



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO SISTÉMICO EN EDAD AVANZADA CÁNCER DE MAMA

Systemic chemotherapeutic treatment in elderly patients

Breast cancer

Autora:

Encarnación Asensio del Pozo

Director:

Don Antonio Antón Torres

FACULTAD DE MEDICINA

JUNIO 2018

ÍNDICE

RESUMEN/ ABSTRACT	Pág. 1
INTRODUCCIÓN	Pág. 2
φ CONCEPTO E HISTORIA DEL CÁNCER	
φ INCIDENCIA DEL CÁNCER	
φ CÁNCER DE MAMA	
φ ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA	
φ QUIMIOTERAPIA COMO ESTRATEGIA FRENTE AL CÁNCER DE MAMA	
φ CÁNCER Y EDAD AVANZADA	
φ ONCOGERIATRÍA Y LA NECESIDAD DE VALORAR AL ANCIANO CON CÁNCER	
OBJETIVOS	Pág. 11
MATERIAL Y MÉTODOS	Pág. 12
RESULTADOS	Pág. 14
DISCUSIÓN	Pág. 23
CONCLUSIONES	Pág. 26
BIBLIOGRAFÍA	Pág. 27
ANEXOS	Pág. 31

RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo moderno. Su incidencia en la sociedad actual está aumentando, debido en parte al empleo de métodos de diagnóstico precoz que nos permiten conocer más casos. Como se ha demostrado en diversos estudios, a medida que la edad del individuo aumenta la probabilidad de padecer cáncer se incrementa.

Uno de los principales problemas que surge es cómo tratar a la población anciana con cáncer, ya que debido a las modificaciones que sufre el organismo con el envejecimiento, es necesario adecuar los tratamientos a este tipo de pacientes. Para solventar ese problema, surge la Oncogeriatría que propone la valoración del anciano de forma integral, mediante una serie de escalas, para así poder ajustar los tratamientos a las condiciones individuales de este tipo de enfermos.

En este estudio, se pretende valorar a las pacientes con cáncer de mama que han sido tratadas durante 2017 con quimioterapia sistémica intravenosa en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, y comprobar las modificaciones que han sufrido los esquemas típicos de tratamiento en este tipo de patología o en su dosificación.

Palabras clave: *cáncer, pacientes ancianos, cáncer de mama, tratamiento quimioterápico intravenoso, Oncogeriatría.*

ABSTRACT

Cancer is one of the main causes of mortality in the modern world. Its impact on the current society is increasing, and this is mainly because of the use of early diagnosis methods that allows us to know more cases. As several studies have proved, as the age of individuals increases, the likelihood of suffering cancer rises too.

One of the main problems that arises is how to treat the elderly population with cancer, since due to the different transformations in their organisms with ageing, it is needed to adapt treatments to those sort of patients. In order to solve this issue, Oncogeriatrics emerges to encourage the full assessment of the adult, through a series of scales, so as to adjust those treatments to the individual conditions of these patients.

Along this study, I have tried to analyze female patients with breast cancer who have been treated in the year 2017 with systemic intravenous chemotherapy at the Miguel Servet, University Hospital of Zaragoza, and thus, I have attempted to check the possible changes which have been inflected those typical schemes of treatment over this kind of disease or over its dosage.

Key words: *cancer, elderly patients, breast cancer, systemic chemotherapeutic treatment, Geriatric oncology.*

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO E HISTORIA DEL CÁNCER

El cáncer es una de las principales causas de mortalidad en el mundo moderno.

Cáncer es el nombre común que reciben aquellos procesos relacionados con la división de células anormales de forma incontrolada. La palabra cáncer proviene del latín *cancer* que se refiere a *cangrejo* y del griego *Karkinos* término que fue empleado por el médico griego Hipócrates, que se cree fue el primer médico en acuñar este término; también fue el médico griego Galeno quien recomendó el cauterio y la cirugía para los crecimientos tumorales, a los que denominó “oncós”. Se han encontrado referencias al cáncer en papiros egipcios datados cerca de 1600 A.C donde se incluyeron descripciones de esta enfermedad.

Los científicos del siglo XVI al XVIII fueron los primeros que quisieron conocer el funcionamiento del cuerpo, para poder conocer las causas de las enfermedades. Durante esta etapa se produjeron las primeras autopsias realizadas por Harvey (1628), las cuales permitieron conocer el proceso de circulación sanguínea del organismo a través del corazón. En 1761, sería Giovanni Morgagni quien mediante la realización de necropsias indagó más en la anatomía patológica de las enfermedades, regularizando así la realización de autopsias para entender más la patogenia de las enfermedades, influyendo de esta forma en el desarrollo de la medicina científica y por tanto en el estudio del cáncer.^{1,11}

El conocido cirujano John Hurter (1728-1793), cuando aún no se había desarrollado la anestesia, sugirió que determinados tipos de tumores podrían ser curados mediante cirugía, siempre y cuando no invadieran tejidos cercanos y tuvieran movilidad por planos. Con la aparición de la anestesia, el número de operaciones quirúrgicas se incrementó, apareciendo así la cirugía clásica como las mastectomías radicales que trataban los procesos neoplásicos de la mama. Esto ha ido evolucionando de tal forma que se ha ido reduciendo la superficie a reseca en ciertos tipos de tumores. Actualmente disponemos de técnicas quirúrgicas menos invasivas, como por ejemplo la tumorectomía donde sólo se extirpa la parte del seno afectada por el tumor. Su asociación a radioterapia ha ofrecido tasas de supervivencias similares a las obtenidas con la mastectomía radical en las pacientes con cáncer de mama.¹² Anexo 1

En el siglo XIX, Rudolf Virchow estudió la patología celular que se produce en el cáncer mediante el microscopio y la relacionó con la enfermedad, lo que permitió una mejor comprensión de la enfermedad.

En las últimas dos décadas, se ha aprendido más sobre el cáncer que en los siglos anteriores. Este mayor conocimiento de la enfermedad ha permitido establecer

asociaciones causales de algunos tipos de cánceres para poder implantar medidas preventivas y de diagnósticos precoz de la enfermedad. Los nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos se han desarrollado gracias a estos avances en el conocimiento de la enfermedad. ^{1,11}

INCIDENCIA DEL CÁNCER

Hoy el cáncer es la principal causa de morbi-mortalidad a nivel global. Según datos de la OMS, en 2015 se le atribuyeron 8.8 millones de defunciones. Hay diferentes tipos de cáncer según su localización y su histología, de los cuales cinco de ellos son los responsables del mayor número de fallecidos por esta enfermedad: cáncer de pulmón 1,6 millones, cáncer hepático 788.000, cáncer colorrectal 774.000, cáncer gástrico 754.000 y tumores mamarios con 571.000 defunciones a nivel mundial.²

En España, según los datos publicados por la SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica) los tumores más frecuentes en el 2017 han sido el colorrectal, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago. Por sexos, los tumores que se estiman que afectaron a mayor número de varones en España en 2017 fueron el de próstata y el cáncer de pulmón, y en las mujeres se estima que fueron el de mama y el colorrectal.

De acuerdo con los datos del INE (Instituto Nacional de Epidemiología) los tumores fueron la primera causa de mortalidad en los varones en España en 2016: siendo responsables de 68.619 fallecimientos, entre los cuales los más frecuentes fueron los tumores del aparato respiratorio y después los de colon, frente a los 65.367 fallecimientos del año 2015 lo que ha supuesto un aumento del 4.75%. En mujeres los tumores supusieron la segunda causa de mortalidad en 2016 en España, por detrás de las enfermedades cardiovasculares, provocando 44.320 fallecimientos cuya etiología más frecuente ha sido el cáncer de mama y después el de colon; esto ha supuesto un aumento de un 6.1% frente a los 41.632 fallecimientos de 2015. ³

Teniendo en cuenta que el cáncer es la principal causa de mortalidad a nivel global, es necesario prevenir y tratar de diagnosticar de forma precoz dichos tumores. En este estudio del cáncer, nos centramos en el cáncer de mama. ¹⁹

CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es el tumor que con más frecuencia afecta a las mujeres a nivel nacional e internacional, aumentando su incidencia a partir de los 65 años, y siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados. En los últimos años la incidencia de este cáncer ha experimentado un aumento, entre las posibles causas de este hecho, se encuentran el aumento del tamaño poblacional y de su esperanza de vida, así como la implantación de programas de cribado sistémico en la población. ^{3,4}

En España, el cribado poblacional del cáncer de mama se viene realizando desde principios de los años 90, y en la actualidad, se basa en la realización de mamografías seriadas a mujeres en edades comprendidas entre los 50 y los 69 años repitiendo la prueba cada 2 años. El objetivo que persigue el cribado sistemático de la población, es realizar un diagnóstico precoz de las lesiones sospechosas para poder reducir así la morbi-mortalidad de un cáncer con alta prevalencia como este, permitiendo llegar a diagnosticar esta enfermedad en estadios preclínicos o iniciales para mejorar la efectividad del tratamiento, con respecto a si se hubiera diagnosticado en fase clínica o en un estadio más avanzado de la enfermedad.^{6,8}

Por otro lado, tenemos diferentes tipos de tumores que afectan a la mama. Según sus criterios histológicos podemos dividirlos en:

- *Carcinoma intraductal in situ*: las células de los conductos galactóforos se vuelven patológicas sin infiltrar más allá de los mismos. Se considera un estadio tumoral no invasivo. El tratamiento de este tipo tumoral concreto consiste en tumorectomía +/- radioterapia o bien mastectomía.
- *Carcinoma lobulillar in situ*: suele ser un hallazgo casual que no se considera cáncer como tal, ya que las células patológicas no afectan más allá de los lobulillos. El tratamiento consiste en la observación y la exploración física, junto a una mamografía anual; si la paciente lo desea, puede realizarse, de manera complementaria, una biopsia con escisión.
- *Carcinoma ductal infiltrante*: estado avanzado del intraductal in situ donde las células tumorales invaden más allá de los conductos galactóforos. Se puede tratar con combinación de cirugía conservadora más radioterapia o cirugía de amputación de forma local y de forma sistémica con quimioterapia +/- hormonoterapia.
- *Carcinoma lobulillar invasivo*: segundo tipo tumoral más frecuente después del ductal infiltrante. La afectación tumoral invade más allá de los lobulillos mamarios. Entre las opciones de tratamiento nos encontramos con las mismas combinaciones que el tipo anterior, tratamiento local con cirugía de amputación o conservadora más radioterapia y tratamiento sistémico con quimioterapia +/- hormonoterapia.

14, 15

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO EN EL CÁNCER DE MAMA

Otro aspecto importante del cáncer es su manejo terapéutico. A la hora de elegir la opción de tratamiento que mejor se ajusta a cada caso, es interesante tener en cuenta una serie de consideraciones generales, basadas en las características del paciente y en la clasificación inmunohistoquímica del cáncer de mama:

- Edad del paciente
- Tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis a distancia (Clasificación TNM)
Anexo 2
- Grado histológico
- Expresión de receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona)
- Expresión de HER2

Estas características junto con las preferencias de los pacientes, así como la valoración del riesgo/beneficio de cada esquema de tratamiento, es lo que se debe emplear para elegir la estrategia de tratamiento en un caso u otro.

Dentro de las distintas opciones terapéuticas de las que disponemos para tratar el cáncer de mama nos encontramos:

a) Tratamientos locorregionales: cirugía y radioterapia

∴ *Cirugía y radioterapia*: dentro de la cirugía nos encontramos con dos modalidades:

- *Conservadora*: cirugía de amputación o resección de la zona tumoral (tumorectomía). Es importante recordar que con la cirugía conservadora se debe añadir radioterapia.
- *Radical*: en las mastectomías radicales con sospecha de afectación locorregional será necesario añadir radioterapia.

Diversos estudios han demostrado que la supervivencia libre de enfermedad es similar en las pacientes tratadas con tumorectomía más radioterapia que en aquellas tratadas con mastectomía radical.¹²

b) Tratamiento farmacológico sistémico:

∴ *Quimioterapia*: se administra según el tamaño tumoral, la presencia de ganglios linfáticos positivos y se valora la expresión de HER2 positivos (lo que hace que se deba asociar tratamiento anti-HER2 a los esquemas de tratamiento quimioterápico). Entre los diferentes fármacos de este tipo de terapias los más usados en cáncer de mama son: antraciclinas, taxanos, 5-fluorouracilo (5-FU), ciclofosfamida y carboplatino, que pueden usarse tanto en combinación como de forma aislada. Entre ellos destacan agentes como las antraciclinas y los taxanos, que son los más activos en el cáncer de mama. Esta quimioterapia puede aplicarse de forma adyuvante o neoadyuvante a la cirugía y como tratamiento de la enfermedad avanzada metastásica.

- ∴ *Hormonoterapia*: cuyo uso se reserva exclusivamente para mujeres con receptores hormonales (estrógenos y/o progesterona) positivos. Entre estos fármacos nos encontramos: tamoxifeno, análogos de la LH-RH e inhibidores de la aromatasa, entre otros.^{5,14,15}

QUIMIOTERAPIA COMO ESTRATEGIA FRENTE AL CÁNCER DE MAMA

En el presente trabajo nos centramos en el tratamiento quimioterápico, en concreto, el administrado de forma intravenosa. El término quimioterapia hace referencia al conjunto de medicamentos empleados para frenar la formación neoplásica, su crecimiento e incluso llegar a producir una regresión de la enfermedad y una disminución de los síntomas en ciertos casos.⁵

Explicaremos por tanto, los posibles fármacos quimioterápicos intravenosos que se pueden aplicar en el cáncer de mama, por un lado los tratamientos empleados en la enfermedad no metastásica (tratamiento adyuvante o neoadyuvante) y por otro los que se usan en la enfermedad metastásica.

1. Quimioterapia como tratamiento neoadyuvante o tratamiento adyuvante.

El objetivo que se persigue con la aplicación de este tratamiento de forma neoadyuvante, es la disminución del tamaño tumoral con el fin de facilitar su abordaje quirúrgico. Por otra parte, al administrar estos esquemas de tratamiento de forma adyuvante después de la cirugía, se intenta disminuir el riesgo de recurrencias de la enfermedad, alargándose así el periodo libre de enfermedad. Generalmente suelen ser esquemas que combinan poliquimioterapia, usando varios fármacos a la vez o de forma secuencial.

Entre los fármacos que pueden usarse se encuentran:

- Antraciclinas: son fármacos citostáticos obtenidos a partir del cultivo de un género de actinobacteria (*streptomyces*). Inhiben la síntesis del ADN/ARN, intercalándose en sus bases, e inhiben la topoisomerasa II. Dentro de estos fármacos nos encontramos la doxorubicina y la epirrubicina.

Hay que tener en cuenta que este grupo farmacológico no está exento de complicaciones o toxicidades. Destaca principalmente su potencial efecto cardiotóxico, lo que hace de ellos una opción de tratamiento poco idónea en pacientes cardiopatas.¹⁷

- Taxanos: fármacos antineoplásicos que actúan inhibiendo la división tumoral. Entre los fármacos que encontramos en este grupo hay que destacar el paclitaxel y el docetaxel. Entre sus posibles efectos adversos encontramos náuseas, vómitos, mayor riesgo de infecciones y neurotoxicidad.¹⁸

- En casos especiales, como pacientes ancianas o con comorbilidades, o contraindicaciones que impidan el uso de antraciclinas, podemos usar esquemas como: CMF que incluye metotrexato.

A estos fármacos se les asocia tratamiento anti-HER2 en aquellas pacientes con receptores HER2 positivos.

La quimioterapia combinada con fármacos anti-HER2, como el trastuzumab, ha demostrado una reducción importante del riesgo de recurrencia de la enfermedad y de muerte temprana en mujeres con receptores HER2 positivo. El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal utilizado este tipo de pacientes. Hay que tener en cuenta, que su principal efecto secundario es igualmente la cardiotoxicidad que producen, de tal forma, que no está indicado su uso concomitante con esquemas de antraciclinas, ya que potencia el efecto cardiotóxico de estas últimas, siendo por tanto más útil su uso a posteriori.¹⁷

Teniendo en cuenta esto, algunos esquemas de tratamientos quimioterápicos intravenosos empleados de forma adyuvante o neoadyuvante pueden ser:

a. Esquemas de poliquimioterapia

- Antraciclinas únicamente: es una de las posibles opciones de tratamiento. Un ejemplo sería la combinación FEC/FAC que incluye fluorouracilo, epirubicina/doxorubicina y ciclofosfamida. Se suelen dar en 4-6 ciclos cada 3 semanas.
- Otros esquemas sin antraciclinas ni taxanos como CMF: que incluye ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo. Se suele dar unos 6 ciclos y se administra cada 21 días.

Esquemas secuenciales

- Antraciclinas primero, seguidos de taxanos:
 - Primero FEC/FAC unos 4 ciclos → posteriormente, paclitaxel semanal unas 8-12 dosis o Docetaxel cada 21 días unas 4 dosis (75-100 mg/m²) +/- antiHER2.

b. Esquemas de monoterapia

- Taxanos +/- antiHER2:
 - Uno de los más usados es el paclitaxel a dosis 80mg/m², que suele emplearse semanalmente con un número de 8-12 dosis o en esquemas de 4 semanas (recibiendo tratamiento el día 1, 8, 15 y el 28).

- El otro taxano utilizado habitualmente es el Docetaxel, que se emplea en ciclos de 3 semanas a dosis de 75-100 mg/m², y el número de ciclos administrados es de 4-6.
- Las dosis de trastuzumab se administran cada 21 días pudiendo ser intravenoso o bien subcutáneo.

2. Enfermedad diseminada o metastásica.

En este supuesto, el objetivo que se persigue con el tratamiento es el control de los síntomas derivados de la enfermedad, así como alargar la supervivencia del paciente. Teniendo en cuenta la gran heterogeneidad en este estadio de enfermedad, es casi imposible, establecer unas pautas de tratamiento fijas en este tipo de pacientes.

A las consideraciones anteriormente expuestas, que son interesantes valorar antes de administrar quimioterapia intravenosa a las pacientes con cáncer de mama a nivel general, se suelen añadir unas más específicas como son las siguientes:

- Estado general de la paciente y esperanza de vida
- Ciclos previos de quimioterapia y tipos de tratamientos recibidos
- Riesgo/beneficios de administrar quimioterapia vs. Tratamiento de soporte

Generalmente, en estas pacientes se suele preferir esquemas con quimioterapia en monoterapia. Entre los diferentes fármacos que se usan hay que destacar, los taxanos (docetaxel y paclitaxel), la vinorelbina, el trastuzumab (en las pacientes con HER2+) y la gemcitabina, entre otros.

CÁNCER Y EDAD AVANZADA

Es importante tener en cuenta que en los últimos 20 años, ha aumentado en España el número de tumores diagnosticados. Uno de los factores de riesgo más importante para el desarrollo de tumores es el envejecimiento, debido al efecto acumulativo de la exposición a los factores etiológicos del cáncer en el tiempo y la ineficiencia de los mecanismos de reparación celular. En el gráfico publicado por REDECAN (2015) se extrae la probabilidad de desarrollar un cáncer en España en un periodo comprendido entre 2003-2007 según la edad de las personas, en el gráfico se visualiza que la probabilidad de desarrollar un tumor aumenta a medida que la edad de la población es mayor.^{3,4,10} *Anexo 3.*

En España la edad media poblacional es de 41,59 años en varones y 44,19 para mujeres.³ Según los datos del padrón continuo del Instituto Nacional de Estadística el 1 de enero de 2018, eran mayores de 65 años 8.905.738 personas, lo que comprende al 19,1% de la población española.¹⁰ Este porcentaje se ha incrementado en los últimos

años debido al envejecimiento poblacional y esto se va a traducir en un aumento importante de la incidencia del cáncer en las personas mayores de 65 años en los próximos años.²⁰

Los cambios fisiológicos sufridos por el organismo a causa del envejecimiento permiten comprender que a la hora de aplicar tratamiento oncológico a este tipo de pacientes, es necesario ajustar su medicación según sus deficiencias. Entre estos cambios fisiológicos debidos a la edad nos encontramos:

- a) Modificación de la composición corporal. Disminuye el porcentaje de agua corporal y aumenta el tejido adiposo, modificándose así el volumen de distribución. Disminuye el número de proteínas totales lo que afecta al transporte realizado por ellas.
- b) Función renal. Disminuye la excreción renal pudiendo acumularse metabolitos activos de los fármacos administrados o aumentar su vida media, de tal forma que aumenta la probabilidad de alcanzar dosis tóxicas o aparecer efectos secundarios debidos al tratamiento. Por lo tanto en estos casos, sería útil valorar la función renal previa del paciente para así poder ajustar la dosis del fármaco recibida según su filtrado glomerular.
- c) Función hepática. A nivel hepático se produce una disminución del flujo sanguíneo hepático y un menor porcentaje de masa hepática funcionante. Además se observa una disminución de la actividad del citocromo P450.
- d) Reserva celular. A nivel celular se produce una disminución de la reserva de células madres, de tal forma que puede comprometerse la recuperación de los tejidos dañados. Disminuye igualmente la capacidad de catabolizar fármacos citotóxicos y la capacidad de reparar el daño celular provocado por este tipo de tratamientos.

A esto se le añade que en los pacientes ancianos acontece una mayor incidencia de polifarmacia y comorbilidades así como abandonos de los tratamientos de forma voluntaria, especialmente en aquellos pacientes con escaso apoyo social o bajo nivel económico/educacional. La polifarmacia y los efectos adversos derivados de ella representan el 5-15% de hospitalizaciones en ancianos, más del 45% de los reingresos y el 25% son prevenibles a nivel global.^{7,9}

Todo esto condiciona que en este grupo de población, exista mayor riesgo de interacciones medicamentosas o toxicidades derivadas de los tratamientos oncológicos aplicados. Así, antes de aplicar un tratamiento en estos pacientes debemos valorar los riesgos-beneficios del tratamiento y su impacto sobre la supervivencia del paciente.^{13,23}

ONCOGERIATRIA Y LA NECESIDAD DE VALORAR AL ANCIANO CON CÁNCER

Como explicábamos anteriormente, cada vez se diagnostica más tumores en pacientes ancianos. Esto supone un problema importante y frecuente dentro de la Oncología, ya que no se disponen de suficientes estudios sobre tolerancia de los tratamientos en estos pacientes y además, pocos ensayos clínicos suelen incluir pacientes de estas edades.

Surge de esa necesidad la Oncogeriatría, como una subespecialidad dentro de la oncología. Su objetivo consiste en valorar a los pacientes de edad avanzada afectados de enfermedades neoplásicas de forma integral, con el fin de mejorar el diagnóstico, el tratamiento y su posterior seguimiento.²¹

Una herramienta clave de la Oncogeriatría es la valoración geriátrica integral (VGI) que permite valorar a los pacientes oncológicos ancianos de forma multidimensional, permitiendo así tomar decisiones personalizadas en cada caso. Esto ha demostrado que gracias a su uso, el número de hospitalizaciones ha disminuido y el estado funcional de los pacientes con edad avanzada ha mejorado. Entre los parámetros del anciano que valoramos con la VGI tenemos: la situación funcional del paciente, sus comorbilidades, el estado cognitivo del paciente, su estado de ánimo, la situación social-familiar, la presencia o ausencia de fatiga, la valoración nutricional y la presencia de síndromes geriátricos. Para ello se emplean una serie de cuestionarios entre los que destacan el Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13) y el cuestionario G-8.^{16, 20} *Anexos 4 y 5*

Como explica la autora Molina Garrido MJ et al. algunas ventajas de la VGI en el anciano oncológico son que “aporta una estimación de la expectativa de vida, estima su reserva funcional y tolerancia a la quimioterapia, permite la toma de decisiones y predice la mortalidad temprana en ancianos tratados con quimioterapia, haciendo posible emplear un lenguaje común en el manejo de los pacientes ancianos con cáncer que es esencial para valorar de forma retrospectiva la calidad del cuidado para el manejo prospectivo de los ensayos clínicos”. Pese a las ventajas que derivan de la aplicación de la VGI en la consulta del oncólogo, su uso hoy en día, no está extendido.¹³

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del trabajo es analizar los tratamientos empleados en estas pacientes añosas y comparar los esquemas de quimioterapia intravenosa utilizados y la intensidad de dosis entre dos subgrupos: pacientes entre 70 y 75 años frente a pacientes mayores o iguales a 75 años.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar cuántas pacientes ancianas (≥ 70 años) con cáncer de mama han recibido tratamiento quimioterápico sistémico en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) en 2017.
- Valorar si existen diferencias entre dos cohortes de pacientes respecto al tipo de indicación de tratamiento (adyuvancia/neoadyuvancia y metastásicas), subtipos de cáncer de mama (HER2 sobreexpresados frente a HER2 negativos), tipos de esquemas usados y disminuciones de la intensidad de dosis (reducciones de dosis y/o aplazamientos):
 - o Cohorte A: ≥ 70 años y < 75 años
 - o Cohorte B: ≥ 75 años.

MATERIAL Y MÉTODOS

→ Descripción general del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo transversal. Para seleccionar la población a incluir se consultó el programa de prescripción electrónica de tratamiento quimioterápico intravenoso (Hospiwin). Seleccionamos el año 2017, obteniendo el total de pacientes con cáncer que habían sido tratados con quimioterapia sistémica intravenosa en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza durante ese año. Con esa base de datos en Excel, se ordenaron los pacientes por tipos de cáncer y edad. Se sacaron así los datos relativos a los pacientes tratados por cáncer de mama con edades mayores o iguales a 70 años.

Una vez con los datos de las pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia intravenosa mayores o iguales de 70 años, se seleccionaron por una lado las pacientes tratadas de forma neoadyuvante o adyuvante a la cirugía y por otro lado las pacientes con enfermedad metastásica. Se decidió agrupar a las pacientes con quimioterapia adyuvante o neoadyuvante en el mismo grupo debido a que los esquemas de tratamientos utilizados eran similares.

Una vez ordenadas por grupos se fue accediendo al histórico del tratamiento mediante el programa Oncowin con el número de historia clínica, apuntando así los datos relativos a los tipos de esquemas de quimioterapia intravenosa con los que habían sido tratadas, las fechas y el número de ciclos recibidos, así como modificaciones relativas a la dosificación o aplazamientos en tiempo de dichas dosis.

A continuación se analizaron los datos, primero a nivel general y posteriormente por grupos: por un lado los datos obtenidos de las pacientes con tratamiento neoadyuvante-adyuvante dividiéndolas en dos subgrupos de edad (de 70-74 años y otro grupo de edades mayores o iguales a 75 años); y por otro lado los datos relativos a las pacientes metastásicas, separándolo igualmente en esos dos subgrupos de edad.

Teniendo en cuenta la gran variabilidad de los esquemas utilizados en las pacientes con enfermedad metastásica, se decidió agruparlas en base al tratamiento quimioterápico intravenoso recibido durante el año 2017 exclusivamente. No obstante, se tuvo en consideración si habían recibido ciclos de quimioterapia en los años previos y si era así, el número de ciclos recibidos. Para concluir, en aquellas pacientes que habían recibido más de un ciclo de quimioterapia intravenosa antes de 2017, se accedió a su historial para comprobar qué esquemas se habían administrado en esos ciclos previos, para determinar así si se trataba de una progresión de la enfermedad o bien un debut del cáncer en estadio avanzado.

→ Variable: tipo de cáncer, edad, objetivo del tratamiento pudiendo ser adyuvante/neoadyuvante o tratamiento por enfermedad metastásica. Esquema de quimioterapia recibida, número de ciclos, modificaciones del tratamiento ya sea ajuste de dosis o espaciamiento de ciclos.

→ Muestra: población anciana, con cáncer de mama, con edades comprendidas entre los 70 - 90 años que hayan recibido tratamiento quimioterápico sistémico intravenoso en el servicio de Oncología del HUMS de Zaragoza durante el año 2017. Datos extraídos del programa de prescripción electrónica del tratamiento oncológico Oncowin.

→ Tamaño muestral: 80 pacientes de los que se excluyen 15, quedando una muestra final de 65 pacientes.

→ Criterios de inclusión

- Padecer cáncer de mama
- Ser mayor de 70 años
- Haber recibido tratamiento quimioterápico sistémico intravenoso durante la fecha seleccionada (2017)
- Haber sido tratada en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza

→ Criterios de exclusión

- Otros tipos de tumores
- Ser menor de 70 años
- No haber recibido tratamiento quimioterápico durante 2017 o haber recibido otras opciones terapéuticas sin incluir la quimioterapia sistémica.

→ Herramientas utilizadas

Se ha consultado el programa Oncowin del servicio para recopilar los datos relativos a: número de historia, edad, objetivo del tratamiento quimioterápico (neoadyuvante, adyuvante o metastásico), esquema quimioterapia recibida, ciclos, fechas de los ciclos y modificaciones del tratamiento ya sea por dosis o por tiempo. Para el estudio se utilizó la herramienta Excel creando una base de datos con la información de las pacientes relativa a las variables anteriormente descritas.

Se realizó una revisión bibliográfica del tema a estudio empleando las bases de datos Cochrane y Pubmed buscando las palabras clave: cáncer, cáncer de mama, tratamiento cáncer de mama, pacientes ancianos, Oncogeriatría, cáncer de mama en ancianos.

RESULTADOS

El número total de pacientes tratados por cáncer, a través del programa de prescripción de quimioterapia sistémica en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante el año 2017, es de 2085.

Fig. 1. Total de pacientes tratados con quimioterapia intravenosa en el año 2017 en el HUMS

Total pacientes tratados	< 70 años	≥70 años
2085	1427	658

De n= 2085, que es el total de pacientes tratados con quimioterapia intravenosa, el 31.6% son pacientes mayores de 70 años y el 68.4% son menores a esa edad.

De 2085 pacientes: el 15% presentan tumores pulmonares (n=319); el 17% son de tipo digestivo (n= 357); el 18% son debidos a tumores de mama (n=366) y el 50% son debidos a otros tumores (n=1043) entre los que se incluyen próstata, vejiga, tumores renales, tumores cerebrales, tumores de cabeza-cuello, entre otros.

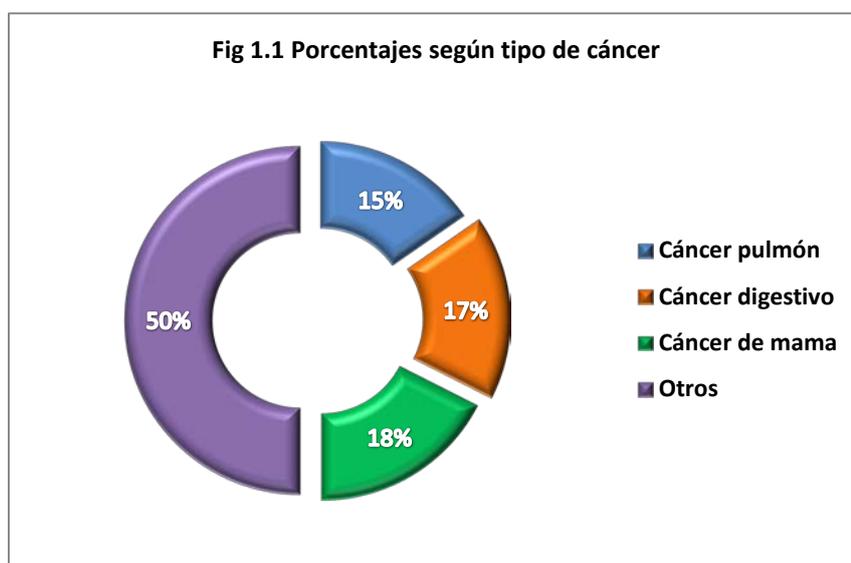


Fig 1.2 Pacientes con cáncer de mama del total de pacientes tratados

Tipo de cáncer	<70 años	≥70 años
Otros tipos	1141	578
Cáncer de mama	286	80

Del total de pacientes, 366 pacientes han sido tratados por cáncer de mama, donde el 78% son pacientes menores a 70 años (n=286) y el 22% (n=80) son pacientes con edades mayores o iguales a 70 años.

De los 658 pacientes tratados en general, con edad mayor o igual a 70 años, las pacientes con esas edades tratadas por cáncer de mama representan el 12% (n=80).

Nos centramos en esas pacientes con cáncer de mama con edades mayores o iguales a 70 años. De esas 80 pacientes, el 100% son mujeres. La edad de las enfermas seleccionadas va de los 70 años a los 90 años. Recogidas en la base de datos son organizadas en dos grupos, según el fin con el que se les administro el tratamiento quimioterápico:

Fig. 1.3 División de las pacientes del estudio por grupos según el objetivo del tratamiento

	Nº TOTAL	EXCLUSIONES	Nº FINAL ESTUDIADAS
NEO/ADYUVANTES	44 PACIENTES	6 pacientes	38 pacientes
METASTASICAS	36 PACIENTES	9 pacientes	27 pacientes

Resultando un grupo de 44 pacientes tratadas de forma neo/adyuvante de las que se excluyen 6 pacientes por no cumplir los criterios de inclusión en el estudio, obteniendo un número final de n= 38 enfermas en esa categoría. En el grupo de las pacientes con cáncer metastásico nos encontramos con una n inicial de 36 pacientes, de las que se excluyen 9, obteniendo una n final de 27 pacientes.

Esto hace una muestra total final de 65 pacientes, de las cuales el 58.5% son pacientes con enfermedad no metastásica y el 41.5% son enfermas metastásica.

También se valoró la causa de exclusión del estudio, ya que suponen una pérdida del 19% (n=15) del tamaño de la muestra inicial.

Fig. 2 Causas de exclusión

CAUSA	NEOADYUVANTE/ ADYUVANTE	METÁSTASIS
Paciente repetido	1	0
No aparece historia	4	1
No tratada con QT sistémica	1	8

**QT= quimioterapia

Se observa que el 90% de las pacientes metastásicas que se habían eliminado del estudio, se debe a que hasta el año estudiado no habían recibido terapias con quimioterapia sistémica.

Posteriormente, se hace una subdivisión del grupo en dos cohortes de edad: uno de mayores o iguales a 70 años - menores de 75 años y otro de 75 años en adelante.

Fig. 3 Subdivisión por subgrupos de edad

EDAD	NEOADYUVANTES/ADYUVANTE	METASTÁSICAS
≥ 70 años - <75 años	22 pacientes	8 pacientes
≥75 años	16 pacientes	19 pacientes

El grupo de neoadyuvante-adyuvante los pacientes entre 70-74 años representan el 58% (n=22) y en el grupo mayor o igual a 75 años supone el 42% del total (n=16).

En el grupo con enfermedad metastásica el 29.7% (n= 8) son del grupo de edad comprendido entre 70-74 años y el 70.3% (n=19) son mayores o iguales a 75 años. Un 28% más de las pacientes con enfermedad metastásica son mayores de 75 años, que las pacientes tratadas por enfermedad no metastásica.

Se calcula la media de edad en ambos grupos, estableciendo que la edad media para el grupo no metastásico es de 75'18 años y 77'74 años en el grupo de enfermedad metastásico, encontrando una diferencia de 2'56 años entre ambos grupos.

Se analizan las modificaciones relativas a los esquemas de tratamientos extraídos del programa Oncowin:

Fig. 4 Disminución de dosis de tratamiento

	< 75 AÑOS	≥ 75 AÑOS
No metastásicas	1 paciente	1 paciente
Metastásicas	1 paciente	3 pacientes

Fig. 5 Prolongación de los intervalos interdosís

	< 75 AÑOS	≥ 75 AÑOS
No metastásicas	0	0
Metastásicas	0	8

** No metastásica: pacientes que han recibido tratamiento QT neo/adyuvante

Las disminuciones de dosis encontradas en las pacientes no metastásicas se consideraron no significativas al modificarse cifras inferiores a 2 mg, por lo que se despreciaron. Sin embargo, en las pacientes con enfermedad metastásica observamos 4 disminuciones de dosis, 3 de ellas en mayores o iguales de 75 años. Además, el periodo de tiempo entre las dosis, en las pacientes metastásicas, se amplió en 8 ocasiones.

PACIENTES CON ENFERMEDAD NO METASTASICA (tratamiento neoadyuvante/adyuvante)

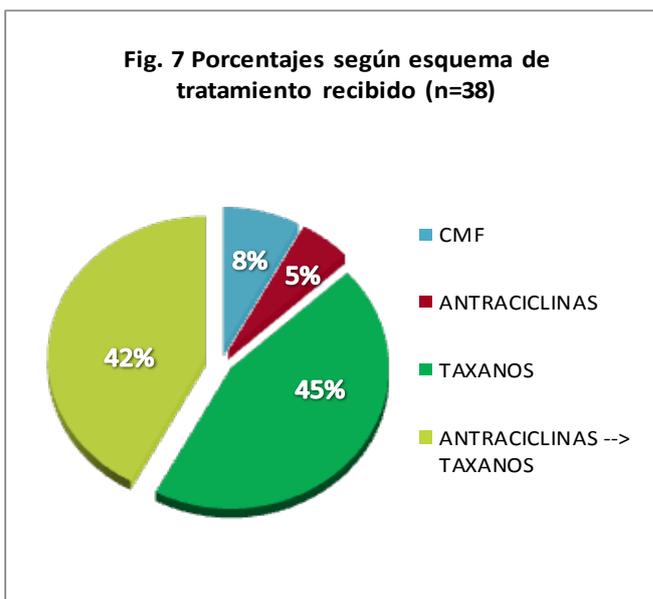
Fig. 6 Esquemas de tratamiento utilizado en grupo no metastásico según edad

ESQUEMA TRATAMIENTO	< 75 años	≥ 75 años	Nº TOTAL
CMF	2	1	3
ANTRACICLINAS	0	2	2
TAXANOS (+TRATUZUMAB)	8	9	17
ANTRACICLINAS→ TAXANOS	12	4	16

Del total de pacientes de este grupo de tratamiento(n=38) Her2+ son el 45% (n=17). De ese 45% el 47% son menores de 75 (n=8), y el 53% son del subgrupo ≥75 años (n=9).

Fig. 6.1 Número de ciclos medios de tratamiento recibido por las pacientes no metastásicas

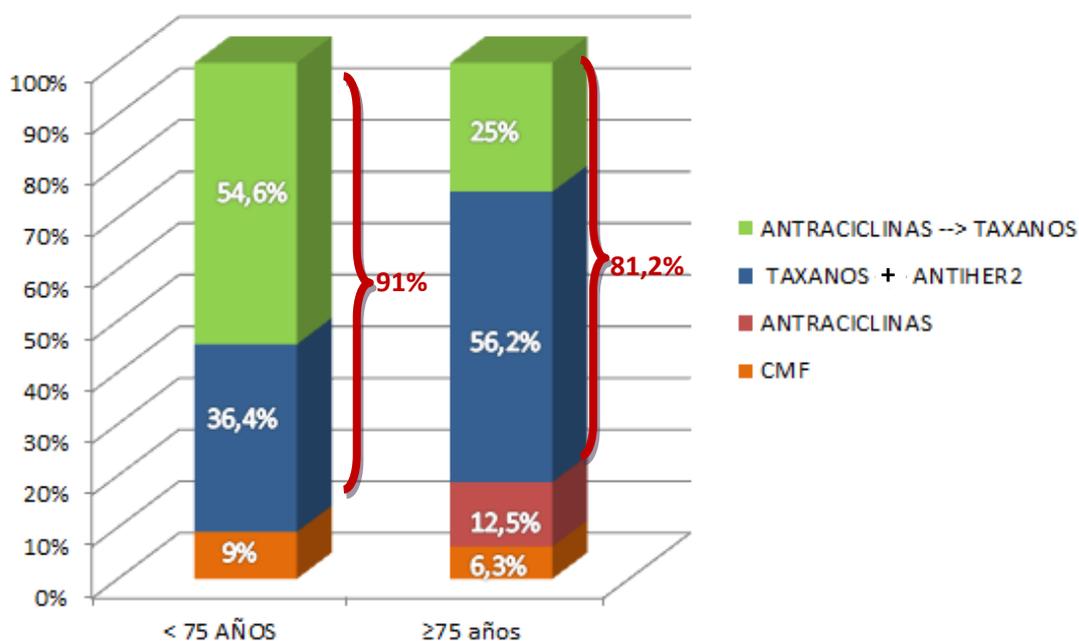
TRATAMIENTO	Nº DE DOSIS
FEC	4 ciclos cada 21 días
CMF	6 ciclos cada 21 días
TAXANOS + ANTIHER2	12 ciclos cada 7 días +trastuzumab cada 21 días
ANTRACICLINAS→ TAXANOS	4 ciclos FEC cada 21 días →8 ciclos taxanos cada 7-14 días



Se observa, que de n= 38 mujeres que es el total de mujeres tratadas con fármacos quimioterápicos intravenosos con enfermedad no metastásica (incluyendo las HER2+ que llevan taxanos en su esquema de quimioterapia), 33 pacientes incluyen en sus esquemas de tratamiento ciclos de taxanos. Lo que supone, un 87% de la muestra total de las pacientes con tratamientos con fines adyuvante o neoadyuvante.

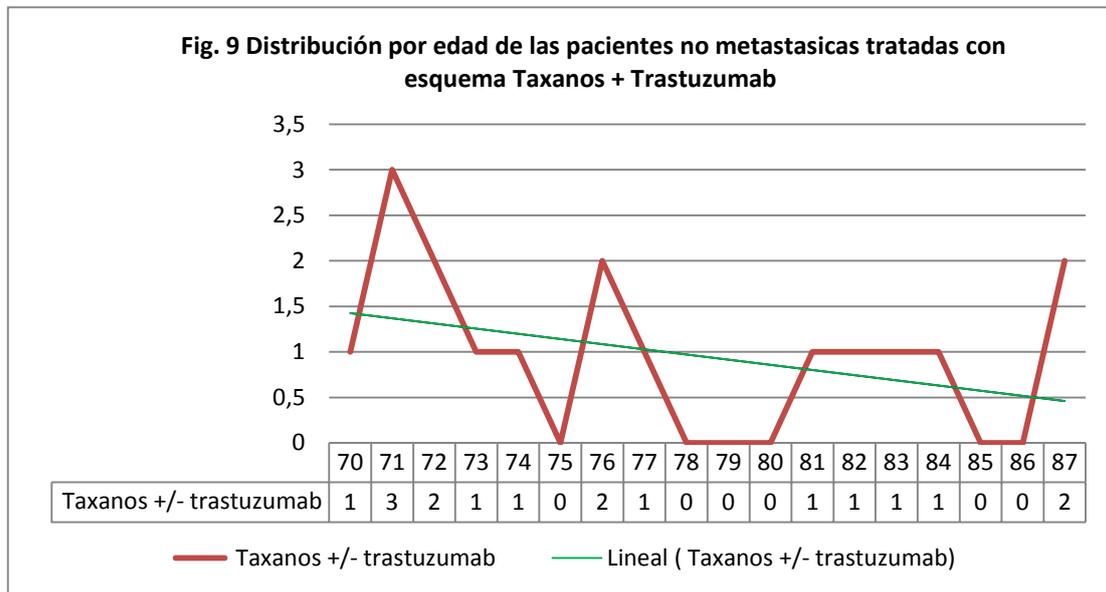
Lo que ajustado por subgrupos sería: < 75 años que incluyen taxanos en su tratamiento son el 91% (n=20) de las 22 pacientes estudiadas en este subgrupo y del subgrupo ≥75 años de las 16 pacientes tratadas el 81,2% (n=13) incluyen en sus esquemas de tratamiento ciclos de taxanos.

Fig. 8 Porcentajes de esquemas de tratamiento por subgrupos de edad

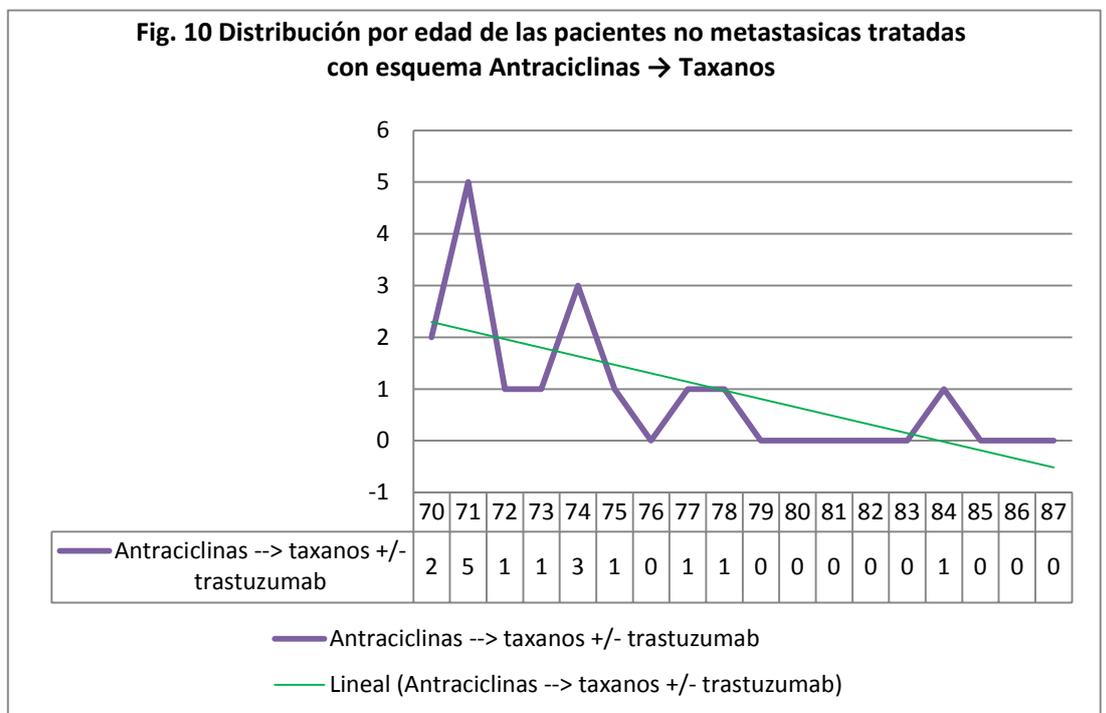


Llama la atención que en las menores de 75 años, el esquema antraciclina→taxanos se han utilizado casi un 30% más que en las pacientes mayores o iguales a 75 años.

Todo esto hace interesante estudiar a las pacientes tratadas con taxanos, realizando una gráfica que permita valorar la distribución por edad para observar si hay una edad en la que se emplee más esos esquemas:

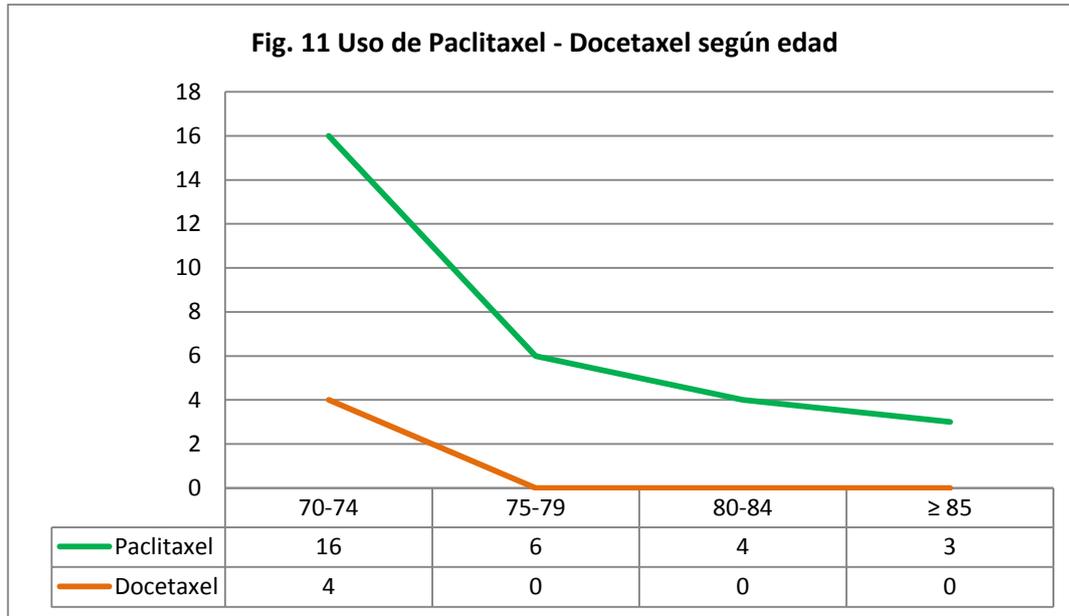


El esquema de tratamiento que incluye a las pacientes tratadas con taxanos en combinación con anti-HER2, tiene una tendencia lineal descendente conforme avanza la edad de los pacientes. Sin embargo la diferencia real es mínima ya que a los 71 años se tratan tres pacientes (pico máximo) y a los 87 dos pacientes.



El esquema de tratamiento que incluye a las pacientes tratadas con la secuencia de antraciclinas primero y posteriormente con taxanos, tiene una tendencia lineal descendente conforme avanza la edad de los pacientes con una pendiente más acusada que la presentada en el gráfico anterior. Pico máximo a los 71 años.

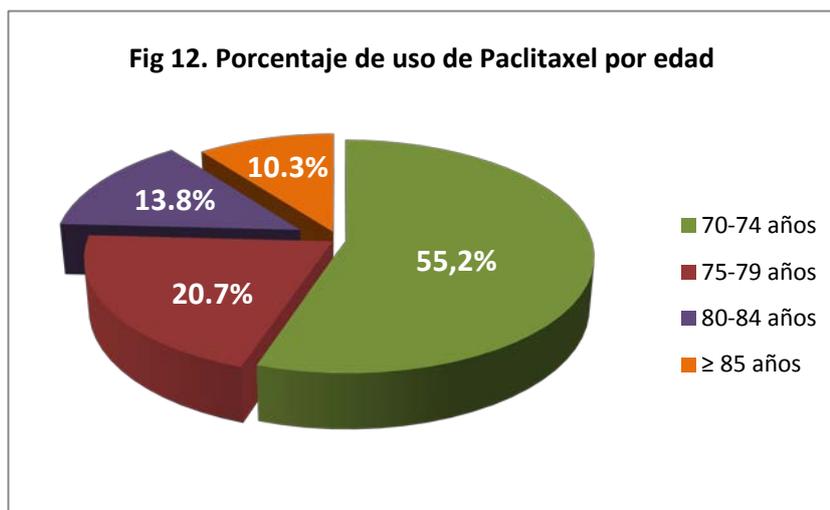
Se analiza según el tipo de taxanos utilizado en las pacientes según su edad:



De n= 33 que han sido tratadas con taxanos (17 taxanos + trastuzumab y 16 con secuencia Antraciclinas --> taxanos) el 87.9% (N=29) han sido tratados con paclitaxel y el 12.1% (N= 4) con Docetaxel.

El 100% de las pacientes que reciben tratamiento con docetaxel presentan edades comprendidas entre 70-74 años.

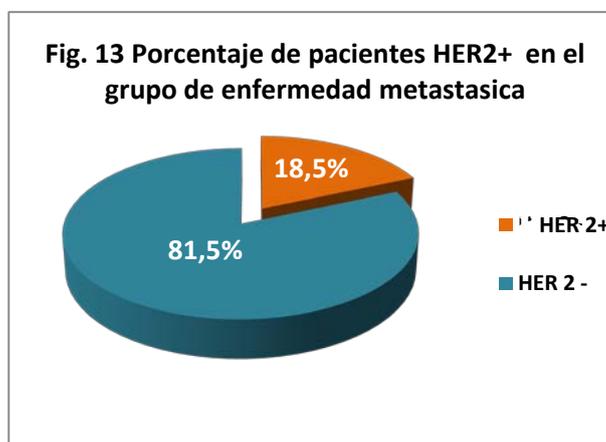
De las tratadas con paclitaxel: el 55.2% tiene entre 70-74 años; el 20.7% tienen edades comprendidas entre 75-79 años; el 13.8% están entre 80-84 años y el 10.3% son mayores o iguales a 85 años.



PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTASICA

Teniendo en cuenta la gran variabilidad de los esquemas utilizados en este tipo de pacientes, se decide agruparlas en base al tratamiento quimioterápico recibido durante el año 2017 exclusivamente. No obstante, se tuvo en consideración si habían recibido ciclos de quimioterapia en los años previos.

Inicialmente se clasifican según receptores HER2 positivos o HER2 negativos, ya que en sus esquemas de tratamiento podrá asociarse o no tratamiento con anti-HER2.

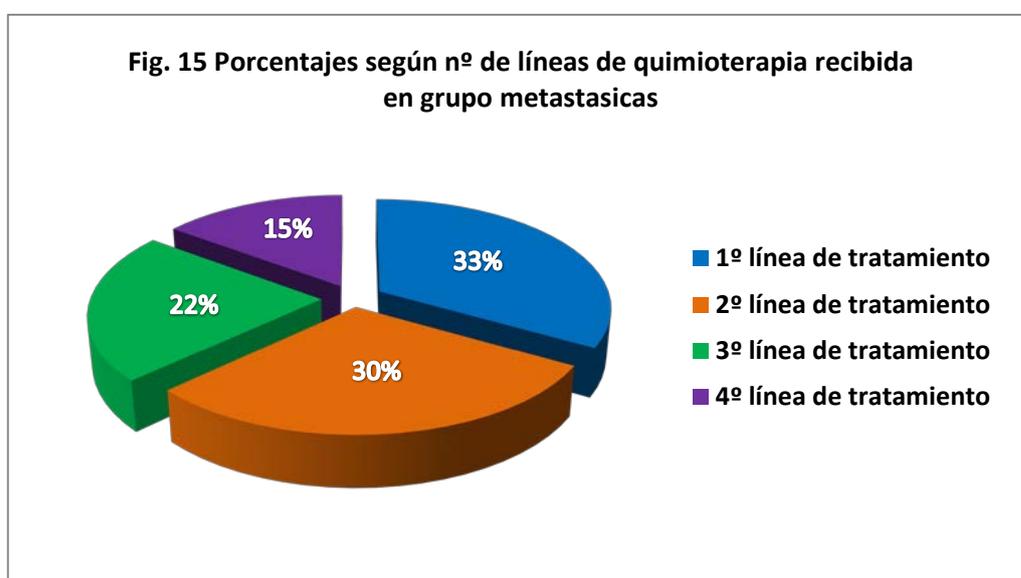


Del total de pacientes con enfermedad metastásica el 18,5% (n=5), recibieron tratamiento quimioterápico intravenoso asociado a fármacos anti-HER2 (trastuzumab). El 81,5% (n=22) de las pacientes eran HER2 negativo.

Se procede a analizar el esquema de tratamiento con el que habían sido tratadas en el año 2017. Se diferenciaron por ser primera línea de tratamiento o no:

Fig.14 Esquemas de tratamiento aplicado en las pacientes con enfermedad metastásica en el año 2017

	1º LÍNEA DE TRATAMIENTO	OTRAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO
TAXANOS	1	2
VINORELBINA	5	5
CARBOPLATINO	1	3
GEMCITABINA	0	2
DOXORUBICINA	0	3
TRASTUZUMAB	2	3
TOTAL	9	18



De las 27 pacientes totales tratadas en este grupo de enfermas, 18 pacientes recibieron más de una línea de tratamiento: 8 llevaron dos líneas (el 30%), 6 llevaron tres líneas (el 22%) y 4 llevaron cuatro líneas de tratamiento previo (que supone el 15% del total). Las que recibieron 1º línea de tratamiento (n=9) suponen el 33% de la muestra total de pacientes con enfermedad metastásica. De ellas el 55.5% (n=5) empezaron con el fármaco vinorelbina.

De tal forma, que el 67% de las pacientes metastásicas habían recibido más de una línea de tratamiento quimioterápico y de ellas el 30% habían tenido dos líneas de tratamiento quimioterápico.

DISCUSIÓN

El cáncer de mama ha supuesto uno de los principales tumores tratados durante el año 2017 con tratamiento quimioterápico intravenoso en el HUMS. Supone el 18% de total de pacientes tratados por cáncer, lo que nos informa de la importancia de este tipo de tumores. Esta patología se ha presentado cinco veces más en las pacientes menores de 70 años, que en aquellas que superan esa edad.

Tras la subdivisión de las pacientes mayores o iguales a 70 años con cáncer de mama por grupos de edad, se observa que, la edad media de las pacientes incluidas en el grupo de enfermedad metastásica es 2,5 años mayor que en el grupo con enfermedad no metastásica, de tal forma que al igual que encontraron en el estudio realizado por M. Morrillo et al.²⁴, encontramos que en nuestro estudio la incidencia de enfermedad avanzada no es igual en las dos cohortes de edad. Es mayor en el grupo \geq de 75 años.

Entre las causas de exclusión de pacientes, destacó el grupo de las enfermas metastásicas, donde el 90% de las exclusiones han sido debido a que se han optado por otras opciones de tratamiento que no incluyen fármacos quimioterápicos sistémicos. Tras revisar el historial se observa que siguen tratamiento de soporte con bifosfonatos y/o hierro.

Las disminuciones de dosis significativas así como las modificaciones de los intervalos entre las dosis, han acontecido principalmente en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica mayores o iguales a 75 años. Suponemos que estas modificaciones están derivadas del mayor rango de edad de estas enfermas, mayor gravedad de su enfermedad, mayor resistencia a los tratamientos debido a dosis previas de los fármacos, mayor riesgo de intolerancia o toxicidad a los fármacos empleados en la quimioterapia, etc.^{22, 29,30}

Pacientes con enfermedad no metastásica (tratamiento neoadyuvante/adyuvante)

Se observó, que las pacientes cumplían correctamente los ciclos de tratamiento sin sufrir acortamientos de ciclo según el esquema quimioterápico aplicado en cada caso. El tipo de esquemas y el número de ciclos empleados corresponde con los administrados en las pacientes jóvenes, según los protocolos de tratamiento con quimioterapia en cáncer de mama. Coincide con lo encontrado en la bibliografía.^{22,29}

Cuando analizamos los datos según el tipo de esquema y la edad de las pacientes, en las HER2+ no hay diferencias, probablemente debido a que el riesgo-beneficio del tratamiento con quimioterapia más trastuzumab en este subtipo de tumores o pacientes es muy favorable al tratamiento. El tratamiento con taxanos + anti-HER2 en las pacientes con HER2 positivos, tiene un efecto sinérgico que potencia el efecto de

ambos fármacos y tienen unas tasas bajas de efectos secundarios, haciendo de ella una opción de tratamiento idónea para las pacientes HER2+ independientemente de la edad. El porcentaje con HER2+ supone menos de la mitad de las pacientes incluidas en este grupo.

Por el contrario, en las pacientes HER2 negativas, hay tres veces más mujeres tratadas con antraciclinas y taxanos entre 70 - 75 años que en el grupo ≥ 75 años, posiblemente porque el balance riesgo-beneficio sea desfavorable en este último grupo.

Ajustados los esquemas con taxanos por edad, nos encontramos:

- El esquema que incluye a las pacientes tratadas con taxanos en combinación con anti-HER2, tiene una tendencia lineal descendente conforme avanza la edad de los pacientes, de tal forma que con esa gráfica, se podría suponer que estos esquemas de tratamientos se emplean más en pacientes menores de 75 años. Sin embargo, la diferencia entre el pico máximo (que lo encontramos en los 71 años) y el pico final (en los 87 años) es de solo un paciente. Por tanto, la realidad nos dice que se tratan el mismo número de pacientes HER2+ en cada subgrupo de edad, dado que son una opción de tratamiento muy adecuada para aplicar en este tipo de pacientes ancianos.^{30,33}
- El esquema de tratamiento que incluye a las pacientes tratadas con la secuencia de antraciclinas primero y posteriormente con taxanos, tiene una tendencia lineal descendente conforme avanza la edad de los pacientes. La pendiente encontrada en esta gráfica es mayor que la representada en el esquema de taxanos + fármaco anti-HER2. Esto suponemos que es debido a que los esquemas de tratamientos que incluyen antraciclinas, se emplean más en los pacientes menores de 75 años, que en aquellos que superan esta edad. Esto posiblemente es debido a que en los pacientes más ancianos prefieren emplearse esquemas que no incluyan antraciclinas dado su potencial perfil de toxicidad: mayor toxicidad cardiaca, mayor tasa de mielodepresión, leucopenias, entre otras posibles complicaciones.^{30,31, 32,33}

En cuanto al tipo de taxano utilizado en este grupo, destaca el uso de Paclitaxel, donde ha supuesto casi el 88% de los taxanos totales empleados en las pacientes, quedando relegado el uso de Docetaxel en las pacientes más jóvenes del estudio.

Enfermedad metastásicas

Las pacientes tratadas con enfermedad metastásica se han analizado teniendo en cuenta la gran variabilidad de los esquemas utilizados en este tipo de pacientes, provocado en gran parte por la ausencia de unos protocolos fijos de tratamiento y porque los esquemas administrados suelen adecuarse a cada caso en particular.

Del total de pacientes afectadas por enfermedad metastásica sólo el 18,5% recibieron tratamiento con fármacos anti-HER2, esto supone más de la mitad de pacientes con HER 2 positivos tratadas en el grupo con enfermedad no metastásica. En tanto el 81,5% restante eran pacientes con HER2 negativos. Por lo que la proporción de enfermas con receptores HER2 negativos es mayor en este grupo de enfermas.

En 2/3 de las pacientes con enfermedad metastásica habían llevado más de una línea de tratamiento quimioterápico sistémico y, tras a revisar el tipo de tratamiento que llevaron antes de 2017, en la mayoría de los casos se identificaron esquemas de quimioterapia utilizados en la enfermedad no metastásica de forma neoadyuvante o adyuvante a la cirugía, principalmente esquemas que incluían antraciclinas y taxanos. Esto nos hizo suponer que eran pacientes que inicialmente estuvieron tratadas de forma neoadyuvante o adyuvante y que en su seguimiento posterior, tuvieron recaídas de la enfermedad hasta hacerse enfermedad metastásica.

Los esquemas empleados en estas pacientes como primera línea de tratamiento consisten en un solo fármaco quimioterápico, es decir, monoterapia. Esto coincide con la bibliografía encontrada donde los diferentes metaanálisis concluyen que el empleo de poliquimioterapia en este grupo de pacientes, pese a tener una mejora de la supervivencia global, aumenta la probabilidad de sufrir complicaciones o toxicidades derivadas de las combinaciones de varios fármacos.^{25, 26,27}

De las pacientes que han sido tratadas con primeras líneas de quimioterapia intravenosa, que suponen el 9% de este grupo, más de la mitad de las pacientes comenzaron con esquemas de vinorelbina en monoterapia. El uso de este fármaco queda relegado a pacientes con cáncer de mama avanzado, tras recaída o enfermedad refractaria, tras haber llevado esquemas previos de tratamiento quimioterápico que incluyan antraciclinas y taxanos.²⁸

CONCLUSIONES GENERALES

- ϕ La probabilidad de padecer cáncer de mama aumenta conforme la edad de los pacientes es mayor. Los estadios avanzados de esta enfermedad los encontramos mayormente es pacientes mayores de 65 años.
- ϕ La quimioterapia intravenosa es una buena opción de tratamiento en las pacientes con edades avanzadas, sin embargo, la ausencia de estudios o ensayos clínicos que incluyan pacientes mayores de 70 años hace que no existan unos esquemas específicos a administrar, de tal forma que se aplican los que suelen usarse en las personas más jóvenes, adecuándolos según las características del enfermo. Esto hace que las complicaciones o toxicidades derivadas de los tratamientos quimioterápicos en los enfermos ancianos con cáncer, sean más frecuente que en los pacientes jóvenes.
- ϕ Una herramienta útil en la elección del tratamiento en el paciente oncológico anciano es la valoración geriátrica integral (VGI), sin embargo, independientemente de las ventajas derivadas de su uso, actualmente su empleo no está extendido en todos los hospitales.

La reflexión final, nos lleva a manifestar que es necesario realizar más estudios en este sentido que incluyan pacientes afectados por cáncer mayores de 70 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Early History of Cancer. [Citado el 25 Feb de 2018] Disponible en;<https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>
2. World Health Organization [Internet]. Datos y cifras sobre el cáncer. [citado 25 de febrero de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las Cifras del cáncer en España 2018. [Citado el 26 de Febrero de 2018] Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Espana2018.pdf
4. Martínez Gómez E, Couso A, Aranz F, Ochoa B, Cano A, Zapico A, et al. Original: Cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. *Clinica E Investigacion En Ginecologia Y Obstetricia* (2010, Jan 1), [cited Marzo 15, 2018]; 37178-185. Available from: ScienceDirect.
5. American Cancer Society. Tratamiento en el cáncer de mama. [Citado 25 Febrero de 2018] Disponible en: <http://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/tratamiento/quimioterapia-para-el-cancer-de-seno.html>
6. Instituto Nacional de Estadística (INE). Esperanza de vida. Actualizado el 4 Julio de 2017. [último acceso el 21/3/17]. Accesible en: http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout.
7. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *Oncologist* [serial on the Internet]. (2000, June 1), [cited March 22, 2018]; 5(3): 224. Available from: Supplemental Index.
8. Castells X, Sala M, Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Casamitjana M, coordinadores. Descripción del cribado de cáncer en España. Proyecto DESCRIC. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques de Catalunya; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2006/01.
9. Velasco Sánchez V, Juárez Molera M, López Parra E, Salamanca Sanz A, Barrios Martos E, Santos Álvarez P. Original: Análisis de las interacciones medicamentosas en población extrahospitalaria mayor de 65 años. *Semergen: Medicina General / De*

- Familia [serial on the Internet]. (2011, Jan 1), [cited Feb 25, 2018]; 37233-237. Available from: ScienceDirect.
10. Instituto Nacional de Estadística (INE). Media poblacional. Estadística del padrón continuo. Actualizado el 1 de Enero de 2018. [último acceso el 07/4/17]. Accesible en: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e245/p04/provi/I0/&file=00000010.px>
 11. Graña A. Breve evolución histórica del cáncer. Carcinomas [serial on the Internet]. (2015, July), [cited Feb 28, 2018]; 5(1): 26-31. Available from: Academic Search Index.
 12. Del Val Gil J, López Bañeres M, Rebollo López F, Utrillas Martínez A, Minguillón Serrano A. Cáncer de mama y mastectomía. Estado actual. Cirugía Española [serial on the Internet]. (2001, Jan 1), [cited March 21, 2018]; 6956-65. Available from: ScienceDirect.
 13. Molina Garrido. MJ, Guillén Ponce. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. Nutrición Hospitalaria [Internet]. (2016), [cited March 28, 2018]; (suppl 1): 31. Available from: SciELO.
 14. Soledad Torres C, Juan Carlos Acevedo B, Bernardita Aguirre D, Nuvia Aliaga M, Luis Cereceda G, Ricardo Schwartz J, et al. Estado del arte el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama. Revista Médica Clínica Las Condes [serial on the Internet]. (2013, July 1), [cited March 28, 2018]; 24(Tema central: Cancer): 588-609. Available from: ScienceDirect.
 15. Álvarez Hernández C, Vich Pérez P, Brusint B, Cuadrado Rouco C, Díaz García N, Robles Díaz L. FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIONES EN MEDICINA DE FAMILIA: Actualización del cáncer de mama en Atención Primaria (III/V). SEMERGEN - Medicina De Familia [serial on the Internet]. (2014, Nov 1), [cited March 28, 2018]; 40460-472. Available from: ScienceDirect.
 16. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Guías de Práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario 2017. [Citado el 10 de Abril de 2018]. Disponible en: http://www.semnim.es/grupos_trabajo/viewer/getAnnex/349
 17. Plana J. La quimioterapia y el corazón. Revista Española De Cardiología [serial on the Internet]. (2011), [cited March 24, 2018]; (. 5): 409. Available from: Dialnet Plus.

18. Ferguson T. Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer. Cochrane Database Of Systematic Reviews [serial on the Internet]. (2010, Sep 2), [cited March 24, 2018]; (10): Available from: Cochrane Database of Systematic Reviews
19. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
20. Martínez Peromingo F, Oñoro Algar C, Baeza Monedero M, González de Villaumbrosia C, Real de Asua Cruzat D, Barba Martín R. Artículo especial: Propuesta de desarrollo de una unidad de oncogeriatría. Tiempos de cambio: nuestra realidad. Revista Espanola De Geriatria Y Gerontologia [serial on the Internet]. (2018, May 1), [cited May 16, 2018]; 53149-154. Available from: ScienceDirect.
21. Walko C, McLeod H. Personalizing Medicine in Geriatric Oncology. Journal Of Clinical Oncology [serial on the Internet]. (2014), [cited May 17, 2018]; (24): 2581. Available from: British Library Document Supply Centre Inside Serials & Conference Proceedings.
22. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Oncology [serial on the Internet]. (2012), [cited March 17, 2018]; (4): 148. Available from: Academic OneFile.
23. Tesarova P. Breast cancer in the elderly—Should it be treated differently?. (2012), [cited March 15, 2018]; Available from: BASE.
24. Morillo M, Santiburcio J, López E, Cepeda M, Arjona JE, Carrasco S. Cáncer de mama en la mujer de edad avanzada. Rev Senología y Patología Mamaria 1995;8(2): 59-65.
25. Carrick S. Single agent versus combination chemotherapy for metastatic breast cancer. Cochrane Database Of Systematic Reviews [serial on the Internet]. (2009, Feb 18), [cited May 2, 2018]; (2): Available from: Cochrane Database of Systematic Reviews
26. F. Cardoso, P.L. Bedard, E.P. Winer, O. Pagani, E. Senkus-Konefka, L.J. Fallowfield, S. Kyriakides, A. Costa, T. Cufer, K.A. Albain JNCI Journal of the National Cancer Institute (2009) Vol. 101 (1174-1181), Issue 17 / Oxford University Press.

27. Martin M, Ruiz A, Munoz M, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine monotherapy in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: final results of the phase III Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM) trial, *Lancet Oncol* , 2007, vol. 8 3(pg. 219-225).
28. Aapro M, Finek J (2011) *Oral vinorelbine in metastatic breast cancer: A review of current clinical trial results. Cancer Treat Rev* 38(2): 120–126
29. Muss H, Cirrincione C, Budman D, Hudis C, Wheeler J, Norton L, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. *JAMA, The Journal Of The American Medical Association* [serial on the Internet]. (2005), [cited May 3, 2018]; (9): 1073. Available from: Health & Wellness Resource Center.
30. Peppercorn J. Toxicity of Older and Younger Patients Treated With Adjuvant Chemotherapy for Node-Positive Breast Cancer: The Cancer and Leukemia Group B Experience. *Breast Diseases: A Year Book Quarterly* [serial on the Internet]. (2008), [cited May 5, 2018]; (2): 178. Available from: Academic OneFile.
31. Jones S, Savin M, Holmes F, O'Shaughnessy J, Blum J, Asmar L, et al. Phase III trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide with docetaxel plus cyclophosphamide as adjuvant therapy for operable breast cancer. *Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology* [serial on the Internet]. (2006, Dec 1), [cited May 6, 2018]; 24(34): 5381-5387. Available from: MEDLINE
32. Taxanes in elderly breast cancer patients. *Cancer Treatment Reviews* [serial on the Internet]. (n.d.), [cited May 8, 2018]; 30(4): 333-342. Available from: Science Citation Index.
33. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treatment Reviews* [serial on the Internet]. (2016), [cited May 10, 2018]; 19. Available from: Academic OneFile.

ANEXOS

ANEXO 1. Comparación de la supervivencia de 5 a 10 años según el tipo de cirugía aplicada en el cáncer de mama. Fuente: Del Val Gil J et al. Cáncer de mama y mastectomía, estado actual. 2001

TABLA 4. Estudios prospectivos aleatorizados comparando la supervivencia de pacientes en estadios I y II de cáncer de mama con cirugía conservadora + radioterapia y mastectomía

	Tiempo de análisis (años)	Supervivencia de mastectomía (%)	Supervivencia de cirugía conservadora más radioterapia (%)
Instituto Gustave-Roussy	10	79	78
NCI-Milán (Veronesi et al)	13	69	71
NSABP-B-06 (Fisher et al)	8	71	76
NCI-US (Lichter et al)	5	85	89
EORTC 10801 (Van Dougen et al)	7	75	75
Danish Breast Cancer Group	6	82	79

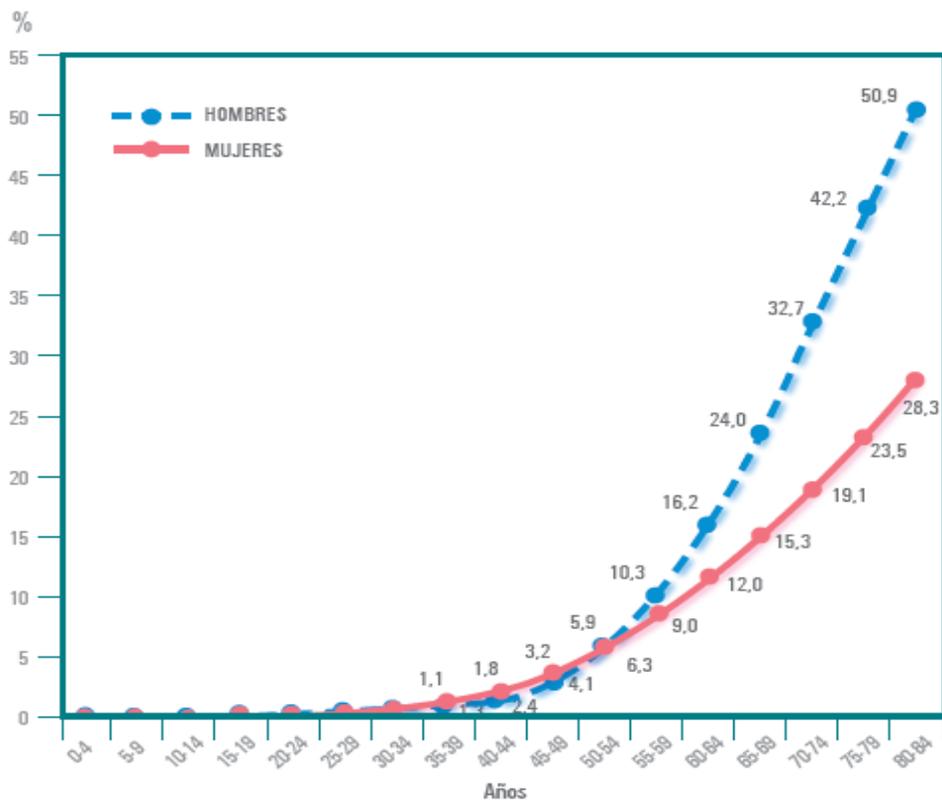
ANEXO 2. Clasificación TNM y estadios del cáncer de mama. Fuente: Muniesa J.A. Boletín Oncológico. El cáncer de mama en el área sanitaria de Teruel.

Tumor primario (T)	
Tis	In situ
T1	≤ 2cm
T1a	≤ 0'5 cm
T1b	> 0'5 a 1 cm
T1c	> 1 a 2 cm
T2	> 2 a 5 cm
T3	> 5 cm
T4	Extensión a pared torácica / piel
T4a	Pared torácica
T4b	Edema piel / ulceración / nódulos satélites
T4c	T4a + T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio
Ganglios linfáticos (N)	
PNo	Sin ganglios linfáticos metastatizados
pN1	pN1a: micrometástasis ≤ 0'2 cm pN1b: metástasis grandes 1. 1-3 ganglios 2. ≥ 4 ganglios 3. atraviesa cápsula 4. ≥ 2cm
pN2	Metástasis ganglionares fijas a estructuras
pN3	Metástasis en ganglios mamaria interna
Metástasis distante (M)	
M0	Sin metástasis
M1	Metástasis a distancia

Estadio 0	Tis N0 M0
Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II A	T0 N1 M0 T1 N1 M0 T2 N0 M0
Estadio II B	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio III A	T0 N2 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N1 M0 T3 N2 M0.
Estadio III B	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0
Estadio III C	Cualquier T, N3 M0
Estadio IV	Cualquier T, cualquier N, M1.

ANEXO 3. Tabla comparativa de la edad con la probabilidad de desarrollar cáncer en España.
Fuente: REDECAN, Cancer incidence in Spain. 2015

Figura 6. Probabilidad (%) de desarrollar un cáncer en España durante el periodo 2003-2007.
Fuente REDECAN, ex: Cancer incidence in Spain, 2015.



ANEXO 4. Cuestionario: Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). Fuente: VES-13 en Rand Health. 2001.

VES-13

1. Age _____

**SCORE: 1 POINT FOR AGE 75-84
3 POINTS FOR AGE ≥ 85**

2. In general, compared to other people your age, would you say that your health is:

- Poor,* (1 POINT)
- Fair,* (1 POINT)
- Good,
- Very good, or
- Excellent

SCORE: 1 POINT FOR FAIR or POOR

3. How much difficulty, on average, do you have with the following physical activities:

	No Difficulty	A little Difficulty	Some Difficulty	A Lot of Difficulty	Unable to do
a. stooping, crouching or kneeling?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *
b. lifting, or carrying objects as heavy as 10 pounds?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *
c. reaching or extending arms above shoulder level?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *
d. writing, or handling and grasping small objects?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *
e. walking a quarter of a mile?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *
f. heavy housework such as scrubbing floors or washing windows?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> *	<input type="checkbox"/> *

**SCORE: 1 POINT FOR EACH * RESPONSE
IN Q3a THROUGH f . MAXIMUM OF 2
POINTS.**

4. Because of your health or a physical condition, do you have any difficulty:

a. shopping for personal items (like toilet items or medicines)?

- YES → Do you get help with shopping? YES * NO
- NO
- DON'T DO → Is that because of your health? YES * NO

b. managing money (like keeping track of expenses or paying bills)?

- YES → Do you get help with managing money? YES * NO
- NO
- DON'T DO → Is that because of your health? YES * NO

c. walking across the room? USE OF CANE OR WALKER IS OK.

- YES → Do you get help with walking? YES * NO
- NO
- DON'T DO → Is that because of your health? YES * NO

d. doing light housework (like washing dishes, straightening up, or light cleaning)?

- YES → Do you get help with light housework? YES * NO
- NO
- DON'T DO → Is that because of your health? YES * NO

e. bathing or showering?

- YES → Do you get help with bathing or showering? YES * NO
- NO
- DON'T DO → Is that because of your health? YES * NO

**SCORE: 1 POINTS FOR ONE OR MORE *
RESPONSES IN Q4a THROUGH Q4e**

ANEXO 5. Cuestionario G-8. Fuente: Tuesta Nole J.R, Valoración geriatría integral en paciente geriátrico con cáncer. 2015.

Table 2. G8 Screening Tool	
Item	Score
1. Has food intake declined over the past 3 months due to loss of appetite, digestive problems, chewing, or swallowing difficulties?	0 = severe reduction in food intake 1 = moderate reduction in food intake 2 = normal food intake
2. Weight loss during the last 3 months	0 = weight loss > 3 kg 1 = does not know 2 = weight loss between 1 and 3 kg 3 = no weight loss
3. Mobility	0 = bed or chair bound 1 = able to get out of bed/chair but does not go out 2 = goes out
4. Neuropsychological problems	0 = severe dementia or depression 1 = mild dementia or depression 2 = no psychological problems
5. BMI (weight in kg/height in m ²)	0 = BMI < 19 1 = 19 ≤ BMI < 21 2 = 21 ≤ BMI < 23 3 = BMI ≥ 23
6. Takes more than 3 medications per day	0 = yes 1 = no
7. In comparison with other people of the same age, how does the patient consider his/her health status?	0.0 = not as good 0.5 = does not know 1.0 = as good 2.0 = better
8. Age	0 = > 85 years 1 = 80-85 years 2 = < 80 years

Abbreviation: BMI, body mass index.

