de los pacientes, e interrupción de al menos una dosis de algún fármaco en el 33,9%. A un 13,6% de los pacientes se les administró factores estimulantes de colonias para el tratamiento de la neutropenia por la quimioterapia. Un 3,4% precisó aporte extra de magnesio debido a la hipomagnesemia producida por antiEGFR (cetuximab y panitumumab) y un 18,6% aporte extra de hierro por anemia. Ningún paciente precisó modificación del esquema antiemético pautado de inicio, ni aporte de eritropoyetina por anemia.

Se estudió si existía relación entre la administración de oxaliplatino, el tipo de fluoropirimidina (5-fluorouracilo/capecitabina) o terapias dirigidas, y variables relacionadas con la seguridad como la reducción de dosis, el retraso en el tratamiento o la interrupción de dosis por toxicidad.

En la tabla 13 se observa que existe asociación estadísticamente significativa ($p=0,049$), entre la administración de oxaliplatino y el retraso en el tratamiento, siendo esta asociación positiva y moderada ya que la Q de yule es 0,568. También se encontró asociación entre la administración de oxaliplatino y la interrupción de dosis, siendo también la asociación positiva y moderada (Q de yule es 0,583). No se observó asociación estadísticamente significativa entre la administración de oxaliplatino y la reducción de dosis.

VARIABLE SEGURIDAD		OXALIPLATINO		P*
		SI	NO	
REDUCCIÓN DE DOSIS	SI	23 (67,6%)	11 (32,4%)	0,223
	NO	13 (52,0%)	12 (48,0%)	
RETRASO EN EL TRATAMIENTO	SI	22 (73,3%)	8 (26,7%)	0,049
	NO	14 (48,3%)	15 (51,7%)	
INTERRUPCIÓN DOSIS DE ALGÚN FÁRMACO	SI	16 (80,0%)	4 (20,0%)	0,032
	NO	20 (51,3%)	19 (48,7%)	

Tabla 13. Relación entre reducción de dosis, retraso o interrupción y el tratamiento con oxaliplatino. * **Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas.

En cambio, se observó una asociación estadísticamente significativa ($p=0,020$) entre el tipo de fluoropirimidina utilizada y el retraso en el tratamiento, de tal manera que los pacientes que fueron tratados con 5-fluorouracilo experimentaron mayor proporción de retrasos en el tratamiento (Q de yule 0,738), con respecto a los pacientes tratados con capecitabina (Tabla 14).

VARIABLE SEGURIDAD		FLUOROPIRIMIDINA		P*
		5-FLUOROURACILO	CAPECITABINA	
REDUCCIÓN DE DOSIS	SI	14 (41,2%)	20 (58,8%)	0,960
	NO	10 (40,0%)	15 (60,0%)	
RETRASO EN EL TRATAMIENTO	SI	19 (63,3%)	11 (36,7%)	0,020
	NO	6 (20,7%)	23 (79,3%)	
INTERRUPCIÓN DOSIS DE ALGÚN FÁRMACO	SI	12 (60,0%)	8 (40,0%)	0,092
	NO	13 (33,3%)	26 (66,7%)	

Tabla 14. Reducción de dosis, retraso o interrupción en función de la administración de 5-fluorouracilo o capecitabina. * **Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas.

No se observó asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con terapias dirigidas o el tratamiento en monoterapia y la reducción, retraso o interrupción de tratamientos (Tabla 15 y 16).

VARIABLE SEGURIDAD		TERAPIA DIRIGIDA		P*
		SI	NO	
REDUCCIÓN DE DOSIS	SI	20 (58,8%)	14 (41,2%)	0,894
	NO	16 (64,0%)	9 (39,0%)	
RETRASO EN EL TRATAMIENTO	SI	21 (70,0%)	9 (30,0%)	0,241
	NO	15 (51,7%)	14 (48,3%)	
INTERRUPCIÓN DOSIS DE ALGÚN FÁRMACO	SI	15 (75,0%)	5 (25,0%)	0,195
	NO	21 (53,8%)	18 (46,2%)	

Tabla 15. Relación entre reducción de dosis, retraso o interrupción y el tratamiento con terapia dirigida (TD). * **Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas.

VARIABLE SEGURIDAD		MONOTERAPIA		P*
		SI	NO	
REDUCCIÓN DE DOSIS	SI	5 (14,7%)	29 (85,3%)	1,000
	NO	4 (16,0%)	21 (84,0%)	
RETRASO EN EL TRATAMIENTO	SI	3 (10,0%)	27 (90,0%)	0,299
	NO	6 (20,7%)	23 (79,3%)	
INTERRUPCIÓN DOSIS DE ALGÚN FÁRMACO	SI	1 (5,0%)	19 (95,0%)	0,115
	NO	8 (20,5%)	31 (79,5%)	

Tabla 16. Relación entre reducción de dosis, retraso o interrupción y el tratamiento en monoterapia.

***Test aplicado:** Chi cuadrado o Test de Fisher para muestras pequeñas.

En la tabla 17 se muestran los efectos adversos registrados en la historia clínica más frecuentes y sus grados de gravedad, según la clasificación CTCAE. Destacan, con una frecuencia superior al 50%, la astenia, neuropatía periférica, diarrea y enfermedad mano pie (eritrodisestesia palmoplantar).

EFEECTO ADVERSO	G1+G2	%	G3+G4	%	TOTAL (N=59)
ASTENIA	40/45	88,89	5/45	11,11	76,27%
NEUROPATÍA PERIFÉRICA	44/44	100,00	0/44	0,00	74,58%
DIARREA	25/34	73,53	9/34	26,47	57,63%
EPP*	31/33	93,94	2/33	6,06	55,93%
MUCOSITIS	19/9	100,00	0/19	0,00	32,20%
NEUTROPENIA	11/18	61,11	7/18	38,89	30,51%
SEQUEDAD CUTÁNEA	14/16	87,50	2/16	12,50	27,12%
ANEMIA	13/14	92,86	1/14	7,14	23,73%
RASH cutáneo	8/9	88,89	1/9	11,11	15,25%
PLAQUETOPENIA	7/9	77,78	2/9	22,22	15,25%
EPISTAXIS	6/7	85,71	1/7	14,28	11,86%
NAUSEAS Y VÓMITOS	5/5	100,00	0/5	0,00	8,47%
PERFORACIÓN INTESTINAL	0/3	0,00	3/3	100%	5,08%

Tabla 17. Efectos adversos más frecuentes y sus grados. *EPP: Eritrodisestesia palmo-plantar.

6.3. Estudio de la influencia de la edad en la elección del tratamiento, la respuesta obtenida y la seguridad.

Para el análisis de la influencia de la edad en la elección del tratamiento quimioterápico, de la respuesta obtenida y la toxicidad, se utilizó una población total formada por la población estudiada hasta ahora, compuesta por mayores de 75 años, y una población formada por 79 pacientes menores de 75 años que fueron tratados en el mismo hospital durante un periodo anterior, siendo la N total 138 pacientes. En los análisis de regresión logística realizados se incluyeron las variables que resultaron estadísticamente significativas en análisis bivariantes previos, además de la edad, el sexo y aquellas variables consideradas de relevancia clínica en cada asociación estudiada.

6.3.1. Influencia de la edad en la elección del tipo de tratamiento

El modelo multivariable obtenido para la elección de esquemas basados en oxaliplatino incluyó la variable edad, por ser la única que presentó significación estadística en el análisis bivariable y sexo y ECOG de inicio, por ser consideradas de relevancia clínica (Tabla 18).

El cálculo del valor inverso de la OR obtenida muestra que los pacientes con CCRm menores de 75 años presentan un riesgo de ser tratados con oxaliplatino 3,86 veces mayor que los pacientes mayores de 75 años.

Variable	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	-1,350	,006	,259	,200	,675	0,147	0,599
SEXO	,745	,120	2,106	,824	5,385		
ECOG		,336					
ECOG tipo 1	-,687	,145	,503	,200	1,266		
ECOG tipo 2	-,559	,505	,572	,111	2,958		
Constante	1,664	,001	5,282				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia ECOG: ECOG tipo 0							

Tabla 18. Estudio de las variables que influyen en la elección de oxaliplatino en el esquema de tratamiento.

En el caso del estudio de las variables que influyen en la elección del tipo de fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina) se incluyeron cuatro variables: edad y cirugía del tumor, ya que resultaron estar estadísticamente asociadas a las variables

resultado en los análisis bivariantes, y sexo y ECOG, por ser clínicamente relevantes. Los pacientes con CCRm mayores de 75 años presentan un riesgo de ser tratados con fluoropirimidina oral 3,53 veces superior que los pacientes menores de 75 años (Tabla 19).

Variable	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	1,216	,009	3,529	1,369	9,098	0,196	0,786
SEXO	-,316	,475	,729	,307	1,734		
ECOG		,139					
ECOG tipo 1	,803	,062	2,232	,962	5,181		
ECOG tipo 2	-175	,835	,839	,161	4,386		
CIRUGÍA DE INICIO	,517	,289	1,676	,645	4,360		
Constante	-,974	,010	,378				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia ECOG: ECOG tipo 0 Categoría de referencia Cirugía de inicio: NO							

Tabla 19. Variables que influyen en la elección de tipo del tipo de fluoropirimidina en el esquema de tratamiento.

Para el estudio de las variables que influyen en la elección de terapias dirigidas para el tratamiento de la enfermedad metastásica, se incluyó la edad, por resultar estadísticamente significativa, sexo y ECOG. El cálculo del valor inverso de la OR obtenida muestra que los pacientes con CCRm menores de 75 años presentan un riesgo de ser tratados con terapias dirigidas de 2,38 veces mayor que los pacientes mayores de 75 años (Tabla 20).

Variable	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	-,867	,040	,420	,177	,988	0,090	0,997
SEXO	,245	,448	1,277	,531	3,071		
ECOG			,234				
ECOG tipo 1	-,619	,160	,538	,227	1,277		
ECOG tipo 2	-1,068	,180	,344	,072	1,637		
Constante	1,519	,001	4,566				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia ECOG: ECOG tipo 0							

Tabla 20. Variables que influyen en la elección del tratamiento con terapias dirigidas.

Por último, se realizó el análisis de las variables que influyen en el uso de esquemas basados únicamente en monoterapia oral, respecto al resto de los esquemas terapéuticos. Al igual que en el caso anterior, únicamente se incluyeron en el análisis la edad, el sexo y ECOG. Los resultados obtenidos presentes en la tabla 21 indican que los pacientes con CCRm mayores de 75 años presentan un riesgo de ser tratados con esquemas basados en monoterapia oral de 4,954 veces mayor que los pacientes menores de 75 años.

Variable	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	1,600	,050	4,954	1,001	24,760	0,101	0,923
SEXO	-,208	,764	,812	,209	3,155		
ECOG		,712					
ECOG tipo 1	,566	,412	1,761	,455	6,819		
ECOG tipo 2	,137	,719	1,548	,142	16,827		
Constante	-3,167	,000	,042				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia ECOG: ECOG tipo 0							

Tabla 21. Variables que influyen en la elección de esquemas basados en monoterapia oral.

Además del tipo de tratamiento, se estudió qué variables podían influir o explicar el inicio de tratamientos con dosis reducidas, con respecto a las dosis propuestas en las guías de práctica clínica habituales. Los pacientes con CCRm mayores de 75 años presentan un riesgo 8,635 veces mayor de ser tratados con dosis iniciales reducidas que los menores de 75 años. El sexo, ECOG, localización del tumor, tipo de fluoropirimidina, mutación en RAS y la cirugía de inicio no resultaron estadísticamente asociadas (Tabla 22).

VARIABLE	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	2,156	,023	8,635	1,338	55,706	0,370	0,188
SEXO	-,187	,784	,830	,218	3,154		
ECOG		,365					
ECOG tipo 1	,590	,356	1,804	,515	6,316		

ECOG tipo 2	1,387	,177	4,004	,535	29,958		
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	,626	,370	1,869	,477	7,330		
MUTACIÓN EN RAS	,949	,124	2,583	,770	8,665		
FLUOROPIRIMIDINA	,977	,117	2,656	,783	9,008		
CIRUGÍA TUMOR	-,165	,797	,847	,241	2,985		
Constante		,000					
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia ECOG: ECOG tipo 0 Categoría de referencia localización del tumor: recto Categoría de referencia mutación en RAS: NO Categoría de referencia fluoropirimidina: 5-fluorouracilo Categoría de referencia cirugía del tumor: NO							

Tabla 22. Variables que influyen en el inicio con dosis reducidas de fármacos.

6.3.2. Influencia de la edad en la respuesta obtenida

En el análisis multivariante realizado para determinar las variables que influyen en la respuesta al tratamiento se incluyeron: sexo y edad, y el uso de terapias dirigidas. La variable edad no resultó asociada de forma estadísticamente significativa ($p > 0,05$), por lo que no podemos afirmar que influya en la respuesta al tratamiento (Tabla 23).

VARIABLE	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	,078	,903	1,081	,309	3,777	0,136	0,674
SEXO	,030	,962	1,031	,291	3,646		
TERAPIA DIRIGIDA	1,730	,006	5,638	1,633	19,472		
Constante	,898	,172	2,455				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia ECOG: ECOG tipo 0							

Tabla 23. Variables que influyen en la respuesta al tratamiento quimioterápico.

6.3.3. Influencia de la edad en la seguridad

El modelo multivariable que determina qué variables explican la reducción de dosis incluyó la edad y el sexo. Los resultados obtenidos indican que los pacientes con CCRm mayores de 75 años presentan un riesgo de reducción de dosis en sus tratamientos 2,436 veces mayor que los pacientes menores de 75 años (Tabla 24).

VARIABLE	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	,890	,023	2,436	1,128	5,263	0,061	0,992
SEXO	-,122	,762	,885	,400	1,956		
Constante	-,496	,157	,609				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer							

Tabla 24. Variables que influyen en la reducción de dosis.

Para el estudio de las variables que influyen en el retraso de los tratamientos se incluyó la edad, el sexo, el tipo de fluoropirimidina, tratamiento con oxaliplatino y la presencia de toxicidad tipo 3 y 4 ($p < 0,05$) (Tabla 25).

VARIABLE	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	,715	,164	2,044	,746	5,596	0,083	0,806
SEXO	,341	,466	1,407	,562	3,524		
FLUOROPIRI- MIDINA	-1,623	,001	,197	,073	,532		
OXALIPLATINO	,861	,108	2,365	,828	6,753		
TOXICIDAD GRADO 3 Y 4	1,281	,008	3,600	1,396	9,284		
Constante	-,842	,173	,431				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia fluoropirimidina: 5-Fluorouracilo Categoría de referencia oxaliplatino; NO Categoría de referencia toxicidad grado 3 y 4: NO							

Tabla 25. Variables que influyen en el retraso de los tratamientos.

Como la edad presenta una $p > 0,05$ no podemos afirmar que influya en el retraso de los tratamientos. Si que podemos observar que los pacientes en tratamiento con capecitabina presentan 5,076 menos riesgo de sufrir retrasos en sus tratamientos y los tratados con oxaliplatino 2,365 veces más riesgo de presentar retrasos (Tabla 25).

En el caso de las variables que influyen en la interrupción de dosis de algún fármaco, únicamente el tratamiento con esquemas basados en oxaliplatino obtuvo significación estadística, por lo que no podemos afirmar que la edad influya en la interrupción de los tratamientos (Tabla 26).

VARIABLE	B	Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)		R ² Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
				Inf	Sup		
EDAD	,546	,221	1,726	,720	4,137	0,083	0,428
SEXO	-,385	,389	,680	,283	1,636		
OXALIPLATINO	1,324	,019	3,757	1,238	11,402		
Constante	-1,849	,002	,157				
Categoría de referencia edad: <75 años Categoría de referencia sexo: mujer Categoría de referencia oxaliplatino: NO							

Tabla 26. Variables que influyen en la interrupción de dosis de algún fármaco.

Todos los modelos multivariantes obtenidos presentaban un valor bajo para la R² de Nagelkerke, que oscilaba entre 0,061 y 0,370, lo que significa que tan solo eran capaces de explicar un pequeño porcentaje (6,1% al 37,0%) de la variabilidad de las variables del modelo, sin embargo, obtuvieron un valor de p en la prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow superior a 0,05 (no significativo), lo que implica un buen ajuste del modelo.

7. Discusión

El presente estudio tuvo como objetivo determinar la efectividad y seguridad del tratamiento oncológico en pacientes con CCRm, así como evaluar la posible influencia de la edad en la elección de tratamientos, en la efectividad y seguridad de los fármacos.

En lo que respecta a las características de nuestra población, la edad mediana de diagnóstico de nuestros pacientes fue de 76 años, similar a la de otros estudios realizados en población anciana, como el de Lund CM et al⁴⁰. Según los datos de la literatura europea la relación varón/mujer para el CCR es de 1,5/1⁴¹. Sin embargo, en nuestro estudio se ha encontrado una relación muy superior (2,46/1); esta discrepancia podría deberse al bajo tamaño de la población estudiada. En relación al ECOG, todos los pacientes presentaron un ECOG menor o igual que 2, y tan sólo un 8% un ECOG de 2. Estos resultados confirman lo propuesto por las guías de prácticas habituales ESMO, donde según éstas, los pacientes con ECOG tipo 3 no serían candidatos a tratamiento quimioterápico, requiriendo únicamente control sintomático⁴².

La localización más frecuente del tumor primario fue colon, con 69,5% de los pacientes, frente al cáncer de recto, lo que coincide con estudios realizados tanto en población general como en población de edad avanzada^{40,42,43}. Un aspecto que cada vez tiene más importancia es la localización del tumor dentro del colon. En nuestro estudio la localización en colon izquierdo fue más frecuente que en el derecho, lo que discrepa con los datos existentes^{14,44}. La relevancia de la localización del tumor en un lado u otro del colon radica en que los pacientes cuyo tumor se origina en el lado izquierdo tienen un mejor pronóstico que en lado derecho⁴⁵, por tanto nuestra población tenía un mejor pronóstico de la enfermedad. En cuanto a la localización de las metástasis, un 44,1 % de los pacientes de nuestra población presentó metástasis en hígado, siendo por tanto la localización más frecuente, dato que coinciden con los descritos ampliamente en la bibliografía¹⁰.

Uno de los aspectos más importantes en la selección del tratamiento es la determinación del estado mutacional RAS, ya que los pacientes con RAS mutado no son aptos para el tratamiento con fármacos anti-EGFR, lo que limita las opciones de tratamiento⁴⁶. En nuestra población, el 53% presentaban mutación en este protooncogen. El estudio realizado en ancianos por Lund CM et al. obtuvo tasas similares de mutación de EGFR⁴⁰, tasas que a su vez se asemejan a las de otros estudios desarrollados en población adulta⁴⁷.

Por lo que respecta al **tipo de tratamiento** antineoplásico, en todos los casos analizados la elección del esquema terapéutico se adecuó a lo propuesto en las guías de práctica clínica, comúnmente utilizadas en la población adulta¹⁷. En el análisis por regresión logística realizado,

los pacientes ancianos presentaron más riesgo de ser tratados con esquemas basados en capecitabina, en monoterapia o con dosis reducidas de fármaco, y menor probabilidad de ser tratados con oxaliplatino en comparación con los menores de 75 años. Actualmente existen guías que recopilan recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad desde un punto de vista multidisciplinar. Las guías ESMO clasifican a los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica en *fit* o *unfit*. Los pacientes *fit* se tratarían con todas las opciones terapéuticas disponibles, independientemente de la edad, mientras que los *unfit* se deberían tratar con dosis reducidas o tratamientos de menor toxicidad, o únicamente medidas de soporte cuando el clínico considere al paciente como no apto para recuperación. Estas guías recomiendan como tratamiento de primera línea el uso de dobletes basados en oxaliplatino (Folfox o Capox) o en irinotecán. En pacientes frágiles o *unfit*, considerados como no aptos para estos tratamientos, se recomienda la utilización de esquemas en monoterapia que puedan resultar menos agresivos para el paciente¹⁷. El estudio DISCO, realizado por Lund et al, cuyo objetivo principal era el mismo que este trabajo, mostró también, que los pacientes mayores de 75 años tenían más probabilidad de recibir monoterapia (OR = 1.89, IC 95% 1.28–2.78) y dosis más bajas (OR:4,34, IC95% 2,94-6,25) que los pacientes jóvenes⁴⁰.

En nuestro estudio, la determinación de la influencia de la edad en la población total mostró una menor utilización de esquemas basados en terapias dirigidas en la población mayor de 75 años. Aproximadamente un 60% de nuestra población anciana fue tratada con esquemas basados en terapias dirigidas, datos similares a los obtenidos por Y Liang et al en un estudio realizado en octogenarios donde un 57,9% de su población a estudio fue tratada con estos fármacos⁴⁸. Pese a ser bien toleradas, se dispone de pocos estudios realizados en este tipo de población. Una reciente revisión sistemática⁴⁹, analizó el porcentaje de inclusión de pacientes ancianos y frágiles en ensayos clínicos. Este estudio observó que, de los 54 estudios incluidos, en nueve de ellos, se excluyeron a pacientes ancianos. Cuando se analizó la inclusión de pacientes frágiles, se localizaron 20 ensayos que los excluyeron, principalmente por hipertensión arterial no controlada, insuficiencia cardiaca, tratamiento con anticoagulantes o inadecuado aclaramiento de creatinina. Otro aspecto analizado en la revisión sistemática fue la edad al inicio del estudio, en el 93% de los ensayos la mediana de edad de la población incluida fue menor de 65 años. El trabajo acaba concluyendo que los resultados de los ensayos controlados aleatorizados relativos a las terapias dirigidas pueden extrapolarse solamente a pacientes ancianos sin comorbilidades relevantes.

En relación a la **efectividad**, la mediana de SLP en la población anciana fue de 12 meses, similares a los obtenidos por Escolano et al para la población general⁵⁰. Sin embargo, la mediana

de SG de nuestro estudio se situó en 38 meses, dato que discrepa con los obtenidos en otros estudios, donde la mediana de SG se encuentra en 18-24 meses¹⁷. Esta mayor supervivencia puede ser debida a que la mayor parte de nuestros pacientes presentaban tumores localizados en el colon izquierdo, que como ya hemos mencionado anteriormente presenta mejor pronóstico que el derecho.

El bajo tamaño de nuestra población estudiada no ha permitido encontrar diferencias estadísticamente significativas en la respuesta y supervivencia (SLP y SG) de ninguna de las variables clínicas y demográficas. Si embargo, varios estudios han permitido conocer que pacientes que presentan mayor número de localizaciones metastásicas, tumores pobremente diferenciados (grado 3-4), y RAS mutado, presentan un peor pronóstico¹⁹. En nuestro estudio, a pesar de que la SLP en función de la mutación en RAS no obtuviera significación estadística, puede observarse tendencia de mayor SLP en RAS no mutado frente a RAS mutado, siendo la mediana de supervivencia de 15,22 meses frente a 11,55 meses ($p=0,066$).

Respecto a si existieron diferencias en la efectividad en función de si los pacientes fueron quirúrgicos de inicio o fueron llevados a cirugía de rescate, no se han observado diferencias estadísticas en las tasas de respuesta de ninguno de ellos, ni tampoco en la SLP. En el estudio realizado por Escolano et al⁵⁰, en la población general, sí que se observaron mejoras en la SLP de aquellos pacientes que fueron rescatados a cirugía (14 vs 9). En cuanto a la SG, en nuestro estudio, no se encontraron diferencias en función de si fueron quirúrgicos de inicio o no, pero sí en función de si fueron o no rescatados a cirugía, lo que sugiere que el rescate quirúrgico supone uno de los factores que influyen en la mejora de la supervivencia global de estos pacientes, tal y como encontramos en la bibliografía⁵².

En cuanto al uso de esquemas basados en fluoropirimidina oral (capecitabina) o intravenosa (5-fluorouracilo), en nuestro estudio, el tratamiento con 5-fluorouracilo se asoció con una mejora en la respuesta al tratamiento, pero no en la SLP y SG. En el estudio de Hoff PM et al⁵¹, que comparaba capecitabina frente a 5-fluorouracilo en monoterapia, se observaron tasas de respuesta tumoral significativamente mayores en el grupo de capecitabina que en el grupo de 5-fluorouracilo, sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SLP y la SG, en ambos fármacos. En el estudio realizado por Seymour MT et al tampoco se encontraron diferencias en términos de supervivencia⁵³.

Respecto al uso de oxaliplatino, en nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de este fármaco y la respuesta al tratamiento, SLP y SG. En el ensayo FOCUS2⁵³, en el que se incluyeron 459 pacientes, el 43% ancianos frágiles mayores de 75 años y el 13% mayores de 80 años; se observó que la adición

de oxaliplatino producía mejora en las tasas de respuesta, pero sin mejora en la SLP de forma significativa.

En cuanto al tratamiento con agentes biológicos, la adición del anticuerpo monoclonal al esquema terapéutico, no se relacionó con mejoras en las respuestas ni en la SLP y en la SG. Los datos obtenidos en el estudio AVEX, estudio realizado en población anciana, que comparan la adición de bevacizumab a los esquemas basados en capecitabina, muestran una mayor respuesta en el grupo de bevacizumab con mejora en la SLP frente a capecitabina sola (9,1 vs. 5,1 meses), pero sin diferencia en la supervivencia global⁵⁴. En otros estudios como el de Kabbiri et al, la adición de bevacizumab mostró beneficio en el tratamiento, en la SLP de 9,2 meses frente a 6,2 meses; y en SG de 19,3 meses frente a 14,3 meses⁵⁵.

En el análisis por regresión logística (mediante la comparación con los pacientes menores de 75 años) no se ha observado que la edad haya influido en la respuesta obtenida, lo que sugiere que, a pesar de la elección de esquemas menos agresivos en la población anciana, no se encuentren diferencias en la respuesta al tratamiento.

En cuanto a la **tolerabilidad** de estos fármacos, en nuestro estudio observamos que había una relación estadísticamente significativa entre la administración de oxaliplatino y el retraso en los tratamientos o la interrupción de dosis, aunque no en la reducción de dosis. Se observó también que había relación entre el tipo de fluoropirimidina utilizada y el retraso en el tratamiento, de tal manera que los pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo experimentaron más retrasos en sus tratamientos, datos que pueden estar relacionados con la menor incidencia de reacciones adversas relacionadas con la capecitabina reportada en estudios como el de Tewkes et al^{56,57}, donde capecitabina, en comparación con el tratamiento con 5-fluorouracilo, produjo una incidencia significativamente menor de diarrea, estomatitis, náuseas y alopecia, así como de reacciones adversas grado graves (3 y 4).

En cuanto al uso de terapias dirigidas, en nuestro estudio, no hubo relación entre la reducción de dosis, retraso de tratamientos e interrupción de dosis de algún fármaco, lo que refleja la buena tolerancia mostrada en la bibliografía para este tipo de pacientes⁴⁷. El bajo perfil de toxicidad de los antiEGFR los convierte en fármacos muy interesantes para la población anciana, aunque se dispone de pocos estudios sobre estos fármacos en este tipo de población. Un fármaco muy empleado en pacientes ancianos es bevacizumab, ya que su uso no se vincula a la mutación de EGFR. Datos del estudio AVEX, reflejan que los pacientes con esquemas quimioterápicos junto con bevacizumab tuvieron más hemorragia, HTA, eventos tromboembólicos y proteinuria en comparación con los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia. Aunque la toxicidad grado 3/4 fue similar, considerándose un fármaco seguro, y

siendo en la actualidad una de las combinaciones preferidas para el tratamiento de la población anciana⁵⁴.

En nuestro estudio no hemos observado que la edad influya en el retraso de los tratamientos e interrupción de dosis, pero sí en la reducción de dosis de los fármacos. Existe controversia en la bibliografía sobre si el riesgo elevado de toxicidad que se detecta en pacientes ancianos depende propiamente de la edad, o está más en relación con la fragilidad del paciente^{58,59}.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, la principal ha sido el pequeño tamaño que conformaba la población a estudio. Los estrictos criterios de selección considerados, incluyendo solamente pacientes de 75 años o más, ha dificultado ampliar el tamaño de nuestra población. Además, la falta de unanimidad para determinar el rango de edad que define al paciente anciano dificulta la comparación con otros estudios realizados en este tipo de pacientes.

Otra de las limitaciones es la ausencia de una historia clínica electrónica que permita recabar toda la información del paciente de manera rápida y sencilla. En el proceso de recogida de datos, a excepción de aquellos referentes a los parámetros bioquímicos, todos los datos clínicos, de tratamiento, efectividad y seguridad se han recogido de la historia clínica en formato papel. Además, los datos referentes a la asistencia de los pacientes en otras comunidades autónomas o en centros privados no quedan reflejados en la historia del paciente en la mayoría de los casos, no obstante, no se espera que estas situaciones pudieran influir de manera importante en los resultados obtenidos.

Por otro lado, la población menor de 75 años utilizada para determinar la influencia de la edad, así como su recogida de datos se llevó a cabo hace cuatro años. Las técnicas de diagnóstico utilizadas, así como la disponibilidad de tratamientos para la primera línea del CCRm no ha cambiado en este periodo de tiempo, lo que hace posible su comparación en la mayoría de las variables analizadas. Sin embargo, no se ha podido llevar a cabo un análisis comparativo de las medianas de supervivencia al ser diferente el periodo de observación de los sujetos.

8. Conclusión. Implicaciones en la práctica clínica

La importancia de este trabajo radica en la poca evidencia disponible en pacientes de edad avanzada. A la vista de los resultados podemos concluir que nuestra población presenta unas características clínicas basales similares a las de la población adulta, sugiriendo que no existen unas características típicas del tumor en pacientes de edad avanzada.

La edad en nuestro medio es todavía un factor discriminante a la hora de administrar tratamientos oncológicos. Nuestros resultados reflejan que en pacientes de edad avanzada es más extensivo el uso de esquemas basados en monoterapia y administración de dosis de inicio más reducidas que las recomendadas en las guías de tratamiento.

A pesar de la elección de este tipo de esquemas menos agresivos, no se observan diferencias en la respuesta obtenida al tratamiento. Sería necesario realizar un estudio más extenso para analizar la supervivencia entre ambos grupos con la suficiente potencia. Sin embargo, este trabajo ha permitido detectar diferencias en la seguridad de los tratamientos, principalmente porque los pacientes de edad avanzada experimentan más reducción de dosis en los tratamientos.

La elevada prevalencia del CCRm en la población anciana hace recomendable investigar los tratamientos en estos pacientes, sin excluir a los pacientes por edad o fragilidad. Debe ser por tanto un equipo multidisciplinar formado por oncólogos y geriatras el que mediante una VGI establezca el tratamiento más adecuado para este tipo de pacientes.

Teniendo en cuenta la heterogeneidad de los pacientes y en ausencia de ensayos clínicos en la población anciana, la realización de estudios en vida real puede ser de gran utilidad. Estos resultados nos permitirán finalmente la creación de guías de práctica clínica específicas para este tipo de pacientes.

9. Bibliografía

1. Beaglehole R, Irwin A, Prentice T. The world health report 2003. Shaping the future [Internet]. Switzerland: World Health Organization; [actualizado Oct 2003; citado Oct 2018]. Disponible en: https://www.who.int/whr/2003/en/whr03_en.pdf
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2018 [Internet]. Madrid: [actualizado Ene 2018; citado Oct 2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
3. Corte MG, Gava R, Vizoso F, Rodríguez JC, Fagilde MC, Abdel-Lah O, et al. Características, patrón de manejo y pronóstico del cáncer colorrectal. Revista de medicina familiar y comunitaria. 2003; 13(3):31-38.
4. Instituto Nacional de Estadística. España y la UE: una comparativa sobre la mortalidad por cáncer [Internet]. INE; [actualizado Jul 2012; citado Oct 2018]. Disponible en: https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INECifrasINE_C&cid=1259938277058&p=1254735116567&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout
5. Williams GR, Sanoff HK. Adjuvant Chemotherapy in Older Adults With Colon Cancer. The Am J hematol oncol. 2001;11(3):5-10.
6. Casado G, Higuera O, Herrero A. Cancer Colorrectar. Farmacia Oncológica. Curso de formación farmacéutica continuada. Ediciones mayo. 2018
7. Cheng X, Chen VW, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Liu L, et al. Subsite-specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender, and age group in the United States. 1992-1997. Cancer: 2001;92(10):2547-54.
8. AECC Asociación Española Contra el Cáncer. Cáncer de colon [Internet]. Madrid: AECC; [actualizado 24 feb 2018; citado 1 Nov 2018]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/que-es-cancer-colon>
9. González Barón M, Espinosa E, Feliu J. Oncología clínica 3ª ed. McGraw Hill-Interamericana de España, 2010.
10. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases. JAMA Surg. 2013;148(4):385.
11. Souglakos J. Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: Implementations for screening and follow-up. Digestive Diseases. 2007; 25:9-19.

12. Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31(4):925-43.
13. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol.* 2012;23(10):2479-516.
14. Betés Ibáñez M, Muñoz Navas M. Factores pronósticos del cáncer colorrectal. *An, Med Interna.* 2008; 25:317-320.
15. Cicenás J, Tamosaitis L, Kvederaviciute K, Tarvydas R, Staniute G, Kalyan K, et al. KRAS, NRAS and BRAF mutations in colorectal cancer and melanoma. *Med Oncol.* 2017;34(2):26.
16. Ciombor KK, Wu C, Goldberg RM. Recent Therapeutic Advances in the Treatment of Colorectal Cancer. *Annu Rev Med.* 2015;66(1):83-95.
17. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386-422.
18. Ochoa FJ, Astudillo H, Alvarado I. Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado. *Gac Mex Oncol.* 2016;13(1):39-46.
19. Cristina A, Romero S, Mesa MP, García E. Valoración Geriátrica Integral. *Tratado Geriátrica para Residentes.* 2007;4(1):59-68.
20. Arking R. *The Biology of Aging: Observations and Principles.* 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
21. Schrijvers D. ESMO handbook of cancer in the senior patient. *Informa Healthcare;* 2010: 193
22. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet.* 2013;381(9868):752-62.
23. Díez P, Arizá A, Vidán MT, Bonanad C, Formiga F, Sanchis J, et al. Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Rev Esp Cardiol.* 2018: [en prensa]
24. Antonio M, Saldana J, Formiga F, Lozano A, González-Barboteo J, et al. 1.a Reunión Nacional de Trabajo Multidisciplinar en Oncogeriatría: documento de consenso. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2012;47(6):279-83.
25. Terret C, Zulian GB, Naiem A, Albrand G. Multidisciplinary approach to the geriatric oncology patient. *J Clin Oncol.* 2007;25(14):1876-81.

26. Repetto L, Venturino A, Frattino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer*. 2003;39(7):870-80.
27. Flores Núñez D. Envejecimiento y cáncer. *Rev Clínica la Esc Med la Univ Costa Rica*. 2017;7(3):11-26.
28. Yee KWL, Pater JL, Pho L, Zee B, Siu LL. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1618-23.
29. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, Trimble EL, Kaplan R, Montello MJ, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21(7):1383-9.
30. Feliu J, Escudero P, Llosa F, Bolaños M, Vicent J-M, Yubero A, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):3104-11.
31. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse S, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015 [Internet]. Bethesda: National Cancer Institute; [actualizado Abr 2018; citado Oct 2018]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/
32. Molina-garrido M, Guillén-ponce C, Blanco R, Saldaña J, Feliú J. Journal of Geriatric Oncology Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9(4):337-345.
33. MJ, Guillén Ponce C. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp*. 2016;33(5):31-39.
34. Li D, de Glas NA, Hurria A. Cancer and Aging. *Clin Geriatr Med*. 2016;32(1):1-15.
35. Walko CM, McLeod HL. Personalizing medicine in geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2581-6.
36. Pérez-Cruz PE, Acevedo F. Clasificaciones en Gastroenterología Escalas de estado funcional (o performance status) en cáncer. *Acta Gastroenterol latinoam*. 2014; 25(3):219-226
37. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 [Internet]. [actualizado Nov 2017; citado Oct 2018]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
38. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999 de 13 de noviembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE de 14/12/1999.

39. Boletín Oficial del Estado. Ley 41/2002 de 14 de noviembre, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en Materia de Información y Documentación clínica. BOE de 15/11/2002.
40. Lund CM, Vistisen KK, Dehlendorff C, Rønholt F, Johansen JS, Nielsen DL. Age-dependent differences in first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: the DISCO study. *Acta Oncol.* 2018;57(11):1445-54.
41. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
42. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, Saffery C, Valle J et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol.* 2011;22(9):2042-8
43. Ochoa-carrillo FJ, Astudillo-de H, Alvarado- I. Cáncer colorrectal metastásico , hacia un tratamiento personalizado. *Gac Mex Oncol.* 2016;13(1):39-46.
44. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous infusión fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cáncer: final report of the Spanish cooperative group for the treatment of digestive tumors trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4224-30
45. Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, Fruth B, Greene C, O'Neil BH, et al. Impact of primary (1º) tumor location on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2016;34(15):3504-3510.
46. Sastre J, Massuti B, Pulido G, Guillén-Ponce C, Benavides M, Manzano JL, et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer.* 2015; 51(11):1371-80.
47. Sáez-López P, Filipovich Vegas E, Martínez Peromingo J, Jiménez Mola S. Cáncer colorrectal en el anciano. Tratamiento quirúrgico, quimioterápico y aportación desde la geriatría. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(5):261-70.

48. Liang Y, Wei C, Tsai J, Jeng Y, Chen K, Cheng A, et al. Treatment efficacy and survival analysis of extremely elderly (80 years of age or older) patients with metastatic colorectal cancer: Single institute retrospective study. *Ann Oncol*. 2018;29(5).
49. Gouverneur A, Salvo F, Berdaï D, Moore N, Fourrier-Réglat A, Noize P. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9(1):15-23.
50. Escolano A, Agustín F, Gimeno B, Navarro I, Palomo P et al. Análisis de la efectividad y seguridad de la primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastático. *Rev. O.F.I.L.* 2015, 25(1):23-28
51. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2282-92.
52. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M, et al. Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas. *Cir Esp*. 2004; 76(5):292-9.
53. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*. 2011;377(9779):1749-59.
54. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label randomized international phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14:1077-85.
55. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009; 10;27(2):199-205.
56. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, van Hazel G, Díaz-Rubio E, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1190-7.
57. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2696-704.

58. Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2000; 14(11A):221-7.
59. Balducci L, Corcoran MB. Antineoplastic chemotherapy of the older cancer patient. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000; 14(1):193-212

Anexo 1

Regímenes de quimioterapia más utilizados en el tratamiento del Cáncer Colorrectal Metastásico (CCRM)⁶.

FÁRMACO	DOSIFICACIÓN	DURACIÓN CICLO
CAPECITABINA ± BEVACIZUMAB	- Capecitabina 1000 mg/m ² dos veces al día, vía oral, días 1-14 - Bevacizumab 5 mg/kg intravenoso, día 1	Cada 21 días
CAPOX ± BEVACIZUMAB	- Capecitabina 1000 mg/m ² dos veces al día, vía oral, días 1-14 - Oxaliplatino 130mg/m ² intravenoso, en 2h, día 1 - Bevacizumab 7,5 mg/kg intravenoso, día 1	Cada 21 días
5FU ± BEVACIZUMAB	- 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² en bolo intravenoso, días 1 - 5-Fluorouracilo 2400mg/m ² en infusión continua de 48h, días 1 - Leucovorina (ácido folínico) 400 mg/m ² intravenoso en 2 h, días 1 y 2 - Bevacizumab 5 mg/kg intravenoso, día 1	Cada 14 días
FOLFOX6 ± AntiEGFR	- 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² en bolo intravenoso, días 1 - 5-Fluorouracilo 2400mg/m ² en infusión continua de 48h, días 1 - Oxaliplatino 85 mg/m ² intravenoso en 2h, día 1 - Leucovorina (ácido folínico) 400 mg/m ² intravenoso en 2 h, días 1 y 2 - Cetuximab 400 mg/m ² como dosis de carga, seguido de 250 mg/m ² iv/semana	Cada 14 días
FOLFOX6 ± BEVACIZUMAB	- 5-Fluorouracilo 400 mg/m ² en bolo intravenoso, días 1 - 5-Fluorouracilo 2400mg/m ² /día en infusión continua de 48h, día 1 - Oxaliplatino 85 mg/m ² en 2h, día 1 - Leucovorina (ácido folínico) 400 mg/m ² intravenoso en 2 h, días 1 y 2 - Bevacizumab 5 mg/kg intravenoso, día 1	Cada 14 días
FOLFIRI± BEVACIZUMAB	- 5-Fluorouracilo 400mg/m ² en bolo intravenoso, días 1 - 5-Fluorouracilo 2400 mg/m ² /día en infusión continua de 48h, día 1 - Leucovorina (ácido folínico) 400mg/m ² intravenoso en 2h, días 1 y 2 - Irinotecán 180mg/m ² iv en 30-120 min, día 1 - Bevacizumab 5 mg/kg intravenoso, día 1	Cada 14 días

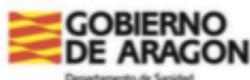
Anexo 2

Escala funcional ECOG.* Eastern Cooperative Oncology Group³⁶.

Escala funcional ECOG*/OMS**	
0	Actividad normal sin limitaciones
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos, aunque sea ligeros. Permanece levantado > 50% del día
3	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar de hospitalización. Encamado la mayor parte del día.
5	Éxito

Anexo 3

Aprobación del estudio por el comité ético de investigación clínica de Aragón.



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI18/242

12 de septiembre de 2018

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 12/09/2018, Acta Nº 15/2018 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Análisis del tratamiento del cáncer de colon metastásico en primera línea en pacientes con edad avanzada.

Alumna: Arantxa Magallón Martínez

Directoras: Mª José Agustín Ferrández y Sara Malo Fumaral

Versión protocolo: Versión 1, 11-07-2018

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA**
DNI 038574568

Firmado digitalmente
por GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 038574568
Fecha: 2018.09.14
13:22:40 +02'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)