



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

### **Influencia de la edad en el tratamiento con quimioterapia intravenosa en cáncer de pulmón no microcítico**

*Influence of age on treatment with intravenous chemotherapy in non-small cell lung cancer*

**Autor: Isabel Becana Jiménez**

**Director: Antonio Antón Torres, jefe del Servicio de Oncología  
Médica Hospital Universitario “Miguel Servet”**

**Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza 2018**



**Universidad Zaragoza**

# ÍNDICE

1. Resumen español	pág. 3
2. Resumen inglés	pág. 4
3. Introducción	pág. 5-18
4. Material y métodos	pág. 19-20
5. Resultados	pág. 21-24
6. Discusión	pág. 25-29
7. Conclusiones	pág. 30
8. Bibliografía	pág. 31-35
9. Anexos	pág. 35-41

## **1. RESUMEN**

**Introducción.** El envejecimiento predispone al desarrollo de numerosas enfermedades, incluyendo el cáncer de pulmón, que es responsable del 19% de todas las muertes causadas por cáncer. Este tipo de cáncer representa el 17% de todos los cánceres en hombres y el 9% de cánceres en mujeres. La edad, estadio y, sobre todo, el estado del paciente determinado por escalas como la Valoración Geriátrica Integral o el ECOG, son factores fundamentales para determinar el tratamiento. Para predecir el riesgo de toxicidad asociado a la quimioterapia en ancianos se utilizan dos índices, Hurria y Extermann, en virtud de los cuales hay que reducir la dosis o aplazar los tratamientos.

**Objetivos.** Determinar si hay modificaciones en la intensidad de la dosis según la edad del paciente. Analizar el impacto de la edad en el tipo de esquema de tratamiento quimioterápico y evaluar la relación entre la edad, el estadio de la enfermedad y el esquema de tratamiento elegido.

**Material y métodos.** Se trata de un estudio descriptivo retrospectivo. La recogida de datos se realizó mediante el programa Oncowin en pacientes mayores de 70 años, a los que durante 2017 se les administró quimioterapia IV en el Hospital Universitario “Miguel Servet”.

**Resultados.** El 74,3% de los pacientes fueron tratados con combinaciones con platino, de los cuales un 12,7% experimentaron reducciones de dosis. Asimismo, un 25,7% fueron tratados con combinaciones sin platino/monoterapia, de los cuales un 15,8% tuvieron reducciones de dosis. Las reducciones de dosis se dieron en un 28,1% del grupo de 70-74 años, 37,9% de 75-79 años y en un 23,1% de 80 años o más.

**Conclusión.** Los pacientes con 80 o más años tuvieron menos reducciones de dosis respecto al resto, probablemente por no llevar tratamiento con platino, a diferencia de los pacientes de 75-79 años y 70-74 años, que en su mayoría recibieron carboplatino y cisplatino, respectivamente.

**Palabras clave.** Cáncer de pulmón, envejecimiento, quimioterapia, valoración geriátrica integral.

## **2. ABSTRACT**

**Background.** Aging is conducive to developing numerous diseases, including lung cancer, which is responsible for 19% of all deceases caused by cancer. This type of cancer accounts for as much as 17% of cancers in men and 9% of cancers in women. Age, stage and, over all, the patient's shape, judging from scales such as comprehensive geriatric assessment or ECOG, are central factors to define the treatment. To predict the risk of toxicity associated to chemotherapy in the elderly two indexes are used, Hurria y Extermann, on the basis of which sometimes it is necessary to reduce the dosis or postpone the treatments.

**Materials and Methods.** This is a descriptive and retrospective study. Data collection was performed using the Oncowin program in patients being older than 70 years who were subjected during 2017 to chemotherapy IV at the Hospital Universitario "Miguel Servet".

**Results.** A proportion of 74.3% of patients were treated with platinum, of which 12.7% experienced a dosis reduction. Likewise, 25.7% of the patients were subjected to a combination without platinum/monotherapy and, of these, 15.8% underwent dosis reduction. Dosis reductions were given to 28.1% of patients of 70-74 years, 37.9% of 75-79 years, and 23.1% of 80 years and older.

**Conclusion.** Patients of 80 years and older had lower dosis reductions than the rest, probably because they were not given platinum treatment, in contrast to the patients of 75-79 years and of 70-74 years, who were mostly treated with carboplatinum and cisplatinum, respectively.

**Keywords.** Comprehensive geriatric assessment, chemotherapy, elderly, lung cancer.

### **3. INTRODUCCIÓN**

#### **Envejecimiento y cáncer**

La edad aumenta el riesgo de contraer ciertas enfermedades como la diabetes, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas, y otros síndromes como la malnutrición, demencia, depresión o incontinencia<sup>1,2</sup>. Se han propuesto varias teorías para explicar la razón por la que el envejecimiento conduce a una mayor susceptibilidad a estas enfermedades. Actualmente, las dos teorías más aceptadas sobre el envejecimiento son el daño oxidativo y la hiperfunción. La teoría del daño oxidativo propone que el envejecimiento se produce como consecuencia de la acumulación de daño molecular causado por especies reactivas de oxígeno (ROS) que normalmente son producidas como un subproducto del metabolismo<sup>3</sup>. Las ROS son capaces de oxidar las proteínas, lípidos y ADN, lo que a su vez activa la maquinaria celular implicada en la reparación del daño oxidativo. Una parte importante de esa maquinaria la constituyen los genes supresores de tumores, que son de dos tipos. Unos ("caretakers") ayudan a prevenir el daño al ADN o a repararlo, y otros ("gatekeepers") eliminan las células que son propensas a convertirse en neoplásicas. Por otro lado, la teoría de la hiperfunción, que es más reciente, propone que el envejecimiento está programado desde la juventud y que no ocurre por acumulación de lesiones oxidativas sino por hiperactividad de determinadas vías metabólicas como el sistema TOR, que actúa como un sensor de nutrientes<sup>4</sup>. Últimamente, se ha propuesto que los procesos en que se basan ambas teorías, daño oxidativo e hiperfunción, actúan de modo sinérgico ya que en las células cancerosas acumulan mutaciones como resultado de la oxidación de bases del ADN, a la vez que se convierten en hiperactivas metabólicamente al estar inducida la división celular<sup>2</sup>.

Actualmente, según los datos del Instituto Nacional del Cáncer las personas con >65 años tienen 11 veces más riesgo de desarrollar cáncer que las personas entre 25 y 44 años y de dos a tres veces más riesgo que las que tienen entre 45 y 64 años. Además, más del 50% de los tumores malignos suceden en personas con >65 años. Los tumores más frecuentes se producen en personas de edad muy avanzada: el 14% de los tumores de vejiga se diagnostican en pacientes con >85 años, así como el 13,4% de los tumores de páncreas, el 12,2% de los tumores gástricos o el 12,1% de los tumores colorrectales<sup>5</sup>. Hacia el año 2030, aproximadamente el 70% de todos los cánceres se diagnosticarán en individuos con >65 años<sup>6</sup>. Dicho aumento de la incidencia de cáncer con la edad se explica tanto por el aumento del ritmo de crecimiento poblacional a nivel mundial (1,18% por año, unas 83 millones de personas) como por la mayor esperanza de vida (901 millones con >60 años, lo que representa el 12% de la población mundial). Actualmente, Europa tiene el mayor porcentaje mundial (24%) de habitantes con >60 años<sup>7</sup>.

Una de las enfermedades asociadas al envejecimiento más importantes en términos de mortalidad es el cáncer de pulmón. Este tipo de cáncer representa el 17% de todos los

cánceres en hombres y el 9% de los cánceres de mujeres, y causa un 19% de todas las muertes por cáncer<sup>8,9</sup>. La supervivencia a los 5 años para los pacientes con cáncer de pulmón es de aproximadamente un 16%. En España, su incidencia ha ido aumentando de forma muy importante en los últimos años, siendo la incidencia estimada de cáncer de pulmón en 2017, según la SEOM de 28.645, la de cáncer colorrectal de 34.331 y la de próstata de 30.076, teniendo en cuenta ambos sexos. Además de numerosos factores pronósticos en el cáncer de pulmón, algunos estudios han demostrado que la edad es uno de los que más afectan a la supervivencia de los pacientes<sup>10</sup>. Sin embargo, los datos sobre pacientes mayores de cáncer de pulmón y sobre el efecto de la edad sobre su supervivencia son muy limitados. La inclusión de pacientes mayores >65 años en ensayos clínicos es muy restrictiva, representando tan sólo un 30-40% de los pacientes que se someten a ensayos clínicos, por lo que se produce un sesgo de selección de la muestra<sup>11</sup>. Así, los resultados no pueden ser extrapolados y tampoco las recomendaciones clínicas. Una explicación plausible de esta situación es la presencia de comorbilidades en estos pacientes y las expectativas limitadas de beneficio a largo plazo de la quimioterapia. En general, la eficacia de los tratamientos es similar a la observada en pacientes más jóvenes, pero en los pacientes mayores se observan más efectos secundarios<sup>12</sup>. El pronóstico y el tratamiento del cáncer tienen más correlación con las características del tumor que con la edad, aunque hay que tener en cuenta que en nuestro medio, y sobre todo debido a la comorbilidad, alrededor del 30% de los ancianos diagnosticados de cáncer de pulmón fallecen por causas no relacionadas con el tumor<sup>13</sup>. Conforme avanza la edad, los pacientes son más propensos a tener comorbilidades. Dentro de las comorbilidades a controlar, las enfermedades cardiovasculares son de vital importancia en los grandes fumadores, ya que el 30% de los pacientes con EPOC morirán de una causa cardiovascular y no por causas respiratorias. Además, la coexistencia de comorbilidad conlleva un incremento significativo del consumo de medicamentos que favorece las posibles interacciones con los quimioterápicos<sup>14,15</sup>.

Varios estudios de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) revelan que con frecuencia las personas de >70 años reciben un tratamiento subóptimo al tener en cuenta la edad cronológica en vez de la edad biológica o el estado funcional<sup>14-16</sup>. A partir de esta edad se consideran más significativos los cambios fisiológicos producidos en el organismo, lo que puede modificar la farmacocinética de los medicamentos y aumentar la toxicidad de la quimioterapia. El hígado sufre una reducción del flujo sanguíneo con la consiguiente disminución de la eliminación de fármacos, y la tasa de filtrado glomerular se reduce con la edad. Las reservas de médula ósea también disminuyen pudiendo ocasionar mielosupresión. Se produce una disminución de la capacidad para reparar el daño celular, una pérdida progresiva de proteínas y acumulación de grasa corporal. Además, aumenta el riesgo de patología coronaria y valvulopatías y se deteriora la función ventricular, pudiendo producir insuficiencia cardíaca. Asimismo, en el tracto gastrointestinal disminuye la motilidad y la secreción de enzimas produciendo mucositis y diarrea en algunos pacientes. A estas complicaciones hay que añadir los síndromes geriátricos, tales como la demencia, delirio, depresión, caídas y fracturas espontáneas, aumentando la probabilidad de presentar

neuropatía periférica y neurotoxicidad central<sup>14-17</sup>.

## **Valoración geriátrica integral**

La valoración geriátrica integral (VGI, ver Anexo 9.1) es un método que correlaciona mucho mejor la supervivencia y la morbilidad que la edad cronológica, pudiendo predecir la supervivencia<sup>18,19</sup> y ha demostrado que es mejor para valorar el estado funcional de pacientes con cáncer de edad avanzada en comparación con el ECOG sólo<sup>20</sup>. Los parámetros que evalúa son las funciones cognitivas, estado de ánimo y depresión, estatus nutricional, actividad de la vida diaria, comorbilidades, polifarmacia, síndromes geriátricos y ayuda social<sup>21</sup>. La VGI incluye la escala de Karnofsky y el ECOG. Esta herramienta permite la distinción de los ancianos en tres grandes grupos: (a) pacientes de edad avanzada sin comorbilidad grave ni dependencia alguna (pacientes aptos); (b) pacientes frágiles con dependencia y comorbilidad significativa; y (c) pacientes con alguna dependencia para realizar las actividades cotidianas, con o sin comorbilidad grave (pacientes vulnerables)<sup>22,14,15</sup>. En pacientes aptos se puede utilizar casi cualquier tratamiento, sobre todo poliquimioterapia, ya que lo toleran como los más jóvenes y con resultados parecidos de supervivencia<sup>15</sup>. En pacientes frágiles, se opta por tratamiento sintomático o monoterapia y cuidados paliativos. En pacientes vulnerables, donde más pacientes hay, se recomienda individualizar y realizar ensayos clínicos específicos. También puede aplicarse monoterapia y cuidados paliativos.

La herramienta más utilizada para la evaluación funcional de los pacientes oncológicos ha sido la escala de Karnofsky (KPS) que describe el grado de desempeño físico según porcentajes, siendo 100% aquel paciente completamente funcional y 10% el paciente postrado en cama y completamente dependiente (ver Anexo 9.2). La evaluación se realiza a partir de aspectos de la actividad, el trabajo y el autocuidado. La KPS ha demostrado validez y coherencia interna<sup>23</sup>.

Otra parámetro muy utilizado en oncología es el índice elaborado por el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que mide la repercusión funcional de la enfermedad oncológica en el paciente como criterio de progresión (ver Anexo 9.3). Para algunos autores, esta escala supera algunas de las limitaciones de la KPS. Ambas escalas han demostrado un alto grado de correlación<sup>23</sup>.

## **Cáncer de pulmón: tipología, factores de riesgo y clínica**

**Tipología.** Generalmente, se consideran dos tipos de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o de células no pequeñas, que supone el 85 % del total y el microcítico (CPM) o de células pequeñas, que es un 15%. Dentro de CPNM encontramos diferentes tipos histológicos: (1) Adenocarcinoma. Es el subtipo más frecuente (40%), con un aumento de su incidencia en los últimos años debido al aumento del cáncer de pulmón en

mujeres y al cambio de los cigarrillos con filtro, además de factores como la existencia de cicatrices y enfermedades pulmonares previas (fibrosis, esclerodermia). Este subtipo histológico se localiza generalmente de forma periférica. (2) Carcinoma bronquioloalveolar. Es un subtipo de adenocarcinoma que se puede considerar una entidad clinicopatológica distinta. Son tumores raros, lo habitual es que los adenocarcinomas sean mixtos (>80%).

(3) Carcinoma epidermoide. Hasta la mitad de los años 80 era el tipo histológico más frecuente en nuestro medio, en la actualidad representa un 25% de todos los tumores de pulmón. Es el más relacionado con el tabaco, ya que el 90% se desarrolla en pacientes fumadores. Suelen ser tumores de localización central en los segmentos proximales del árbol traqueobronquial, dando lugar a una obstrucción bronquial y a atelectasias o neumonía.

(4) Carcinoma de células grandes. Es el menos frecuente de todos los cánceres de pulmón (10%). Se trata de una neoplasia epitelial maligna que no cumple los criterios de adenocarcinoma, de un carcinoma epidermoide o de un carcinoma de célula pequeña. Por tanto, su diagnóstico es por exclusión. Suelen aparecer en fumadores y tener una localización periférica. Se presentan como grandes masas periféricas con frecuentes áreas de neumonitis<sup>9</sup>.

**Factores de riesgo.** El factor ambiental más importante (90%) asociado al desarrollo de cáncer de pulmón es el tabaquismo. El riesgo de padecer cáncer de pulmón está relacionado con el número de cigarrillos fumados y con la duración del hábito. Existe evidencia de un aumento del riesgo de presentar un cáncer de pulmón en los no fumadores expuestos con regularidad al humo del tabaco y que constituye el tabaquismo pasivo. Cuando se abandona el consumo de tabaco, el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón va disminuyendo gradualmente a lo largo de 15 años. El tratamiento con radioterapia torácica aumenta el riesgo de aparición de segundos tumores primarios de pulmón como tras una mastectomía por cáncer de mama o tras un linfoma de Hodgkin. Otros factores de riesgo son la exposición al asbesto (amianto), al radón y a carcinógenos ambientales como el clorometil éter, los hidrocarburos policíclicos aromáticos y el níquel. Asimismo, hay factores genéticos con gran incidencia sobre el cáncer de pulmón. Los familiares no fumadores de individuos con cáncer de pulmón tienen un riesgo 2-3 veces superior a desarrollar cáncer de pulmón que los individuos sin antecedentes. Por otro lado, la capacidad determinada genéticamente para inducir enzimas del sistema citocromo P450, que interviene en el metabolismo de diversos carcinógenos, se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Aunque no existe una alteración genética concluyente para definir el riesgo de padecer este tipo de cáncer, sí se conocen algunas alteraciones genéticas frecuentes como la pérdida de control regulatorio del gen p53, la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la presencia de anomalías de K-RAS en los adenocarcinomas<sup>9,24</sup>.

**Clínica.** El cáncer de pulmón es uno de los tumores frecuentemente asociado con síndromes paraneoplásicos debido a los efectos a distancia no relacionados con metástasis, como el síndrome de caquexia-anorexia y la astenia. La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón presenta enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico, lo que refleja la biología del tumor, la ausencia de síntomas hasta que la enfermedad está localmente avanzada

o es metastásica, y a la falta de pruebas de cribado efectivas. Aproximadamente las tres cuartas partes de los pacientes tienen uno o más síntomas en el momento del diagnóstico, siendo el síntoma más frecuente la tos persistente (50-75%), seguida de disnea (25%), hemoptisis (25%), dolor torácico (20%), disfonía y síndrome de Pancoast. La enfermedad metastásica puede afectar al hígado, hueso, suprarrenales y cerebro<sup>9</sup>.

## **Tratamiento cáncer no microcítico**

En cuantos a los tratamientos, el cáncer de pulmón se puede abordar mediante cirugía, radioterapia y quimioterapia.

**CIRUGÍA.** La cirugía es el mejor tratamiento curativo para los pacientes con **estadios I y II**, la lobectomía con linfadenectomía es de elección frente a la neumonectomía en pacientes operables, con buen estado general y adecuada reserva funcional respiratoria<sup>9,22</sup>. Tras la cirugía de resección completa se aconseja la quimioterapia adyuvante en estadio II con adenopatías N1 y buen estado general. La radioterapia esterotáctica ablativa es una alternativa a la cirugía para los que tienen una aceptable situación funcional<sup>25</sup>.

**RADIOTERAPIA.** La radioterapia torácica es el tratamiento de elección en los pacientes con **estadios I, II y III** que no aceptan la cirugía o en los que está contraindicada. Hay que reseñar que se producen numerosos efectos secundarios (tos seca, esofagitis, radiodermatitis, neumonitis posradiación) por la cantidad de parénquima pulmonar y de otros órganos irradiados<sup>22</sup>. La **ablación con radiofrecuencia** consiste en el uso de ondas de radiofrecuencia que se emiten desde un emisor colocado en el tumor para generar calor, produciendo la necrosis del mismo. Esta técnica se ha utilizado en pacientes con tumores muy pequeños no candidatos a cirugía<sup>9</sup>. La **radioterapia esterotáctica** es otra técnica especialmente indicada para los pacientes que no toleran la cirugía pero tienen un buen estado clínico (Performance Status PS 0-2), con tumores <5 cm de diámetro y sin adenopatías (estadio I)<sup>22</sup>. La radioterapia posoperatoria en pacientes intervenidos no se recomienda en estadios I y II. Sin embargo, en los pacientes con N2 patológico la radioterapia posoperatoria estaría indicada por presentar un riesgo elevado de recurrencia locorregional.

**QUIMIOTERAPIA.** Aunque el tratamiento quirúrgico es el de elección en pacientes con **estadios I y II**, más del 50% de los pacientes con estadio IB y del 70% con estadio II recidivan y mueren por la enfermedad. Para evitarlo, se usa la quimioterapia adyuvante. La quimioterapia basada en cisplatino es útil en pacientes con cáncer de pulmón reseccionado en estadios II y III. Sin embargo, aunque los datos en pacientes con estadio IB son menos concluyentes, se recomienda quimioterapia en pacientes con estadio IB de alto riesgo, definidos como tumores mayores de 4 cm, pobre diferenciación, invasión vascular y resección subóptima. Por otro lado, la administración de quimioterapia neoadyuvante, en estos estadios precoces, no parece que mejore la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global al comparar con la cirugía<sup>9</sup>.

En pacientes con **estadio III**, tras resección completa y con metástasis ganglionares N2 y N3, con buen PS, se recomienda quimioterapia y radioterapia combinada, preferiblemente de forma simultánea. Si el N2 es oculto (no conocido antes de la cirugía) tras la intervención se indica quimioterapia adyuvante; si el N2 es discreto (diámetro <2 cm y afectación de una estación ganglionar) se consideran quimio y radio concurrente, o terapia de inducción (quimio o quimio/radio seguida de cirugía)<sup>22</sup>.

El **estadio IV** incluye el 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón. La quimioterapia mejora la supervivencia a un año en más de un 35%. Las opciones terapéuticas para los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica son quimioterapia o tratamientos diana, siendo la quimioterapia con finalidad paliativa el tratamiento de elección para el estadio IV. Para los pacientes con un buen estado clínico, el tratamiento es un doblete de quimioterapia, que incluya platino, al que se añade bevacizumab en casos de tumores no escamosos sin hemoptisis. En cambio, a los pacientes con PS 3-4 se les puede aplicar sólo tratamiento de soporte. Si hay una alteración molecular, tal como la mutación de EGFR o la translocación de ALK, la terapia dirigida es el tratamiento de elección<sup>25</sup>.

## Resumen del tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico en el anciano<sup>9</sup>

Estado	Tratamiento estándar	Tratamiento complementario	Tratamiento alternativo
I, II	<p>Cirugía: en anciano con buen estado, adecuada función pulmonar, sin contraindicación clínica</p> <p>Aconsejable: lobectomía. Sopesar resecciones más limitadas</p>	<p>- Valorar QT adyuvante en ancianos con E II (N1), buen estado general y resección completa.</p> <p>- RT postoperatoria sólo si existen márgenes quirúrgicos positivos para tumor</p>	<p>- Videotoracoscopia en E I (<math>\leq</math> 5cm No) o resección sublobar si existe riesgo perioperatorio y comorbilidad</p> <p>-RT estereotáxica (E I) si el paciente no tolera la cirugía (estado clínico 0-2)</p>
III	<p>-N2 (en general) y N3:</p> <p>Con buen estado clínico y escasa comorbilidad: individualizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QT-RT combinados, concurrente o secuencial</li> </ul> <p>Mal estado clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RT Único tratamiento</li> </ul>		
- N2 oculto:	Cirugía	QT adyuvante. Precaución en mayores de 75 años y PS > 1	
- N2 discreto	<p>Estado clínico 0-1, escasa comorbilidad, operable, lobectomía, informado:</p> <p>2 opciones: individualizar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• QT y RT concurrente o</li> <li>• Inducción (QT-QT/RT) seguida de cirugía</li> </ul>		
IV	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70- 79 años, con buen estado general: dobletes basados en platino</li> <li>• PS 2 causado por el tumor: mejor 2 QT que uno</li> <li>• PS 3-4: valorar solo tratamiento de síntomas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes menos aptos: un único agente de tratamiento (gemcitabina, vinorelbina, taxanos)</li> <li>• Octogenarios: individualizar</li> </ul>
Con mutaciones genéticas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutación EGFR: se propone gefitinib/erlotinib como primera línea de tratamiento</li> <li>• Fusión ALK: considerar crizotinib como segunda línea de tratamiento.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otra opción: medicación oral: erlotinib, gefitinib.</li> </ul>

Tabla III: Tratamiento del CP no microcítico en el anciano.

Respecto a los fármacos quimioterápicos más frecuentemente utilizados en tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico encontramos:

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel
- Paclitaxel basado en albúmina
- Docetaxel
- Gemcitabina
- Vinorelbina
- Vinblastina
- Pemetrexed
- Irinotecán
- Etopósido

La mayoría de los CPNM se diagnostican en estadios avanzados. El CPNM metastásico suele considerarse inoperable. La extirpación completa del tumor es muy poco probable por lo que se trata de un tratamiento paliativo. Además, la radioterapia puede ayudar a controlar los síntomas de diseminación de la enfermedad<sup>26</sup>.

El tratamiento estándar en el año 2017 del CPNM avanzado es el uso de dos quimioterápicos intravenosos, cisplatino o carboplatino y otro fármaco, como el paclitaxel, gemcitabina o vinorelbina, al que se puede añadir terapia dirigida (bevacizumab)<sup>26,27</sup>. El cisplatino y carboplatino han demostrado igual eficacia respecto a la prolongación de la supervivencia, pero diferente toxicidad. El cisplatino causa más náuseas y vómitos y el carboplatino más adormecimiento y cosquilleo en las manos y los pies, así como plaquetopenia. Por lo tanto, la elección del compuesto con platino debe tener en cuenta el perfil esperado de toxicidad y las comorbilidades del paciente. Además, cuando se utilizaron con paclitaxel o gemcitabina, los fármacos tuvieron una tasa de respuesta equivalente<sup>28</sup>. Si el paciente es frágil, la monoterapia con gemcitabina, vinorelbina o docetaxel es otra opción de tratamiento<sup>26</sup>.

La elección de los quimioterápicos utilizados, además de depender de las comorbilidades del paciente y de su estado de salud general, tienen que tener en cuenta el subtipo histológico del tumor y la presencia de mutaciones<sup>26</sup>.

Los pacientes cuyos tumores contienen determinadas mutaciones del gen receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o del gen cinasa de linfoma anaplásico (ALK), son tratados mejor con terapias dirigidas orales administradas de forma continua. El gefitinib, el erlotinib o el afatinib son opciones para los tumores con el gen EGFR mutado y el crizotinib se ofrece a los pacientes que presentan un reordenamiento del gen ALK<sup>26</sup>. Si un paciente presenta más del 50% de expresión de PD-L1 puede utilizarse inmunoterapia de primera línea con pembrolizumab.

Después de 4-6 ciclos de quimioterapia en doblete, a los pacientes con buen estado general se les puede administrar un tratamiento de mantenimiento para evitar recaídas o recidivas, como el pemetrexed, con o sin la terapia dirigida (bevacizumab) en los CPNM no escamosos. La terapia dirigida con erlotinib puede ser tratamiento de mantenimiento a aquellos pacientes que tengan mutaciones del gen EGFR<sup>26</sup>.

En caso de que haya una recaída o recidiva, se administran tratamientos de segunda o tercera línea que dependerán del tratamiento de primera línea que haya recibido previamente y del estado general del paciente. Las opciones de tratamiento incluyen: quimioterapia (pemetrexed o docetaxel), inmunoterapia (nivolumab o pembrolizumab), terapia antiangiogénica (nintedanib o ramucirumab) en combinación con docetaxel y terapias dirigidas (afatinib, gefitinib, erlotinib, crizotinib, ceritinib, alectinib u osimertinib).

Los pacientes que presenten mutaciones del gen EGFR que hayan recibido tratamiento de primera línea con erlotinib, gefitinib o afatinib y que hayan confirmado la presencia de la mutación T790M, pueden ser tratados con osimertinib de segunda línea<sup>26</sup>.

Los pacientes que tengan reordenamientos del gen ALK que hayan recibido tratamiento de primera línea con crizotinib pueden ser tratados con ceritinib o alectinib de segunda línea<sup>26</sup>.

Recientemente ha aparecido la inmunoterapia con los “immune check point inhibitors” y ya se ha utilizado como primera línea de tratamiento con resultados sorprendentes.

**INMUNOTERAPIA.** Las células neoplásicas aprovechan algunos receptores de los linfocitos T, con función inhibitoria de la respuesta citotóxica, para defenderse del ataque inmune desarrollado frente a ellas, lo que ha permitido identificar dianas específicas en donde los fármacos “immune check point inhibitors” se dirigen y bloquean receptores como PD-1 y PD-L1<sup>29,30</sup>.

Nivolumab y Pembrolizumab se dirigen a PD-1, una proteína de las células T que normalmente ayuda a evitar que estas células ataquen otras células del cuerpo. Al bloquear PD-1, estos medicamentos aumentan la respuesta inmune contra las células cancerosas. Atezolizumab ataca al ligando frente a PD-1 (PD-L1) pudiendo ayudar a estimular la respuesta inmunitaria contra las células cancerosas. El durvalumab también actúa sobre la proteína PD-L1 y es la única inmunoterapia aprobada para CPNM en estadio III irsecable, cuya enfermedad no había progresado después de un tratamiento de quimioradioterapia concurrente basada en platino. También está el ipililumab, que actúa contra el antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTL4-A)<sup>29,30</sup>.

Estos fármacos inmunodesbloqueadores han demostrado ser eficaces en el melanoma metastásico y en el carcinoma renal, y han sido probados con éxito frente al carcinoma de pulmón no microcítico como segunda línea y, recientemente, ensayos aleatorizados los

comparan con quimioterapia estándar en primera línea, como un estudio publicado en abril del 2018 en donde participaron 5 hospitales españoles<sup>29</sup>.

El tratamiento de primera línea en cáncer de pulmón no microcítico avanzado sin mutaciones es la poli-quimioterapia basada en platino. En este estudio reciente realizado en cáncer no microcítico metastásico, no tratado previamente y sin mutaciones de EGFR o ALK, los pacientes recibieron pemetrexed y un fármaco de platino añadiendo pembrolizumab o placebo, dando resultados significativos con una mayor supervivencia global, mayor supervivencia libre de progresión y un discreto aumento de eventos adversos de grado 3 o superior añadiendo pembrolizumab frente a quimioterapia sola. En pacientes con una expresión del 50% o más de PD-L1, pembrolizumab demostró superioridad frente a la quimioterapia citotóxica como tratamiento de primera línea de elección<sup>29</sup>. En la actualidad, la inmunoterapia ya se está utilizando como primera línea y el pembrolizumab ha sido aprobado recientemente para su uso en este contexto<sup>26</sup>. Por lo tanto, es probable que en los próximos años la inmunoterapia sustituya completamente a la quimioterapia de primera línea en pacientes seleccionados.

## **Toxicidad de la quimioterapia**

La VGI, además de predecir la supervivencia en pacientes ancianos con cáncer, en los últimos años se han creado dos índices que permiten predecir el riesgo de toxicidad asociado al uso de quimioterapia en ancianos. El primero de ellos (índice de Hurria), basado en un estudio multicéntrico con 500 pacientes >65 años, considera la toxicidad severa en su conjunto (es decir, no hace distinción entre toxicidad hematológica y no hematológica). Según dicho índice, los factores asociados al riesgo de toxicidad son la baja agudeza auditiva, la presencia de una caída al menos en los últimos 6 meses, tener limitaciones para caminar, ser incapaz de tomar su propia medicación de forma independiente y tener baja sociabilidad como consecuencia de un problema emocional<sup>31,32</sup>. El segundo índice (índice de Extermann) es el Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH), que permite calcular el riesgo de toxicidad hematológica y no hematológica de la quimioterapia en pacientes con cáncer con más de 70 años. En dicho índice están integrados distintos componentes de la VGI, como son la comorbilidad (Cumulative Illness Rating Scale- Geriatric patient, CIRS-G), las AIVD (Lawton-Brody), la polifarmacia (número de fármacos), el estado nutricional (Mini Nutritional Assessment, MNA), la situación cognitiva (Mini Mental State Examination, MMSE) y el estado de ánimo (Geriatric Depression Scale, GDS)<sup>32,33</sup>.

**Tabla IV. Modelos de predicción de toxicidad en el anciano oncológico**

	<b>Extermann y cols. (CRASH)</b>	<b>Hurria y cols. (CARG)</b>
Características de la población	<p>n 518 (≥ 70 años)</p> <p>Edad media: 75,5 años (rango: 70-92)</p> <p>50,4% sexo femenino</p> <p>20,8% pulmón; 20,1% mama; 15,1% LNH; 11,6% colorrectal; 6,9% vejiga, 24,4% otros</p> <p>Estadio I: 5,2%; estadio II: 15,8%; estadio III: 24,1%; estadio IV: 54,8%</p> <p>Finalidad paliativa 54,8%</p>	<p>n 500 (≥ 65 años)</p> <p>Edad media: 73 años (rango: 65-91)</p> <p>56% sexo femenino</p> <p>29% pulmón; 27% gastrointestinal; 17% ginecológico; 11% mama; 10% genitourinario; 6% otros</p> <p>Estadio I: 5%; estadio II: 12%; estadio III: 22%; estadio IV: 61%</p>
Tipo de toxicidad que predice	Hematológica, no hematológica y conjunta	Toxicidad conjunta
Variables que analizaban	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Estadio tumoral</p> <p>IMC</p> <p>PAD</p> <p>Comorbilidad (CIRS-G)</p> <p>Polifarmacia (número)</p> <p>Leucocitos</p> <p>Hb</p> <p>Linfocitos</p> <p>GOT</p> <p>AcI<sup>p</sup> Creat</p> <p>Alb</p> <p>LDH</p> <p>ECOG-PS</p> <p>AMD- Lawton Brody</p> <p>MNA</p> <p>MMSE</p> <p>GDS</p> <p>Invasión ósea o de médula ósea</p> <p>Varias líneas previas de Qt</p> <p>Índice Chemotox</p> <p>Respuesta tumoral</p>	<p>Edad</p> <p>Sexo</p> <p>Tipo de tumor</p> <p>Estadio tumoral</p> <p>Nivel educacional</p> <p>Estado marital</p> <p>Estado de empleo</p> <p>Composición del hogar</p> <p>Raza/etnia</p> <p>IK</p> <p>Subescala del MOS Physical Health para la función física del individuo</p> <p>Subescala del OARS para las AVD</p> <p>Número de caídas en los últimos 6 meses</p> <p>Comorbilidad medida por una subescala del OARS (Physical Health Section)</p> <p>HADS</p> <p>MOS Social Activity Survey (actividad social)</p> <p>MOS Social Support Survey (existencia de apoyo social)</p> <p>Audición</p> <p>IMC</p> <p>Pérdida de peso inintencionada en los últimos 6 meses</p> <p>Test Timed Up and Go</p> <p>Blessed Orientation-Memory-Concentration test</p> <p>Leucocitos</p> <p>Hb</p> <p>Urea sérica</p> <p>Creatinina sérica</p> <p>Albumina</p> <p>Tests de función hepática</p>
Variables predictoras de toxicidad	<p>TAD &gt; 71 mm Hg: 1 pto</p> <p>AMD 10-25: 1 pto</p> <p>LDH&gt;459 U/L: 2 ptos</p>	<p>Anemia (Hb &lt; 11 g/dl en hombres y &lt; 10 g/dl en mujeres): 3 ptos</p> <p>Bajo AcI<sup>p</sup> creatinina (&lt; 34 ml/min según fórmula de Jelliffe): 3 ptos</p> <p>≥ 1 caída en los últimos 6 meses: 3 ptos</p>

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla IV. (Cont.) Modelos de predicción de toxicidad en el anciano oncológico**

	<b>Extermann y cols. (CRASH)</b>	<b>Hurria y cols. (CARG)</b>
Variables predictoras de toxicidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Índice chemotox: 0 ptos si índice 0-0,44; 1 pto si índice 0,45-0,57; 2 ptos si índice &gt; 0,57</li> <li>- ECOG-PS: 0 ptos si ECOG-PS 0; 1 pto si ECOG-PS 1-2; 2 ptos si ECOG-PS 3-4</li> <li>- MMSE &lt; 30: 2 ptos</li> <li>- MNA &lt; 28: 2 ptos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad ≥ 72: 2 ptos</li> <li>- Tumor gastrointestinal o genitourinario: 2 ptos</li> <li>- Dosis estándar de Qt: 2 ptos</li> <li>- Poliquimioterapia: 2 ptos</li> <li>- Mala agudeza auditiva: 2 ptos</li> <li>- Problemas para caminar una manzana: 2 ptos</li> <li>- Precisa ayuda en la toma de su medicación: 1 pto</li> <li>- Baja actividad física por problemas físicos o psicológicos: 1 pto</li> </ul>
Puntuación total (mín-máx)	0-12	0-23
Riesgo de toxicidad severa total en función de la puntuación	<ul style="list-style-type: none"> <li>0-3: 50%</li> <li>4-6: 58%</li> <li>7-9: 77%</li> <li>&gt; 9: 79%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>0-3: 25%</li> <li>4-5: 32%</li> <li>6-7: 50%</li> <li>8-9: 54%</li> <li>10-11: 77%</li> <li>12-19: 89%</li> </ul>
% toxicidad	64% presentó toxicidad severa (32% toxicidad H G4; 56% toxicidad NH G3-4)	53% presentó toxicidad grado 3-5 (39% grado 3; 12% grado 4; 2% grado 5)

*CRASH: Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients; CARG: Cancer and Aging Research Group; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; comorbilidad (CIRS-G); Hb: hemoglobina; GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa (o aspartato aminotransferasa); AcP Creat: aclaramiento de creatinina; Alb: albúmina; AIVD: Actividades Instrumentales de la Vida Diaria; MNA: Mini Nutritional Assessment; MMSE: Mini Mental State Examination; LDH: lactato deshidrogenasa; ECOG-PS: Performance Status (estado basal) según el grupo ECOG; GDS: Geriatric Depression Scale; HADS: Hospital Anxiety Depression Scale; Tox H G4: toxicidad hematológica de grado 4; Tox NH G3-4: toxicidad no hematológica de grados 3-4.*

*Nota: el índice CRASH permite también conocer el riesgo de toxicidad severa hematológica y el riesgo de toxicidad severa no hematológica de forma independiente.*

La quimioterapia no puede distinguir entre células cancerosas y células sanas, como las células de la médula ósea. Como consecuencia, muchos pacientes con quimioterapia, especialmente los más ancianos, presentan un descenso en los niveles de sus células sanguíneas, incluyendo los glóbulos blancos (neutropenia inducida por quimioterapia), teniendo que esperar a que se repongan para reanudar el tratamiento, momento en el que las células cancerígenas pueden reproducirse. La anemia puede estar presente debido a la enfermedad o a su tratamiento y, si se deja sin corregir, puede alterar la actividad del fármaco y aumentar su toxicidad<sup>34</sup>. La neutropenia puede aumentar el riesgo de infección, que puede conducir a retrasos en el tratamiento, cambios de dosis, o en hospitalización, sobre todo en la quimioterapia en el primer y segundo ciclo.

Ensayos prospectivos en pacientes de edad avanzada con linfoma o tumores sólidos han concluido que la edad es un factor de riesgo para la neutropenia inducida por quimioterapia, siendo el riesgo de infección mayor en pacientes con >65 años<sup>35</sup>. El tratamiento de las complicaciones de neutropenia con factores estimuladores de colonias hace que el tratamiento con quimioterapia a dosis estándar pueda conducir a mejores resultados<sup>34</sup>. Para ayudar a minimizar el riesgo, los pacientes de edad avanzada suelen recibir dosis reducidas de quimioterapia. Sin embargo, varios estudios indican que los tratamientos programados con dosis completa pueden mejorar los resultados, especialmente en el caso de tumores potencialmente curables<sup>36</sup>.

Los pacientes que reciben una combinación de diferentes medicamentos de quimioterapia son más propensos a experimentar más efectos secundarios que aquellos que reciben monoterapia. Los efectos secundarios más frecuentes en pacientes tratados con quimioterapia en CPNM son neutropenia, trombocitopenia, anemia y anorexia<sup>26,37</sup>.

Las zonas del cuerpo más afectadas son: médula ósea, folículos pilosos, sistema digestivo y revestimiento de la boca, ya que las nuevas células se forman y se sustituyen rápidamente. Algunos medicamentos de quimioterapia pueden afectar a la fertilidad<sup>37</sup>.

Concretamente, las toxicidades más frecuentes de los quimioterápicos usados en CPNM son:

QUIMIOTERÁPICO	EFFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES
Cisplatino	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Anorexia Tinnitus Neuropatía periférica Fatiga Trombosis
Carboplatino	Neutropenia Trombocitopenia Anemia Toxicidad renal y hepática
Docetaxel	Neutropenia Anemia Trombocitopenia Neuropatía periférica Estomatitis Anorexia Astenia Edema Alopecia
Etopósido	Neutropenia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Anorexia Astenia Alopecia

Paclitaxel	Neutropenia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Linfopenia Estomatitis Anorexia Fatiga Astenia Artralgia Mialgia Neuropatía periférica Alopecia
Pemetrexed	Neutropenia Anemia Leucopenia Estomatitis Faringitis Anorexia Fatiga
Vinorelbina	Neutropenia Anemia Trastornos neurológicos Estreñimiento

*Tabla modificada de los efectos secundarios muy frecuentes con la quimioterapia administrada como monoterapia en el tratamiento CPNM<sup>37</sup>.*

Respecto a los pacientes tratados con terapias dirigidas, antiangiogénicos o inmunoterapia, los efectos secundarios más frecuentes son problemas de la piel, proteinuria e hipertensión. Muchos de los efectos secundarios de las terapias dirigidas pueden prevenirse o controlarse de forma eficaz<sup>37</sup>.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Se trata de un análisis observacional, retrospectivo, descriptivo de cohortes, con la finalidad de valorar la influencia de la edad en el tratamiento quimioterápico intravenoso que han recibido los pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón no microcítico. Para ello, revisamos los pacientes tratados con quimioterapia intravenosa durante el año 2017 en el Hospital Universitario “Miguel Servet” (HUMS), usando el programa de prescripción electrónica Oncowin, que es parte del programa Hospiwin.

Seleccionamos los pacientes con diagnóstico de cáncer broncogénico y diferenciamos los dos tipos mayores: Carcinoma de Pulmón Microcítico (CPM) y Carcinoma de Pulmón No Microcítico (CPNM).

Para nuestro estudio, recogimos los datos de los CPNM, puesto que el 85% de los diagnosticados de cáncer de pulmón son de tipo no microcítico, agrupándolos por edades (>65 años, >70 años y >75 años) y estadio de la enfermedad en el momento del tratamiento (localizada y metastásica), y analizamos los esquemas de tratamiento recibidos, el número de ciclos y las modificaciones de intensidad de dosis (reducciones de dosis y retrasos en la administración), suponiendo que la misma estaba directamente relacionada con la tolerancia y toxicidad del tratamiento.

Todos los datos se recogieron de forma anonimizada.

### **Objetivos del estudio**

#### **Objetivo primario:**

- Determinar si hay modificaciones en la intensidad de dosis según la edad del paciente.

#### **Objetivos secundarios:**

- Analizar los cánceres de pulmón tratados con quimioterapia en el HUMS y ver su distribución por edades.
- Analizar el impacto de la edad en el tipo de esquema de tratamiento quimioterápico del cáncer de pulmón.
- Evaluar la relación entre la edad, el estadio de la enfermedad y el esquema de tratamiento elegido.

## **Metodología**

En referencia al análisis estadístico, los datos se ingresaron a una base en Excel (Microsoft Office Excel 2007) y la estadística descriptiva se realizó, en el caso de las variables cuantitativas, hallando media, mediana y rangos con la edad y la moda en el análisis de los ciclos administrados y los estadios de la enfermedad. Para las variables cualitativas, como cambios en la intensidad de dosis, pacientes con platino o sin platino, se realizaron porcentajes.

Para la revisión bibliográfica se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática en la base de datos de Pubmed. La búsqueda se ha realizado utilizando los términos, entre otros, “chemotherapy toxicity” “elderly and lung cancer” “non small cell lung cancer” eligiendo los artículos según el año y la validez del estudio, prefiriendo los más recientes.

## **5. RESULTADOS**

Durante el año 2017 se realizó la prescripción de quimioterapia intravenosa mediante el programa Oncowin/Hospiwin a 2085 pacientes, que tenían una edad mediana de 64 años (rango: 16-93 años). Subdividiéndolos por edades, el 49,64% (1035 pacientes) eran mayores de 65 años, el 32,08% (669 pacientes) eran mayores de 70 años y el 18,08% (377 pacientes) tenían una edad superior a los 75 años.

Tras realizar la distribución por tipos de tumores, seleccionamos aquellos con diagnóstico de carcinoma broncogénico, que fueron 318, representando el 15,25% de todos los tratados durante el año 2017. De estos pacientes, 56 eran CPM y 262 CPNM (12,56% del total).

La mediana de edad de los CPNM era de 64 años, con un rango entre 33 y 85 años. La distribución por edades era:

- >65 años: 145 pacientes (55,34%)
- >70 años: 87 (33,2%)
- >75 años: 39 pacientes (14,98%)

Considerando los mayores de 70 años, puesto que los menores de 70 se tratarían como si fueran jóvenes, se seleccionó una muestra de 87 pacientes de esta muestra inicial. De los 87 pacientes se excluyeron aquellos en donde el programa informático no ofrecía datos para las variables a analizar (un 14,9%), quedando finalmente la siguiente muestra de 74 pacientes:

- >70 y < 75 años: 32 pacientes (43,24%)
- >75 y < 80 años: 29 pacientes (39,19%)
- ≥80 años: 13 pacientes (17,57%)

Se distribuyó a los pacientes según el rango de edad y se analizaron las variables a estudio:

	70-74 años	75-79 años	≥ 80 años	Total
Nº pacientes	32	29	13	74
Media (años)	71, 87	76,32	82	75,47
Error estándar	1,38	1,53	1,58	3,98
Mediana (años)	72	76	82	75
Estadio moda	IV	III, IV	IV	IV
Estadio IV	21 (65,6%)	18 (62,1%)	8 (61,5%)	47 (63,5%)
Ciclos moda	4	3,4	1	4
Platino	29 (90,6%)	23 (79,3%)	3 (23,1%)	55 (74,3%)
No platino/monoterapia	3 (9,4%)	6 (20,7%)	10 (76,9%)	19 (25,7%)
Reducción dosis	9 (28,1%)	11 (37,9%)	3 (23,1%)	23 (31%)

De los 74 pacientes seleccionados, el 43,24% tenían entre 70 y 74 años y el 56,76 % tenían 75 años o más.

La media de edad de nuestra muestra fue de 75,47 años.

Respecto al estadio de la enfermedad, en estadio IV se encontraban el 63,5% de los pacientes.

En lo que se refiere al tratamiento, se administró combinaciones con platino en un 74,3% de los pacientes frente a combinaciones sin platino/monoterapia, un 25,7%, y según la edad, se administró combinaciones con platino en el 90,6% de los pacientes entre 70 y 74 años, en el 79,3% de los de 75 y 79 años y el 23,1% de los de 80 años o más.

Las combinaciones sin platino/monoterapia fueron dadas en un 9,4% de los pacientes entre 70 y 74 años, en el 20,7% de los de 75 y 79 años y en el 76,9% de los de 80 años o más.

Hubo un 31% de modificaciones en la intensidad de dosis (reducciones de dosis o aplazamientos en la administración del tratamiento), representado en la tabla abreviado como reducción, siendo similares en los tres grupos de edad: en el grupo de 75 a 79 años, un 37,9%, de los de 70 a 74 años, un 28,1%, y de los de 80 o más años, un 23,1%.

En la tabla siguiente se incluyen las características de los pacientes >70 años y el tratamiento recibido:

	PLATINO	SIN PLATINO/MONOTERAPIA
TOTAL: 74 pacientes		
Edad media y rango	74, 27 (70-82)	78, 95 (70-85)
Mediana edad	74	80
Estadio IV	34 (61,8%)	14 (73,7%)
Resto estadios	21	5
Ciclos moda	4	1,3
Pacientes reducción dosis	7 (12,7%)	3 (15,8%)

Los pacientes que llevaron platino representan un 74,3%, siendo la edad media de 74,27 años y el rango de edad de 70 a 82 años frente a los que no llevaron platino o llevaron monoterapia en donde la edad media fue 78,95 años y el rango de edad de 70 a 85 años.

La mediana de edad en pacientes tratados con monoterapia/combinaciones sin platino fue de 80 años, frente a los tratados con platino, 74 años.

De los pacientes tratados sin platino/monoterapia, un 73,68% se encontraban en estadio IV de su enfermedad frente al 61,8% de los tratados con platino.

La moda de ciclos predominante en los que llevaron platino fue 4 frente a 1,3 de las combinaciones sin platino/monoterapia.

Las reducciones de dosis se dieron en un 15,79% en combinaciones sin platino/monoterapia, y en un 12,73% en combinaciones con platino.

Todo ello nos indica que los pacientes que reciben tratamiento sin platino / monoterapia son mayores, tienen estadios más avanzados y reciben un menor número de ciclos, probablemente porque el balance riesgo/beneficio es desfavorable.

Se llevó a cabo un estudio más exhaustivo de cada esquema terapéutico según el rango de edad, estadio, ciclos y reducciones (ver Anexo 9.4).

Para analizar el tipo de tratamiento de primera línea más utilizado se agruparon los pacientes según el esquema de tratamiento recibido:

<b>Esquema terapéutico</b>	<b>Porcentaje de la muestra</b>
<b>Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 más vinorelbina iv 25 mg/m<sup>2</sup> día 1 y vinorelbina oral 70-80 mg/m<sup>2</sup> día 8, cada 21 días</b>	14,86%
<b>Carboplatino AUC = 5 – 6 + paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup>, ambos cada 21 días</b>	25,67%
<b>Carboplatino AUC = 5-6 + Vinorelbina IV 25 mg/m<sup>2</sup> día1 y vinorelbina oral 70-80 mg/m<sup>2</sup> día 8, cada 21 días:</b>	10,81%
<b>Carboplatino 75 mg/m<sup>2</sup> día 1 + gemcitabina 1200 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8 cada 21 días</b>	5,4%
<b>Carboplatino AUC = 5-6 + pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>, ambos cada 21 días</b>	17,57%
<b>Pemetrexed (Alimta®) 500 mg/m<sup>2</sup> día 1 cada 21 días</b>	2,7 %
<b>Vinorelbina 60-80 mg/m<sup>2</sup> ( aprox. 100 mg) o semanal</b>	10,81%
<b>Gemcitabina 1200 mg/m<sup>2</sup> y Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 cada 21 días</b>	4%
<b>Carboplatino monoterapia AUC = 5-6</b>	4%
<b>Pembrolizumab 2mg/kg/cada 3 semanas</b>	4%

El esquema terapéutico más administrado fue carboplatino con paclitaxel y con algo menos de frecuencia carboplatino con pemetrexed, gemcitabina con vinorelbina, carboplatino en monoterapia y pembrolizumab.

## **6. DISCUSIÓN**

Este estudio presenta algunas limitaciones, principalmente, al asumir que la reducciones de dosis se debían a toxicidad o intolerancia del tratamiento y no por otros motivos. Al tratarse de un estudio retrospectivo basado en la prescripción de tratamiento, no tuvimos acceso a la evolución del paciente. Otro aspecto interesante sería haber evaluado mediante alguna escala (ECOG, polifarmacia, comorbilidades, VGL..) si se trataba de un paciente frágil o no. Puesto que el programa Oncowin no nos daba estos datos, elegimos la edad como variable principal para evaluar si hubo correlación con modificaciones en la intensidad de dosis del tratamiento.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico recién diagnosticado tienen más de 70 años<sup>38</sup>. En nuestra serie, sin embargo, la mediana de edad era de 64 años. A priori, los menores de 70 años se tratarían de la misma forma que los más jóvenes por lo que nuestro análisis se ha centrado en pacientes con más de 70 años. En este estudio, como podemos ver en los resultados obtenidos, de los 74 pacientes seleccionados, el 43,24% tenían entre 70 y 74 años y el 56,76 % tenían 75 años o más.

El cáncer de pulmón en más del 70% de los casos se diagnostica como enfermedad localmente avanzada o metastásica<sup>9</sup> siendo alrededor del 40% estadio IV en el momento del diagnóstico<sup>39</sup>. En nuestro estudio el 63,5% de los pacientes se encontraba en un estadio IV de la enfermedad y los tres grupos de edad presentaban este estadio con un porcentaje similar. En el grupo de 75-79 años fue igual de frecuente el estadio III que el IV. Cabe destacar que las personas más jóvenes con CPNM cursan con una enfermedad más agresiva aunque tienen mayor supervivencia y los mayores de 70 años tienen con mayor frecuencia comorbilidades y ECOG 2<sup>40</sup>.

La mayoría de los cánceres de pulmón son carcinomas de célula no pequeña y el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, con un aumento de su incidencia en los últimos años<sup>9</sup>. En nuestro estudio, de la muestra inicial de 318 pacientes con cáncer de pulmón, el 17,6 % (56 casos) eran CPM y 262 casos (82,3%) eran CPNM. Del grupo de pacientes con CPNM mayores de 70 años (87 pacientes), el 46,8% se trataban de adenocarcinomas, el 39,4% escamosos, el 2,7% neuroendocrino y del 12% no teníamos datos. En nuestro estudio, había 87 pacientes con cáncer no microcítico y el 46,8% se trataban de adenocarcinomas, el 39,4% escamosos, el 2,7% neuroendocrino y del 12% no teníamos datos.

Según estudios realizados en pacientes mayores de 70 años con CPNM, la combinación con platino frente al tratamiento sin platino ha demostrado mayor supervivencia y mayor tasa de respuesta, a pesar de la mayor toxicidad<sup>38</sup>. En nuestro estudio se administró combinaciones con platino en un 74,3% de los pacientes con una mediana de edad de 74 años frente a un 25,7% de combinaciones sin platino/monoterapia, con una mediana de edad de 80 años y la mayoría en estadio IV.

Por lo tanto, combinaciones con platino ha sido lo más frecuentemente administrado a nuestros pacientes, en un 90% de los pacientes entre 70 y 74 años frente al 23,1% de los de 80 años o más. La combinación cisplatino con vinorelbina fue el régimen de tratamiento más administrado en el rango de edad entre 70 y 74 años y en el que los pacientes presentaron estadios más precoces en comparación con otros regímenes de tratamiento. Para los pacientes  $\geq 80$  años, el esquema más administrado fue vinorelbina o carboplatino en monoterapia. (Ver Anexos 9.5). De los pacientes tratados con platino, un 20% llevaron cisplatino habiendo solo un 18% de reducciones de dosis con dicho tratamiento y el 80% llevaron combinaciones con carboplatino, con un 36,36 % de reducciones de dosis, sobre todo en la combinación carboplatino con gemcitabina en donde en los 4 pacientes hubo que reducir la dosis de carboplatino. Además, en la combinación de carboplatino con pemetrexed, hubo que reducir la dosis de carboplatino en un 46,15 % de los pacientes. Según las edades de nuestros pacientes, los que recibieron tratamientos con carboplatino eran mayores y hubo más reducciones de dosis frente a los que recibieron cisplatino con vinorelbina (Ver Anexos 9.5).

Por otra parte, un fármaco en monoterapia sin platino frente al tratamiento combinado sin platino en mayores de 70 años ha demostrado igual efectividad para la supervivencia y con similar probabilidad de toxicidad grave. Sin embargo, las combinaciones sin platino se asocian a mayores probabilidades de disminución del tamaño del tumor<sup>38</sup>. En nuestro estudio, un 17, 57% de los pacientes llevaron pembrolizumab, pemetrexed o vinorelbina en monoterapia con una edad media de 78,3 años y la mayoría en estadio IV, por lo que probablemente serían frágiles y se prefirió un régimen menos tóxico sin platino.

En un 31% de los pacientes se produjeron modificaciones en la intensidad de dosis. El grupo más joven (70-74 años) recibió en un 90% combinaciones con platino, sobre todo cisplatino, con un 28% de reducciones de dosis. El grupo de 75-79 años recibió en un 79% combinaciones con platino, con un 38% de reducciones de dosis. El grupo más mayor ( $\geq 80$  años) recibió en un 23% de combinaciones con platino, llevando la mayoría monoterapia, con un 31% de reducciones de dosis. Por lo tanto, los más ancianos recibieron con mayor frecuencia regímenes de monoterapia, que son menos tóxicos que los que contienen platino, lo que justificaría que hubiera menos reducciones de dosis respecto a los otros dos grupos de edad. En el grupo más joven, la mayoría se encontraban en estadios menos avanzados de su enfermedad y fue el grupo que más recibió combinaciones con cisplatino, que ocasiona menos toxicidad que el carboplatino, produciendo un porcentaje de reducción de dosis intermedio. En el grupo de 75 a 79 años, la gran mayoría llevaron carboplatino y se encontraban en estadios algo más avanzados que los más jóvenes, por lo que tuvieron mayor reducciones de dosis.

El tratamiento estándar en el año 2017 para el CPNM es el uso de dos quimioterápicos, más frecuentemente cisplatino o carboplatino y otro fármaco. Se pueden utilizar otras combinaciones como gemcitabina con vinorelbina o paclitaxel. Recientemente han aparecido los inmunoterápicos como nivolumab y pembrolizumab. El primero fue administrado en 9

pacientes (12,16%) como segunda o tercera línea de tratamiento y el segundo se administró a 3 pacientes en estadio IV (17,57%) en monoterapia como primera línea de tratamiento. El nivolumab, el pembrolizumab y el atezolizumab se pueden usar en pacientes con CPNM en donde la quimioterapia no ha funcionado, siendo en la mayoría de los casos de segunda o tercera línea en nuestro estudio.

En los pacientes con cáncer de pulmón avanzado, también se puede asociar antiangiogénico como bevacizumab, ramucirumab, o necitumumab. En nuestro estudio, hubo cuatro pacientes que llevaron el esquema carboplatino + paclitaxel + bevacizumab como primera línea, es decir, un 5,4 % y todos ellos se encontraban en estadio IV.

En cáncer avanzado, la combinación de quimioterapia inicial suele administrarse de 4 a 6 ciclos. En nuestro estudio la moda de los tratados con combinaciones con platino fue de 4 ciclos y en los que no llevaron platino o llevaron monoterapia fue 1,3 ciclos. Todos los tratados con cisplatino y vinorelbina llevaron 4 ciclos. Algunos oncólogos recomiendan administrar tratamiento adicional de mantenimiento, incluso en personas que han tenido una buena respuesta a la quimioterapia inicial, para un mejor control de la enfermedad y aumentar la supervivencia, como pemetrexed o bevacizumab.

Si la quimioterapia de primera línea no funciona, se recomienda poner una segunda línea con docetaxel o pemetrexed o terapia dirigida o inmunoterapia. Como segunda línea en nuestro estudio, 12 pacientes (16,22%) llevaron pemetrexed y 3 pacientes (4%) llevaron docetaxel.

El artículo “practice pearls in the management of lung cancer in the elderly” considera que si un anciano no es portador de mutaciones EGFR/ALK/Ros/C-Met en donde se usaría terapia dirigida, y tiene una buena VGI y bajo riesgo de toxicidad (CARG, CRASH) deberían tratarse con quimioterapia con doblete de platino, como primera línea de tratamiento, al igual que nuestros pacientes que fue el tratamiento de elección, sobre todo en los más jóvenes. Si es paciente es muy frágil se sugiere considerar tratamiento paliativo y en el caso de que manifieste progresión de la enfermedad tras la primera línea, hay que repetir el VGI y escalas de riesgo de toxicidad y si se puede llevar tratamiento, se daría una segunda línea de quimioterapia o un inhibidor de PD1 como Nivolumab. Este artículo sugiere que todos los pacientes ancianos con cáncer de pulmón deberían tener hecha su evaluación geriátrica, evaluación de la toxicidad de la quimioterapia, histología y análisis para las mutaciones EGFR/ALK/Ros/C-Met<sup>41</sup>.

La sociedad americana de oncología clínica declara que el tratamiento para un paciente con un PS de 0 o 1 es un régimen de platino (cisplatino o carboplatino) más paclitaxel, gemcitabina, docetaxel, vinorelbina, irinotecan, o pemetrexed<sup>42</sup>. Los resultados de cuatro ensayos clínicos aleatorios multicéntricos grandes que estudiaron los quimioterápicos antes mencionados con platino han dado resultados similares, no demostrando ningún régimen superioridad significativa sobre cualquier otra combinación<sup>43</sup>. La supervivencia general

mediana de los pacientes en estos estudios fue de aproximadamente 8 -10 meses. Para los pacientes con un Performance Status (PS) de 2, la evidencia sugiere que un fármaco en monoterapia es suficiente, que no suele ser platino<sup>44</sup>. Los pacientes con un PS de 3 no se benefician típicamente de recibir quimioterapia citotóxica porque el riesgo de eventos adversos podría empeorar significativamente su calidad de vida. Para estos pacientes se recomienda generalmente la mejor terapia de soporte<sup>39</sup>.

En un ensayo de fase III, 191 pacientes mayores de 70 con CPNM en estadio IIIB/IV recibieron tratamiento de soporte solo o tratamiento de soporte con vinorelbina (grupo control) en los días 1 y 8, cada 21 días hasta seis ciclos. El régimen de vinorelbina fue bien tolerado habiendo neutropenia grado 3/4 en el 10%, anemia de grado 2/3 en el 16% y menor sintomatología general y mejor calidad de vida en los controles. Con tratamiento de soporte con vinorelbina demostró superioridad, siendo la duración media de la supervivencia mayor (28 frente a 21 semanas), y la supervivencia al año de 32% frente al 14%<sup>45</sup>.

Un estudio realizado con pacientes con una mediana de 77 años con CPNM, de los 451 pacientes, la mitad recibieron monoterapia (gemcitabina o vinorelbina) y la otra mitad quimioterapia de doblete (carboplatino con paclitaxel). El seguimiento mediano fue de 30 meses. La supervivencia general mediana fue de 10,3 meses para la quimioterapia de doblete y 6,2 meses para la monoterapia, siendo la supervivencia al año de 44,5% y 25,4% respectivamente. Los efectos tóxicos fueron más frecuentes en el grupo de doblete de quimioterapia que en el grupo de monoterapia (más frecuente, neutropenia). Es decir, a pesar de la mayor toxicidad del doblete de quimioterapia, hubo una diferencia significativa en cuanto a la supervivencia, siendo mucho mayor con carboplatino con paclitaxel frente a la monoterapia en pacientes mayores con CPNM<sup>46</sup>. En nuestro estudio, la combinación de carboplatino con paclitaxel se dio en un 25,67%, de los pacientes, con un 31,6% con reducción de dosis frente a vinorelbina en monoterapia, que fue administrada en un 10,8% con reducción de dosis en un 12,5%. La combinación con platino presentó más del doble de reducciones de dosis frente a la de vinorelbina, y la edad media del primer grupo fue de 74,3 años y la del segundo 79,2 años, es decir, lo tratados con monoterapia eran mayores y probablemente frágiles para administrar platino llevando un tratamiento menos tóxico, como la vinorelbina.

Un artículo reciente del 2018 realizó un estudio observacional en pacientes de 65 años que reciben quimioterapia de primera línea para el cáncer avanzado, siendo el tratamiento estándar la quimioterapia combinada frente a la terapia reducida mediante reducción de dosis o monoterapia. Se categorizó a los pacientes según el riesgo de toxicidad a la quimioterapia, siendo de alto riesgo (CTRS  $\geq$  10) o bajo riesgo (CTRS <10). Se concluyó que los pacientes que recibieron el tratamiento estándar clasificados como de alto riesgo, tenían una mayor incidencia de toxicidad (88% frente al 40%) y hospitalización (50% frente al 15%) en comparación con los que tenían un bajo riesgo de toxicidad. Por lo tanto, la adición de la CTRS es importante para adecuar el tratamiento en los pacientes ancianos. Esta escala

comprende 5 variables incluidas en el VGI, valores de laboratorio, edad, tipo del tumor, y características del tratamiento y divide a los pacientes en tres categorías según el riesgo de toxicidad. Podemos encontrar una calculadora online para evaluar el riesgo de toxicidad en: [http://www.mycarg.org/Chemo\\_Toxicity\\_Calculator](http://www.mycarg.org/Chemo_Toxicity_Calculator). Sin embargo, esta herramienta aún no se ha evaluado como una forma de mejorar la selección y los resultados del paciente<sup>49</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

1. Las personas mayores de 70 años pueden recibir un tratamiento no apropiado al tener en cuenta la edad cronológica en vez de la edad biológica o el estado funcional, evaluable mediante escalas como la VGI.
2. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico al diagnóstico tienen más de 70 años y estadio IV. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma.
3. En un paciente anciano, hay que evaluar su estado basal, comorbilidades y el riesgo de toxicidad de la quimioterapia para decidir el tratamiento indicado.
4. El tratamiento estándar del CPNM avanzado es el uso de combinaciones de platino con paclitaxel, gemcitabina o vinorelbina al que se puede añadir terapia dirigida (bevacizumab).
5. Si el paciente es frágil, se prefiere la monoterapia o reducir la dosis del fármaco por un elevado riesgo de toxicidad y complicaciones.
6. En la actualidad, la inmunoterapia se está usando como tratamiento de primera línea, como el pembrolizumab que ha demostrado superioridad frente a la quimioterapia en pacientes con un 50% o más de expresión de PD-L1.
7. Las reducciones de dosis o aplazamientos de tratamiento fueron más acusadas en combinaciones con carboplatino frente a monoterapia o cisplatino.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

1. Niccoli T, Partridge L. Ageing as a risk factor for disease. *Current Biology*. 2012; 22: 741-752.
2. Iseghohi SO, Oimage K. How ageing increases cancer susceptibility: a tale of two opposing yet synergistic views. *Genes and Diseases*. 2016; 3:105-109.
3. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct*. 2012; 1-13.
4. Blagosklonny MV. Aging: ROS or TOR. *Cell Cycle*. 2008; 7 (21): 3344–3354.
5. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/).
6. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States; burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2758-2765.
7. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). *World Population Prospects: The 2015 Revision*. New York: United Nations. Disponible en: [http://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key\\_findings\\_wpp\\_2015.pdf](http://esa.un.org/unpd/wpp/publications/files/key_findings_wpp_2015.pdf).
8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87-108.
9. Expósito FN, López González JL, Castillo C, Losadac C, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de pulmón no microcítico. *Medicina: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017; 12: 1811-1824.
10. Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al. Lung cancer in elderly patients: an analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 2007;25: 5570-5577.
11. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999;341: 2061–2067.

12. Pallis AG, Karampeazis A, Vamvakas L, et al. Efficacy and treatment tolerance in older patients with NSCLC: a meta-analysis of five phase III randomized trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Oncol*. 2011; 22: 2448-55.
13. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Prognostic impact of comorbidity in elderly lung cancer patients: use and comparison of two scores. *Lung Cancer*. 2011; 72:108-113.
14. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer*. 2010; 46:1502-1513.
15. Froesch P, Martucci F, Györik S, Dutly AE, Cafarotti S. Management of non-small cell lung cancer in the elderly. *Eur. J. Intern. Med*. 2014; 25: 888-894.
16. Davidoff AJ, Tang M, Seal B, Edelman MJ. Chemotherapy and survival benefit in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (13):2191–2197.
17. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol*. 2003;1(4 Suppl 2):18-24.
18. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, et al. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3620–3627.
19. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011; 29:3636–3642.
20. Kanesvaran R, Roy Chowdhury A, Krishna L. Practice pearls in the management of lung cancer in the elderly. *J Geriatr Oncol*. 2016; 7:362-367.
21. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S et al. Task Force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 55: 241–52.
22. Hernández JR, Moreno de Vega MB. Tratamiento del cáncer de pulmón en pacientes ancianos. *Medicina Respiratoria*. 2014; 7(2): 51-64.
23. Nabal M, Pascual A, Llombart A. General evaluation of patients with advanced cancer. Principles of symptom control. *Aten Primaria*. 2006; 38 Supl 2:21-8.

24. Samet J.M, Avila-Tang E, Boffetta P et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res.* 2009; 15: 5626-5645.
25. Felip Font E, Cedrés S, Camacho M. Cáncer de pulmón en el paciente geriátrico. *Revisiones en Cáncer.* 2007; 21(6): 278-28.
26. Novello S, Barlea F, Calfano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27 Suppl 5:1–27.
27. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt EE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (CPCNP): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 6: 89–98.
28. De Castria TB, da Silva EM, Gois AF, et al. Cisplatin versus carboplatin in combination with third generation drugs for advanced non small cell lung cancer. Cochrane database of systematic reviews. 2013 [En línea]. [Consultado en Marzo 2017]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009256.pub2/epdf>
29. Sánchez de Cos Escuín J. Nueva inmunoterapia y cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol.* 2017; 53: 682–687.
30. American Cancer Society. *Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2014-2015.* Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2015. American Joint Committee on Cancer. Lung. *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York: Springer. 2010; 253–256.
31. Hurria A, Togawa K, Mohile SG et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3457–3465.
32. Molina Garrido M. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp.* 2016; 33 Supl 1: 31-39.
33. Extermann M, Boler I, Reich RR et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012; 118: 3377–3386.
34. Repetto L. Greater risks of chemotherapy toxicity in elderly patients with cancer. *J Support Oncol.* 2003; 1(4 Suppl 2):18-24.

35. Osby E, Hagberg H, Kvaløy S, Teerenhovi L, Anderson H, Cavallin-Stahl et al; Nordic Lymphoma Group. CHOP is superior to CNOP in elderly patients with aggressive lymphoma while outcome is unaffected by filgrastim treatment: results of a Nordic Lymphoma Group randomized trial. *Blood*. 2003 May 15; 101(10): 3840-8.
36. Lyman GH, Delgado DJ. Risk and timing of hospitalization for febrile neutropenia in patients receiving CHOP, CHOP-R, or CNOP chemotherapy for intermediate-grade non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2003; 98(11): 2402-9.
37. Macmillan. 2016. Possible side effects of chemotherapy (revista en Internet)\* 2016 (acceso 9 de febrero de 2017). Disponible en: <https://www.macmillan.org.uk/information-and-support/treating/chemotherapy/side-effects-of-chemotherapy/possible-side-effects.html>
38. Santos FN, de Castría TB, Cruz MR, Riera R. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in the elderly population. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (10):CD010463.
39. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res*. 2016; 5: 288–300.
40. A. Serrano Olvera, R. Gerson Cwilich. Supervivencia en relación con la edad en cáncer pulmonar de células no pequeñas. *Gaceta Médica de México*. 2009; 145: 27-35
41. Kanesvaran R, Roy Chowdhury A, Krishna L. Practice pearls in the management of lung cancer in the elderly. *J Geriatr Oncol*. 2016;7(5): 362-367.
42. Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 33:3488-515.
43. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002; 346:92-8.
44. Gridelli C, Ardizzoni A, Le Chevalier T et al. Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Ann Oncol*. 2004; 15:419-26.
45. Gridelli C. The ELVIS trial: a phase III study of single-agent vinorelbine as first-line treatment in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study. *Oncologist*. 2001; 6 Suppl 1:4-7.

46. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, Westeel V, Pichon E, Lavolé A et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;17: 378.