

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

DOCTORADO DE INVESTIGACIÓN CLINICA Y QUIRÚRGICA

TUTORES DE TESIS:

JAVIER GALLEGO PLAZAS,

FRANCISCO JAVIER LA CUEVA GOMEZ

“ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACION CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

ALVARO JAVIER ARROYO SALGADO



2017



AGRADECIMIENTOS:

La finalización del presente trabajo ha sido posible gracias al apoyo de mi familia, del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche, del gran apoyo de nuestra Data Manager Silvia Fernandez y de mi buen amigo, maestro y tutor de tesis doctoral, el Dr. Javier Gallego Plazas





DÑA. SUSANA JIMÉNEZ MORENO, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE.

CERTIFICA:

Que, D/Dña. ALVARO JAVIER ARROYO SALGADO ha realizado bajo la coordinación de este Departamento su memoria de tesis doctoral titulada “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACION CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)” cumpliendo todos los objetivos previstos, finalizando su trabajo de forma satisfactoria para su defensa pública y capacitándole para optar al grado de doctor.

Lo que certifico en Sant Joan d’Alacant a veintiséis de mayo de dos mil diecisiete.





D. Javier Gallego Plazas y D. Francisco Javier Lacueva Gómez, como Directores de la Tesis Doctoral

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACION CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)” realizado por D Álvaro Javier Arroyo Salgado, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Lo que certificamos en Sant Joan d’Alacant a veintiséis de mayo de dos mil diecisiete.

Dr. Javier Gallego Plazas

Dr. Francisco Javier Lacueva Gómez



INDICE:

** ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEORICO	21
1.1. Introducción y definiciones	21
1.1.1. <u>Introducción</u>	21
1.1.2. <u>Definición de paciente mayor, fragilidad, Comorbilidad, Polifarmacia, adherencia al tratamiento y Factibilidad</u>	23
1.2. Cáncer colorrectal estadio III: tratamiento adyuvante en el paciente mayor	28
1.2.1. <u>Tratamiento Adyuvante en el Paciente mayor</u>	31
1.3. Cáncer colorectal: tratamiento de la enfermedad avanzada en el paciente mayor	38
1.3.1. <u>Tratamiento en monoterapia en primera línea</u>	41
1.3.2. <u>Quimioterapia de combinación con dos fármacos en primera línea</u>	42
1.3.3. <u>Quimioterapia de combinación con tres fármacos en primera línea</u>	46
1.3.4. <u>Tratamiento Anti EGFR y Anti VEGF en primera línea</u>	48
1.3.5. <u>Calidad de vida y estado funcional en CCR avanzado</u>	52
1.4. Cáncer no microcítico de pulmón estadio iv en el paciente mayor	53
1.4.1. <u>Epidemiología del cáncer de pulmón avanzado</u>	53
1.4.2. <u>tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado en paciente mayor</u>	55

1.4.2.1. Tratamiento de primera línea con vinorelbina en el paciente mayor	55
1.4.2.2 Tratamiento de primera línea con taxanos en el paciente mayor	56
1.4.2.3 Tratamiento de primera línea con Platinos en el paciente mayor	56
1.4.2.4. Tratamiento de primera línea con agentes antidiario en el paciente mayor.....	68
1.5. Evaluación de la fragilidad del paciente mayor.....	69
1.5.1. <u>Fisiopatología y definiciones de caquexia y sarcopenia en el paciente mayor</u>	69
1.5.2. <u>Evaluación geriátrica integral y definición</u>	71
1.5.3. <u>Evaluación geriátrica integral: toxicidad y fragilidad</u>	74
1.5.4. <u>Evaluación geriátrica Integral: recomendación del tratamiento</u>	79
1.5.5. <u>Evaluación geriátrica Integral: mortalidad precoz</u>	82
1.5.6. <u>Evaluación geriátrica Integral: factibilidad</u>	85
1.5.7. <u>Evaluación geriátrica Integral: componentes y definiciones</u>	87
1.5.7.1. Estado nutricional	88
1.5.7.2. Estado funcional.....	89
1.5.7.3. Comorbilidad.....	92
1.5.7.4. Estado cognitivo.....	93
1.5.7.5. Estado Psicológico.....	94
1.5.7.6. Estado social.....	95
2. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	97
3. OBJETIVOS.....	101

3.1. Objetivo principal	101
3.2. Objetivos secundarios	101
4. MATERIAL Y METODOS	103
4.1. Diseño	103
4.2. Sujetos de estudio	103
4.2.1. <u>Criterios de inclusión</u>	103
4.2.2. <u>Criterios de Exclusión</u>	103
4.2.3. <u>Tamaño muestral</u>	103
4.2.4. <u>Ámbito de realización del estudio</u>	104
4.2.5. <u>Variables</u>	105
4.2.6. <u>Modalidades de evaluación de los diferentes test a emplear</u>	107
4.2.6.1. Recomendación de tratamiento.....	107
4.2.6.2. Mortalidad precoz	108
4.2.6.3. Predicción de toxicidad del tratamiento.....	108
4.2.6.4. variables de seguimiento.....	108
4.2.6. <u>Integración global de los diferentes test de la EGI en la recomendación del tratamiento</u>	109
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	113
6. ASPECTOS ÉTICOS	115
7. RESULTADOS	117
7.1. Datos epidemiológicos: grupo EGI	117
7.2. Recomendación de tratamiento: grupo EGI	120

7.3. Descripción de los diferentes componentes de la EGI.....	121
7.3.1. <u>Estado Nutricional</u>	121
7.3.1.1. Mini nutritional assessment (MNA).....	121
7.3.2. <u>Estado Funcional</u>	121
7.3.2.1. Test Get up and go (GUG)	121
7.3.2.2. Test de Katz.....	122
7.3.2.3. Test de Lawton and Brody.....	123
7.3.2.4. Índice de Karnofsky (IK) y Performance Status (ECOG).....	123
7.3.2.5. Test de caídas.....	125
7.3.2.6. Test de pérdida de audición.....	125
7.3.2.7. Test que evalúa la capacidad de subir escaleras.....	126
7.3.3. <u>Comorbilidad</u>	127
7.3.3.1. Test de Charlson.....	127
7.3.3.2: Test de Evaluación de comorbilidad en el adulto (ACE-27)	127
7.3.3.3. Síndromes geriátricos.....	128
7.3.4. Estado Cognitivo y emocional.....	129
7.3.4.1. Test Minimental (MMSE-30).....	129
7.3.4.2. Test de Yesavage	129
7.3.5. <u>Estado Social</u>	129
7.3.5.1: Test de Apoyo social (MOS)	129
7.3.6. <u>Polifarmacia</u>	130
7.3.7. <u>Resultados de los parámetros analíticos</u>	130

7.4. Resultados del riesgo de toxicidad, mortalidad y correlaciones estadísticas de las variables del grupo EGI	131
7.4.1. <u>Predicción del riesgo de toxicidad: grupo EGI</u>	131
7.4.1.1: Efectos adversos: grupo EGI.....	132
7.4.1.2. Modificación del tratamiento	133
7.4.1.3. Ingresos hospitalarios.....	133
7.4.2. <u>Predicción del riesgo de mortalidad precoz: grupo EGI</u>	134
7.4.2.1. Mortalidad: grupo EGI.....	134
7.4.3. <u>Correlaciones estadísticas de las variables del grupo EGI</u>	134
7.5. Factibilidad de la evaluación geriátrica integral (EGI)	136
7.6. Descripción del grupo histórico y comparación de los resultados con el grupo EGI	137
7.6.1. <u>Descripción del Grupo Histórico</u>	137
7.6.1.1. Datos epidemiológicos del grupo histórico.....	137
7.6.1.2. Recomendación del tratamiento del grupo histórico	139
7.6.1.3. Variables de la EGI recogidas en el grupo histórico	140
7.6.1.3.1. Resultados de los parámetros analíticos del grupo histórico	141
7.6.1.4. Efectos adversos del grupo histórico.....	141
7.6.1.4.1. Modificación de tratamiento: grupo Histórico.....	142
7.6.1.4.2. Ingresos hospitalarios: grupo histórico.....	142
7.6.1.5. mortalidad del grupo histórico.....	142

7.6.2. <u>Comparación de los resultados entre el grupo histórico y el grupo EGI</u>	143
7.6.2.1. Comparación de resultados: Datos epidemiológicos.....	143
7.6.2.2. Comparación de resultados: Recomendación del tratamiento	145
7.6.2.3. Comparación de resultados: Variables de la EGI.....	147
7.6.2.3.1. Comparación de resultados: parámetros analíticos.....	147
7.6.2.4. Comparación de resultados: Efectos adversos.....	149
7.6.2.5. Comparación de resultados: modificación del tratamiento....	150
7.6.2.6. Comparación de resultados: mortalidad.....	151
8. DISCUSIÓN	153
8.1. Datos epidemiológicos	153
8.2. Recomendación de tratamiento en los pacientes evaluados con EGI	157
8.3. Evaluación geriátrica integral (EGI)	162
8.4. Riesgo de Toxicidad y mortalidad: grupo EGI	178
8.4.1. <u>Análisis del riesgo de toxicidad: Grupo EGI</u>	178
8.4.2. <u>Análisis de la predicción de mortalidad precoz: grupo EGI</u>	183
8.5. Factibilidad de la evaluación geriátrica	185
8.6. Grupo histórico y de la comparación de resultados con el grupo EGI	187
8.6.1. <u>Comparación de los datos epidemiológicos</u>	187
8.6.2. <u>Comparación de la recomendación del tratamiento</u>	188

8.6.3. <u>Comparación de las variables e la EGI</u>	190
8.6.4. <u>Comparación de los efectos adversos y modificación del tratamiento</u>	191
8.6.5. <u>Comparación de la mortalidad precoz del grupo EGI frente al grupo histórico</u>	194
9. CUALIDADES DEL ESTUDIO Y LIMITACIONES	197
10. SUGERENCIAS DEL ESTUDIO Y DIRECCIONES FUTURAS	199
11. CONCLUSIONES	201
12. BIBLIOGRAFIA	203
13. ANEXOS 1-19: TEST Y ENCUESTAS UTILIZADAS	239



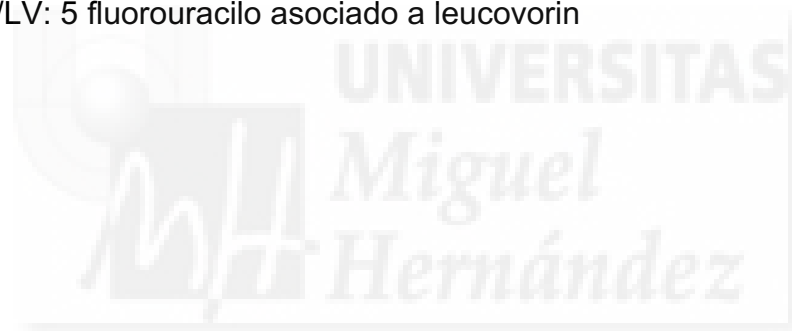


ABREVIATURAS

- ABVD: Actividades básicas de la vida diaria
- AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria
- AEs: Efectos adversos
- ACE-27: Adult comorbidity evaluation
- ALB: Albúmina
- BRAF: murine sarcoma viral oncogene homolog B
- CCR: Cáncer colorrectal
- CCR III: Cáncer colorrectal estadio III
- CCR IV: Cáncer colorrectal estadio IV
- CNMP Carcinoma no microcítico de pulmón
- CNMP IV: Carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV
- CCRm Cáncer colorrectal metastásico
- CEA: Antígeno carcinoembrionario
- CAPOX: Combinación de quimioterapia con capecitabina y oxaliplatino
- CAPIRI: Combinación de quimioterapia con capecitabina e irinotecán
- CICr: Aclaramiento de creatinina
- EGI: Evaluación geriátrica integral
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
- EGFR: Receptor del factor de crecimiento epitelial
- ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica
- EPA: Ácido eicosapentaenoico

- FOLFOX4: Combinación de quimioterapia con 5 fluorouracilo en infusión continua y oxaliplatino
- FLOX: Combinación de quimioterapia con 5 fluorouracilo y oxaliplatino sin 5-Fluracilo en bolo
- FOLFIRI: Combinación de quimioterapia con 5-fluorouracilo en infusión continua e irinotecán
- FOLFOXIRI: Combinación de quimioterapia con oxaliplatino, irinotecán y 5-fluorouracilo en infusión continua
- GUG: Get up and go
- G-DS15: Geriatric depression scale
- HB: Hemoglobina
- IMC: Índice de masa corporal
- IK o KPS: índice de Karnofsky
- K-RAS: Kirsten rat sarcoma
- LEUC: Leucocitos
- LDH: Lactato deshidrogenasa
- MNA: test de evaluación nutricional
- MMSE-30: Minimental test
- MOS -SSS: Medical outcome study social support survey
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- N RAS: Neuroblastoma rat sarcoma
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- Onco-MIPI: oncological-multidimensional prognosis index
- PLT: Plaquetas

- PS: Performance status
- RO: respuesta objetiva
- RAS: Rat sarcoma.
- SIOG: Sociedad internacional de oncología geriátrica
- SLP: supervivencia libre de progresión
- SG: Supervivencia global
- SLE: Supervivencia libre de enfermedad
- TR: tasa de respuesta
- TTR: Tiempo hasta la recurrencia
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- 5-FU/LV: 5 fluorouracilo asociado a leucovorin





1. INTRODUCCIÓN Y MARCO TEÓRICO

1.1 Introducción y definiciones

1.1.1 Introducción

El envejecimiento de la población mundial constituye un importante desafío para la planificación y prestación de servicios sanitarios a nivel internacional. El cáncer afecta de manera desproporcionada a las personas de edad avanzada, con más de un tercio de los cánceres diagnosticados en los mayores de 70 años (1). En el Reino Unido, como en otros países europeos, las proyecciones actuales indican que en el año 2030 el 76% de los hombres y el 70% de las mujeres con diagnóstico de cáncer serán mayores de 65 años (2), por ello es importante poder diseñar una estrategia multidisciplinar para hacer frente a los retos del envejecimiento y su potencial repercusión en los servicios de atención de salud (3).

Se estima que el año 2012 se diagnosticaron un total de 2,634,582 nuevos casos de cáncer en el conjunto de los 27 países de la Unión Europea, 1,434,263 en hombres y 1,200 319 en mujeres. En los hombres, el cáncer más frecuentemente diagnosticado fue el de próstata (359,942 casos), seguido por el de pulmón (211,401 casos) y los de colon y recto (191,623 casos) (4,5). En las mujeres el cáncer diagnosticado con mayor frecuencia fue el de mama (364,449 casos) seguido por los de colon y recto (150,514 casos) y el cáncer de pulmón (98,188 casos) (4).

En España, se calcula que en 2020 se podrían diagnosticar 246,713 casos nuevos de cáncer, siendo los tumores más comunes: el cáncer colorrectal (32,240 casos), seguido del cáncer de próstata (27,853 casos), cáncer de pulmón (26,715 casos), cáncer de mama (25,215 casos) y cáncer de vejiga (13,789 casos). Se prevé que la incidencia de estos tumores continuará aumentando en los próximos años (4,5).

Respecto a las neoplasias con mayor mortalidad en España, se encuentran el cáncer de pulmón (21,220 muertes) y el cáncer colorrectal (15,449 muertes), seguidos del cáncer de páncreas (6,278 muertes), cáncer de mama (6,213 muertes) y de próstata (5,855 muertes) (figura 1.1.1a); además, el cáncer de pulmón encabezó en el año 2014 la mortalidad por tumores en varones (17,143 muertes), seguidos del cáncer colorrectal (6,951 muertes), próstata (5,855 muertes), vejiga (3,894 muertes) e hígado (3,389 fallecimientos) (6). En relación a la mortalidad de cáncer en mujeres, el cáncer de mama presentó una mayor mortalidad (6,213 muertes) seguido del cáncer colorrectal (4,827 muertes), cáncer de pulmón (4,047 muertes), páncreas (3,085 muertes) y estómago (2,194 muertes) (6).

La edad media al diagnóstico de cáncer de colorrectal fue, en hombres y mujeres, de 72,03 y 72,07 años y en el caso del pulmón fue de 69,9 y 66,47 años respectivamente (6).

Figura 1.1.1a: Distribución de mortalidad por cáncer en España 2014 (6)



1.1.2 Definición de paciente mayor, fragilidad, comorbilidad, polifarmacia, adherencia al tratamiento y factibilidad.

Dado que el cáncer de pulmón y colorrectal presentan una mayor incidencia en edades avanzadas, surge la importancia de definir de manera adecuada el termino paciente mayor y la mejor indicación de tratamiento en estos pacientes (7).

Existe mucha inexactitud cuando se plantea determinar un rango de edad universalmente aceptado con la finalidad de definir el término "paciente mayor". Esto probablemente se deba a que la edad cronológica, en muchos casos, tiene menos relevancia que los eventos biológicos acontecidos en el proceso de envejecimiento dentro de un individuo. Sin embargo, la edad cronológica es una manera simple y práctica de definir una población objetivo, siendo en muchos estudios 70 años el punto de corte aceptado en el campo de la oncogeriatría (7,8).

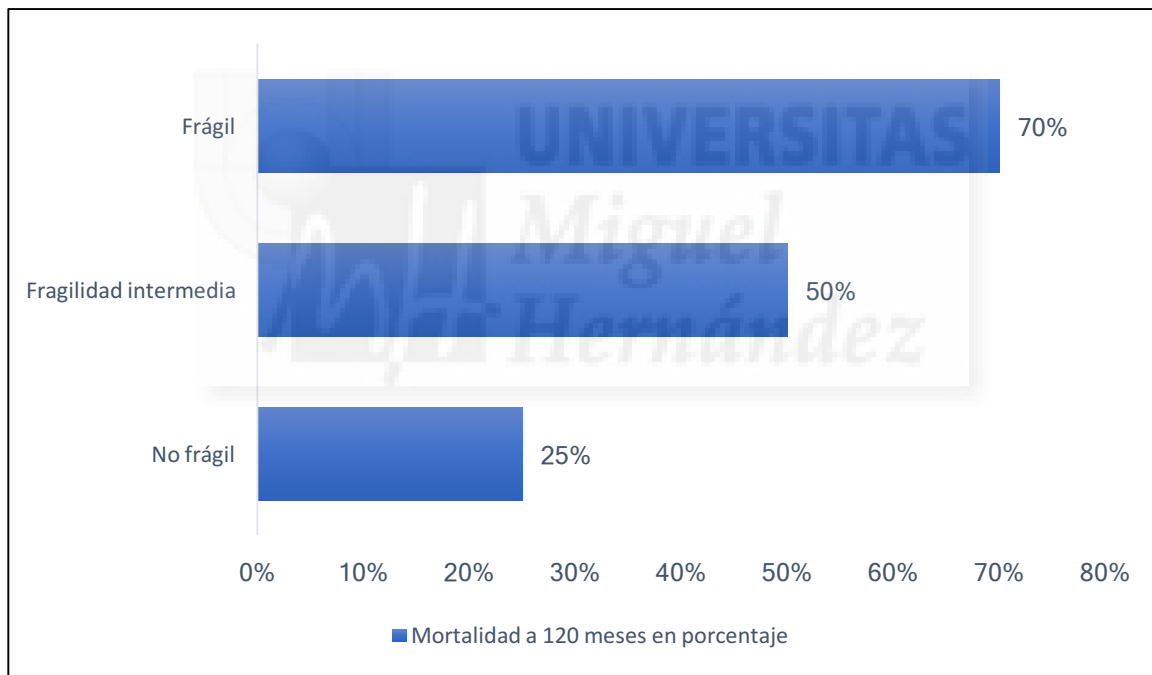
La edad biológica es considerada un buen reflejo de la esperanza de vida y está asociada a las reservas funcionales de cada individuo. Esto puede influir en las decisiones de tratamiento y podría predecir la tolerancia al mismo. No es sencillo determinar la edad biológica, siendo probablemente la evaluación geriátrica integral (EGI) una de las mejores herramientas disponibles para conseguirlo hasta el momento (8-9).

La heterogeneidad del proceso de envejecimiento tiene consecuencias prácticas en los diferentes tratamientos ofrecidos a los pacientes mayores con cáncer, por lo que una evaluación individual incluyendo diferentes aspectos fisiológicos, sociales y psicológicos resulta imprescindible para determinar la edad biológica de cada paciente con independencia de su edad cronológica (7-9).

La importancia de un enfoque terapéutico diferente en el paciente mayor con cáncer radica, entre otros factores, en la fragilidad inherente a la edad y en el beneficio real del tratamiento en este grupo de pacientes. La fragilidad está definida como un potencial estado de vulnerabilidad debido a una inadecuada respuesta fisiológica tras un evento estresante, por lo que podría aumentar las complicaciones derivadas del mismo; en el caso de los tratamientos antineoplásicos, la morbimortalidad y toxicidad asociadas a los mismos (10). En la población general, aproximadamente el 10% de las personas mayores de 65 años reúnen criterios de fragilidad y entre el 25%- 50% en personas mayores de 85 años (figura 1.1.1.b) (11). Un mejor conocimiento de la epidemiología de la fragilidad en los pacientes mayores con cáncer es esencial para impulsar una estrategia global del tratamiento.

Diferentes estudios indican que más de la mitad de los pacientes mayores con diagnóstico de cáncer presentan fragilidad o riesgo de tenerla, con el consiguiente riesgo de aumento de morbilidad asociada a tratamientos tales como la cirugía y la quimioterapia. Las decisiones de tratamiento actuales se basan a menudo en el juicio clínico, que además de variar entre los clínicos pueden también estar sujeto a error por no considerar en muchas ocasiones el concepto de fragilidad, que a veces puede ser difícil de cuantificar (10,11).

Figura 1.1.1.b: Relación entre mortalidad y fragilidad en pacientes mayores (11)

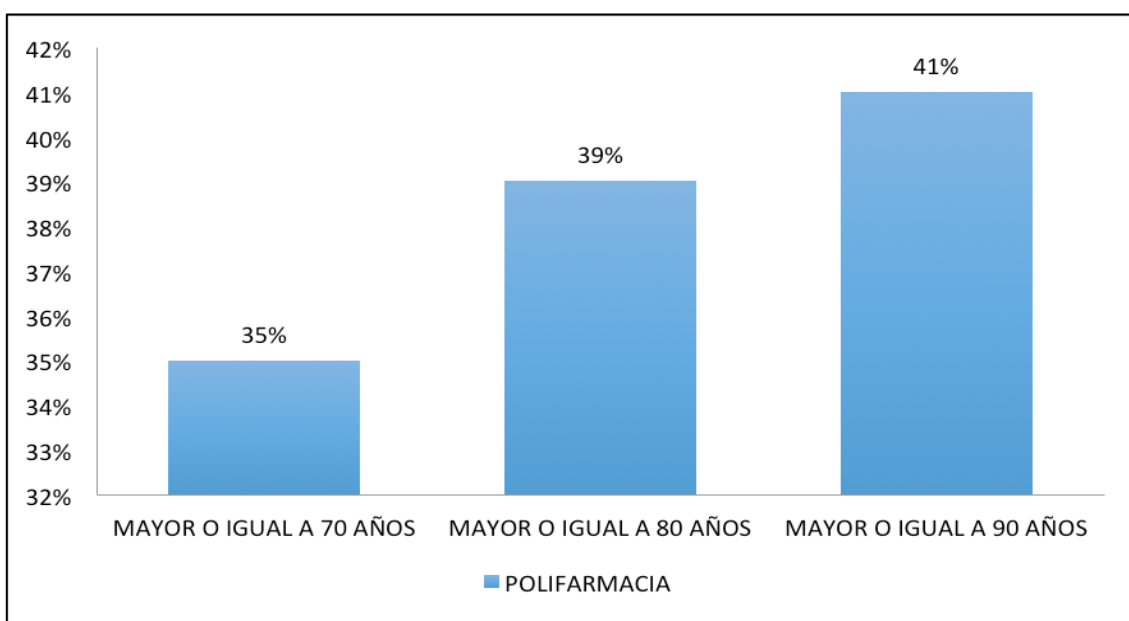


La comorbilidad del paciente mayor es otro de los factores que también influye en la supervivencia y es definida como la presencia de una o más enfermedades de carácter crónico con impacto en la calidad de vida. Se suele medir por la suma del número de enfermedades presentes en un individuo, por medio de escalas de comorbilidad que combinan el número y gravedad de las enfermedades presentes

(12), de las cuales la más utilizada y validada es el índice de comorbilidad de Charlson (13). Diferentes estudios abordan la comorbilidad como factor de mal pronóstico en pacientes mayores con cáncer y su impacto como predictor de mortalidad y toxicidad al tratamiento oncológico (12,13).

Asociado a la comorbilidad, la polifarmacia es otro factor a tener muy en cuenta en estos pacientes. Su definición es controvertida e incluye el número de medicamentos que un paciente recibe, la presencia de uno o más medicamentos inapropiados, o una combinación de ambos (14). Mientras que la polifarmacia se sabe que es común en pacientes mayores, la información relacionada a la polifarmacia en dichos pacientes con diagnóstico de cáncer es limitada. Jorgensen y cols. reportaron el uso de fármacos por los pacientes ancianos daneses con cáncer entre 1996 y 2006. Ellos encontraron que el 35% de los pacientes con cáncer mayores de 70 años estaban tomando cinco o más tratamientos en el momento del diagnóstico y este número aumentó con la edad (39% de los octogenarios y 41% para los nonagenarios) (15). Diferentes estudios también abordan el tema observando mayor incidencia de polifarmacia, duplicación de fármacos, e interacción moderada severa en este tipo de pacientes, lo que podría comprometer la eficacia de los agentes antineoplásicos generando con mucha probabilidad mayor toxicidad (16) (figura 1.1.1.c).

Figura 1.1.1.c: Polifarmacia en el paciente mayor (15)



En pacientes mayores, que presentan comorbilidades importantes y múltiples tratamientos previos, la adherencia al tratamiento oncológico resulta de vital importancia. Este término es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como "el grado en que los cambios de estilo de vida y tratamientos ejecutados por el paciente, se corresponde con la recomendación acordada por un profesional del cuidado de la salud" (17). La adhesión al tratamiento del cáncer es crucial para obtener resultados óptimos de salud, como la curación o mejoría en la calidad de vida. La no adherencia al tratamiento puede implicar una disminución de la supervivencia (18-21), aumento de la recurrencia, altas tasas de fracaso al tratamiento (21-23) y aumento de los costes del cuidado de la salud (18-26). La adherencia es un fenómeno multidimensional, y según la OMS es influenciada por factores relacionados con el paciente, el tratamiento, el sistema de salud y factores económicos sociales. Diferentes estudios sugieren que aproximadamente hasta un 50% de la población mayor en tratamiento oncológico no presenta una adherencia adecuada al creciente tratamiento antineoplásico vía

oral, con las consecuencias antes mencionadas. (17,27).

Dado la complejidad de ejecutar la EGI en el paciente mayor con diagnóstico de cáncer, resulta razonable cuestionar la factibilidad de la misma en el actual Sistema Nacional de Salud. La factibilidad es definida como la disponibilidad y puesta en práctica de los recursos necesarios para llevar a cabo los objetivos o metas señaladas. Generalmente la factibilidad se determina sobre un proyecto o evaluación. Las limitaciones en tiempo, espacio y personal adecuado para dicha evaluación son factores a tener en cuenta. Diferentes estudios refieren que la duración de cada evaluación, con personal entrenado, resulta entre 5-10 minutos, por lo que intentar simplificar las encuestas y aplicarlas en la práctica clínica habitual resulta crucial para un abordaje completo y un enfoque terapéutico adecuado (28).

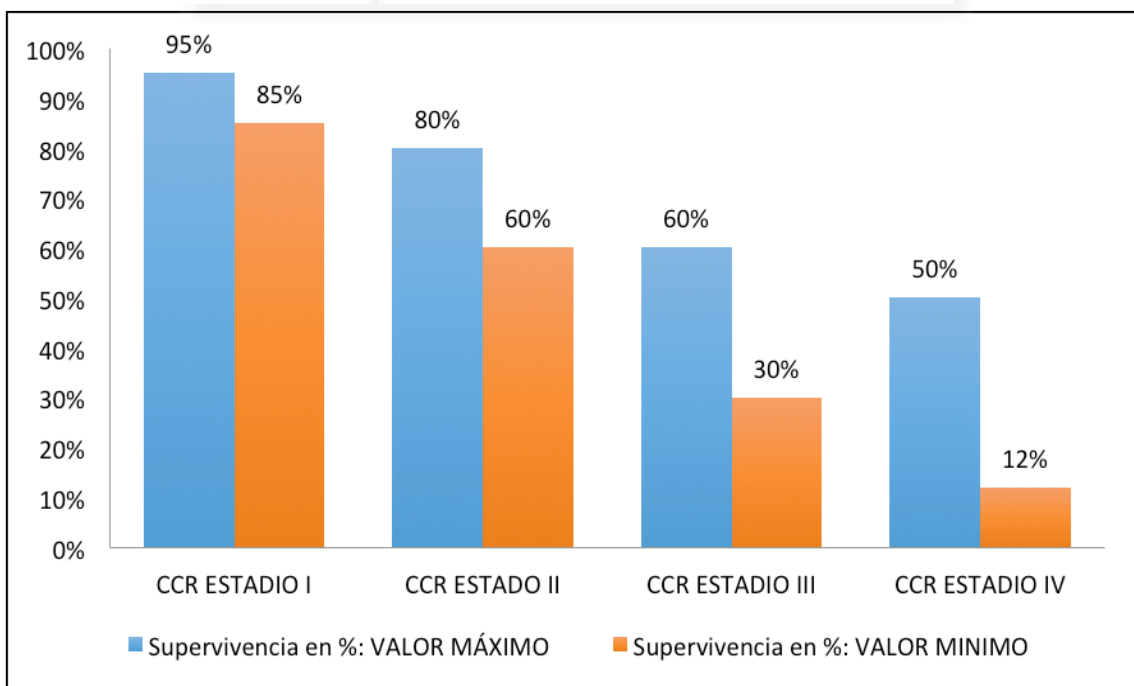
1.2 Cáncer colorrectal estadio III: tratamiento adyuvante en el paciente mayor

A nivel mundial el cáncer colorrectal (CCR) representa casi un 10% del total de cánceres y fue el tercer cáncer más frecuente con 1.360.500 nuevos casos en 2012. En el mundo se diagnosticaron, en ese año, 746.000 casos en hombres y 614.000 en mujeres (29). La incidencia a nivel mundial de CCR fue de 49,8 x 100.000 habitantes en hombres y 27,7 x 100.000 habitantes en mujeres. A nivel europeo, España ocupó en 2012 la quinta posición en incidencia de CCR tras Eslovaquia, Eslovenia, Republica Checa y Hungría (28). En 2014 en España el CCR fue la tercera patología tumoral en incidencia en varones, tras el cáncer de pulmón y próstata, la segunda en mujeres tras el cáncer de mama (29). En España la estimación del número de casos para 2014 fue de 39.553 nuevos casos

(23.482 en hombres y 16.071 en mujeres). Por estadios, durante los años comprendidos entre el 2013 y 2015 se diagnosticaron en el Hospital General Universitario de Elche (Comunidad Valenciana) 185 casos de cáncer de colon: de ellos el 40 (21,6%) pacientes fueron estadio I, 47 (25,4%) estadio II, 55 (29,7%) estadio III y 40 (21%) pacientes fueron diagnosticados de cáncer de colon estadio IV (30).

Respecto a la supervivencia por estadios, la tasa relativa de supervivencia a 5 años para las personas diagnosticadas de cáncer colorrectal e intervenidas quirúrgicamente en estadio I es de 85-95%, estadio II de 60 -80% y estadio III de 30 a 60%. El tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) adyuvante reduce el riesgo de muerte a 5 años en 3-5% en estadios II y 10-15% en estadios III, incrementando dicho porcentaje en un 4-5% al asociar oxaliplatino (6,29) (figura 1.2.a).

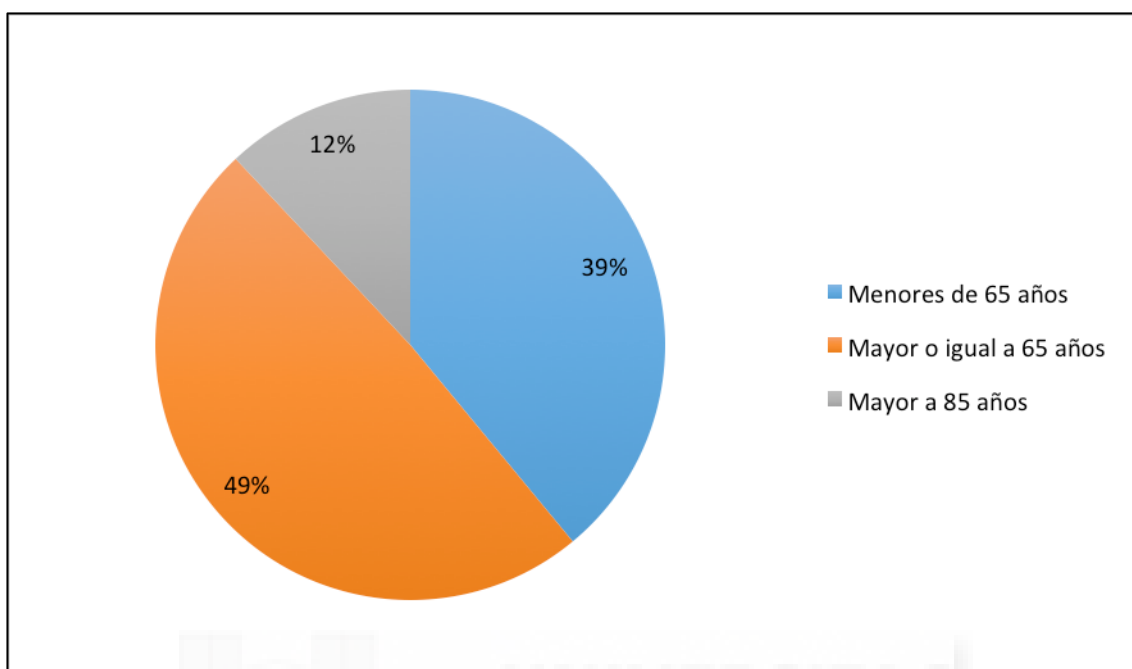
Figura 1.2.a: Supervivencia aproximada a 5 años en los pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal por estadios (29)



Aproximadamente el 60% de los pacientes con diagnóstico de CCR atendidos en los servicios de oncología son pacientes mayores de 70 años. La edad promedio de diagnóstico es de 69 años, con un 61% de los casos diagnosticados en mayores de 65 años, 37% en personas mayores de 75 años, y un 12% en mayores de 85 años (30). La tendencia a tratar pacientes de edad avanzada es cada vez mayor, teniendo muchos de ellos problemas de fragilidad y comorbilidad que exigen una evaluación cuidadosa y enfoques de tratamientos individualizados (31, 32).

En el CCR, aproximadamente el 40% de los pacientes que participan en estudios fase II y III son mayores de 65 años, y usando un corte de edad de 70 años el porcentaje se reduce al 15% (32). Un obstáculo importante para el reclutamiento de estos pacientes son los estrictos criterios de exclusión adoptados por la mayoría de los ensayos clínicos que podrían no seleccionar a los pacientes con comorbilidades significativas (incluido el tratamiento previo de tumores malignos); además, la comorbilidad y/o el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) son criterios que excluyen de manera desproporcionada a los adultos mayores; de hecho, en un modelo predictivo, la flexibilidad de dichos criterios aumentó significativamente la proporción prevista de participantes en los ensayos de pacientes de mayor edad, eliminando casi por completo dicha desproporción (figura 1.2.b) (32).

Figura 1.2.b: Porcentaje de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal, según edad (30)



La Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG) recomienda que los pacientes con diagnóstico de CCR mayores de 65 años de edad, que requieran cirugía o tratamiento con quimioterapia, deben ser sometidos previamente a una evaluación integral que incluya aspectos fisiológicos del envejecimiento, capacidad física, capacidad mental, y apoyo social. Dichas recomendaciones ponen sobre la mesa el problema actual y vigente en la determinación del mejor tratamiento oncológico en el paciente mayor (33).

1.2.1 Tratamiento Adyuvante en el Paciente mayor

La eficacia de la quimioterapia adyuvante con 5-FU en pacientes con el diagnóstico de CCR estadio III está bien establecida tanto para los pacientes menores de 70 años como para los de mayor edad (34-38); sin embargo, aún existen divergencias sobre el beneficio real de asociar 5-FU y oxaliplatino en

pacientes de edad avanzada con diagnóstico de CCR estadio II/III y sobre la vía de administración del tratamiento en este tipo de pacientes.

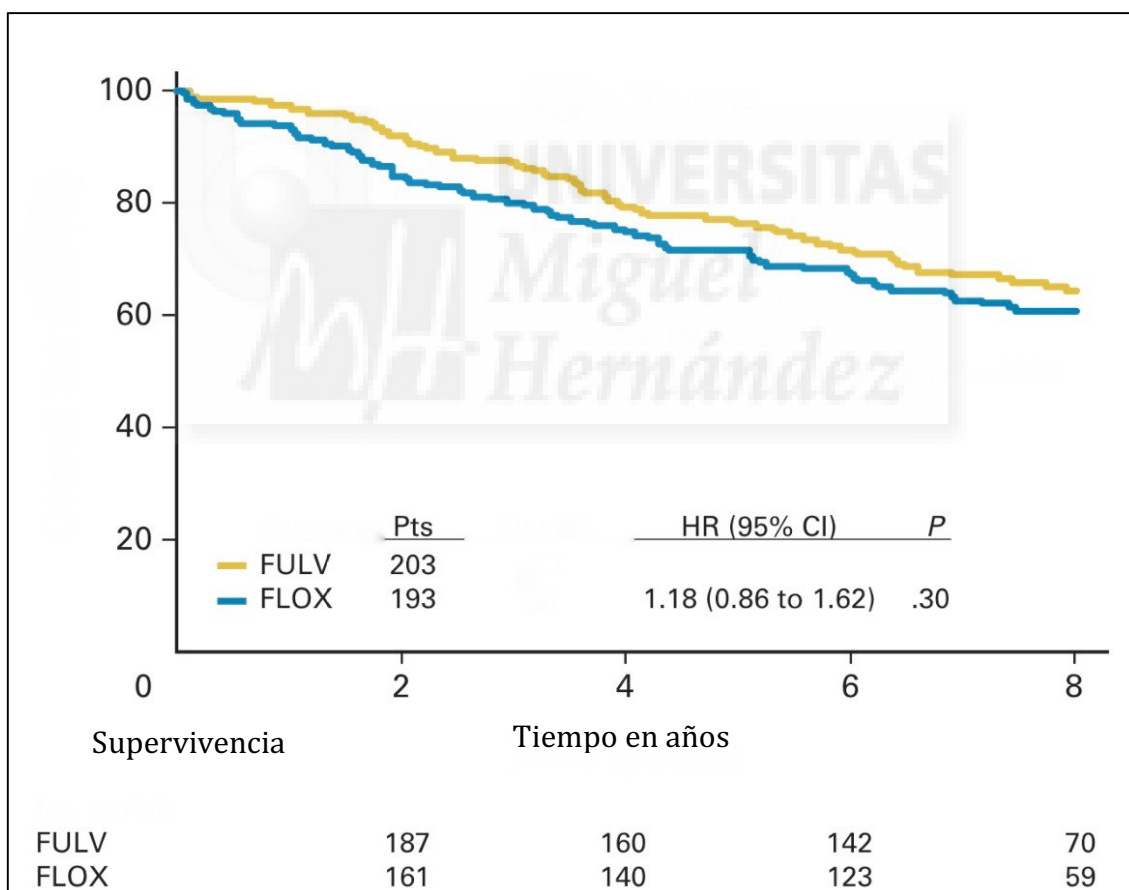
Hoy en día, sobre la base de los resultados de tres estudios que abordan la adyuvancia en CCR: MOSAIC, NSABP-C-07, y XELOXA, la quimioterapia en combinación de oxaliplatino y fluoropirimidinas es la actual base del tratamiento en pacientes con CCR estadio III (35, 39- 42).

En el ensayo MOSAIC, que comparó el tratamiento con 5-FU combinado con oxaliplatino (FOLFOX4) frente a 5-FU y leucovorin (5-FU / LV) en 2,246 pacientes con CCR estadio II resecado (25% de alto riesgo) y CCR estadio III, se observó una supervivencia global (SG) a 6 años de 78,5% y 76,0%, (HR de 0,84, CI 95%: 0,71 a 1,00; $p = 0,046$), respectivamente, a favor de FOLFOX4. El beneficio fue atribuible casi en su totalidad a los pacientes con enfermedad en estadio III (5-FU / LV 68,7%, FOLFOX4 72,9%, (HR 0,80, IC del 95%: 0,65-0,97; $p = 0,023$)) (34). Los análisis de subgrupos mostraron que no existía beneficio estadísticamente significativo por la adición de oxaliplatino en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) o supervivencia global (SG) para pacientes con CCR estadio II y en pacientes de edad avanzada (70-75 años). Curiosamente, los beneficios SLE y SG en pacientes de 70-75 años fueron similares a los pacientes más jóvenes durante los primeros 3 años de seguimiento, pero dicho beneficio se diluyó más adelante, debido probablemente a la mortalidad atribuida a otras causas (39).

En el ensayo NSABP-C-07, la adición de oxaliplatino al bolo de 5-FU / LV (FLOX) mejoró la SLE en pacientes con estadio II / III, siendo el beneficio mantenido tras

8 años de seguimiento (HR 0,82, IC del 95%: 0,72 a 0,93; p = 0,002). La SG también mejoró significativamente en los pacientes menores de 70 años de edad que recibieron FLOX frente a 5-FU / LV (HR 0,80, IC del 95%: 0,68 a 0,95; p = 0,013). En los pacientes mayores de 70 años no se obtuvo un beneficio estadísticamente significativo en SLE o SG tras la adición de oxaliplatino. De hecho, los pacientes que recibieron FLOX tenían una peor supervivencia, lo que se atribuyó a una mayor toxicidad (AEs) (42) (figura 1.2.1c).

Figura 1.2.1c: NSABP-C- 07: Supervivencia global en pacientes mayores de 70 años con tratamiento de FU/LV vs FLOX (32)



Capecitabina es al menos equivalente al tratamiento en bolo de 5-FU / LV en pacientes con estadio III (43). Según el estudio X-ACT, los pacientes mayores de

70 años también obtuvieron beneficio con capecitabina frente a 5-FU / LV (tabla 1.2.1.d) (44).

En el ensayo NO16968 (XELOXA), 1,886 pacientes con CCR en estadio III fueron asignados al azar para recibir capecitabina asociado a oxaliplatino (CAPOX) o bolo de 5-FU / LV (32). Los pacientes que recibieron CAPOX mostraron un beneficio en SLE (HR 0,80, IC del 95%: 0,69 a 0,93; p = 0,0045) y una tendencia hacia una mejor SG. Por otra parte, el ensayo también demostró que los beneficios de eficacia observados para CAPOX se mantuvieron, aunque en un grado menor, en los pacientes mayores de 70 años, a diferencia de los ensayos MOSAIC y NSABP-C-07 (34, 42).

Tabla 1.2.1.d Efectos adversos del tratamiento adyuvante en el paciente mayor (32).

Efectos Adversos	XELOX		FU/LV	
	<65 años	≥65 años	<65 años	≥65 años
Con AEs	575 (99%)	351 (99%)	517 (95%)	368 (96%)
AEs Grado 3/4	333 (57%)	230 (65%)	284 (52%)	204 (53%)
AEs Grado 4	27 (5%)	37 (10%)	55 (10%)	47 (12%)

Leyenda: AEs: Efectos adversos

Los análisis de seis de los regímenes de tratamiento adyuvante incluidos en la base de datos ACCENT (C89803, X-ACT, NSABP-C-06, PETACC3, MOSAIC y NSABP-C 07) (tabla 1.2.1.e) mostraron que ninguno de los tratamientos combinados estuvo asociado con beneficios significativos en eficacia frente a 5-FU / LV en 2575 pacientes mayores de 70 años (45). La actualización del 2012,

que incluía los datos definitivos del ensayo XELOXA, continuaba sin demostrar beneficio para la terapia de combinación adyuvante o tratamiento con fluoropirimidinas orales frente a 5-FU / LV en términos de tiempo hasta la recurrencia (TTR), SLE y SG en pacientes mayores de 70 años, mientras que en los menores de 70 años se demostraron beneficios estadísticamente significativos para los tres criterios de valoración (46-51). En general, estos hallazgos sugieren que el beneficio de la adición de oxaliplatino a 5-FU / LV parece limitarse a pacientes menores de 70 años.

Tabla 1.2.1.e: Edad media y supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal localizado.

Estudio	Edad	Número	Seguimiento	HR SLE IC 95%	HR SG IC 95%
MOSAIC (35)	≥ 70 años	315	6 años	0.91 (0.62-1.34)	1.1 (0.73-1.65)
NSABP C- 07 (39)	< 70 años	2013	8 años	0.76 (0.66-0.88)	0.80 (0.68-0.95)
	≥ 70 años	396	7 años	1.03 (0.77-1.36)	1.18 (0.86-1.62)
NO 16968 (42)	< 70 años	1477	7 años	0.80 (0.67-0.94)	0.82 (.067-1.01)
	≥ 70 años	409	7 años	0.86 (0.64-1.16)	0.91 (0.66-1.26)

Un análisis más reciente del tratamiento combinado de 4 ensayos clínicos en pacientes con CCR estadio III (X-ACT, XELOXA, NSABP-C-08, y AVANT) mostró que la terapia combinada con oxaliplatino proporciona un beneficio significativo frente a 5-FU/LV, independientemente de la edad y comorbilidad. Sin embargo,

incluso en esta población de pacientes altamente seleccionados, el beneficio en pacientes mayores de 70 años fue modesto (48). Además, existen controversias respecto a la metodología utilizada, ya que implicó una comparación indirecta de tratamientos que no fueron asignados al azar uno frente a otro. Otra consideración que debe ser incluida en la toma de decisiones es el potencial riesgo de toxicidad a largo plazo en el uso de oxaliplatino. Las evidencias descritas en los estudios con resultados a largo plazo ya comunicados muestran que un número significativo de los pacientes refieren síntomas relacionados con neuropatía durante años después del cese de la terapia adyuvante (49-51).

Actualmente los agentes dirigidos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) asociados con quimioterapia, no han demostrado eficacia en el tratamiento con intención adyuvante del CCR estadio II-III, tanto para pacientes menores o mayores de 70 años. Todos los ensayos que evaluaron el beneficio de combinar agentes tales como bevacizumab, NSABP C-08 (52) y AVANT (53), o cetuximab, NCCTG NO147 (54) y PETACC-8 (55), resultaron negativos.

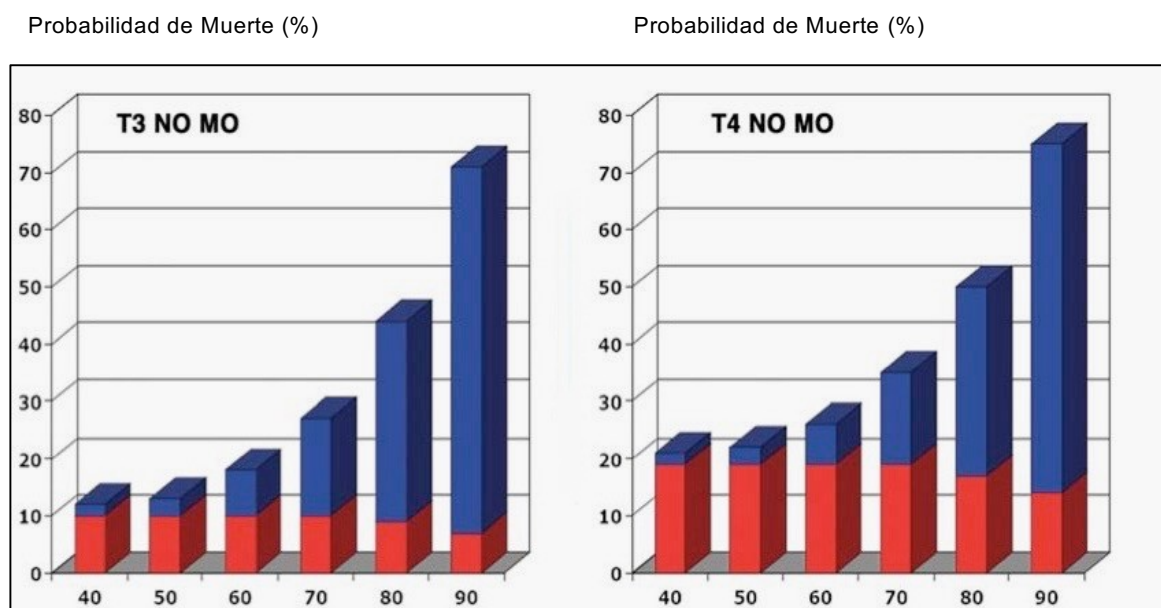
Con todo lo anteriormente expuesto, se podría concluir que aún existen cuestiones por resolver relativas al tratamiento adyuvante en el CCR, además de su composición y potencial impacto en pacientes de edad avanzada. La duración del tratamiento (3 frente a 6 meses), la validación de factores tanto predictivos como pronósticos, y el potencial papel del ácido acetilsalicílico, entre otros, son factores que en el futuro podrían influir en el tratamiento de estos pacientes (29).

Actualmente las guías clínicas ofrecen escasa información respecto al manejo del paciente mayor. Las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica

(ESMO) del año 2013 nos orientan a un tratamiento similar en pacientes menores y mayores de 75 años (29). Las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) sugieren que la toxicidad debida al tratamiento con 5-FU es similar en los dos grupos de edad, por lo que se podría administrar, teniendo precaución al añadir oxaliplatino por el escaso beneficio que puede administrar en este grupo de edad (56).

Otro de los factores a tener en cuenta en la toma de decisión de administrar quimioterapia adyuvante en el paciente mayor es que la causa de muerte en estos pacientes puede ser con frecuencia distinta al CCR, siendo este hecho a menudo no tomado en consideración en la toma de decisiones terapéuticas (figura 1.2.1.f). Un análisis reciente, mostró que los pacientes mayores de 70 años, tras la cirugía oncológica, tuvieron en general menos probabilidades de recibir un seguimiento y tratamiento adecuado para otras enfermedades crónicas, tales como angina de pecho, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus y enfermedad pulmonar crónica, recibiendo en muchos casos menores cuidados preventivos en comparación con los controles de similar edad, pero sin diagnóstico oncológico (57). Este hallazgo, asociado al hecho que el paciente mayor con CCR estadio II y III suele fallecer por otras causas, la mayor incidencia de enfermedades psiquiátricas y el coste económico con el que el tratamiento adyuvante repercute hoy en el sistema sanitario de salud, son factores a tener en cuenta en este escenario de la enfermedad.

Figura 1.2.1.f: Riesgo de muerte en el cáncer de colon estadio II (29)



Edad pacientes

Leyenda: Rojo muerte por cáncer, azul: muerte por otras causas

Edad pacientes

1.3 Cáncer colorrectal: tratamiento de la enfermedad avanzada en el paciente mayor

El CCR estadio IV presenta según reportes del Programa de Resultados finales de Seguimiento y Epidemiología de Estados Unidos (SEER) (2004-2010) una tasa relativa de supervivencia a 5 años de aproximadamente 12%. Debido a la implementación de estrategias multidisciplinarias de la enfermedad y a las diferentes combinaciones de tratamientos, los pacientes alcanzan supervivencias superiores a 2 años (2,29,30).

Los pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de CCR IV son insuficientemente representados en la mayoría de los diferentes ensayos clínicos, en los que la edad media de los pacientes es normalmente menor de 65 años (58).

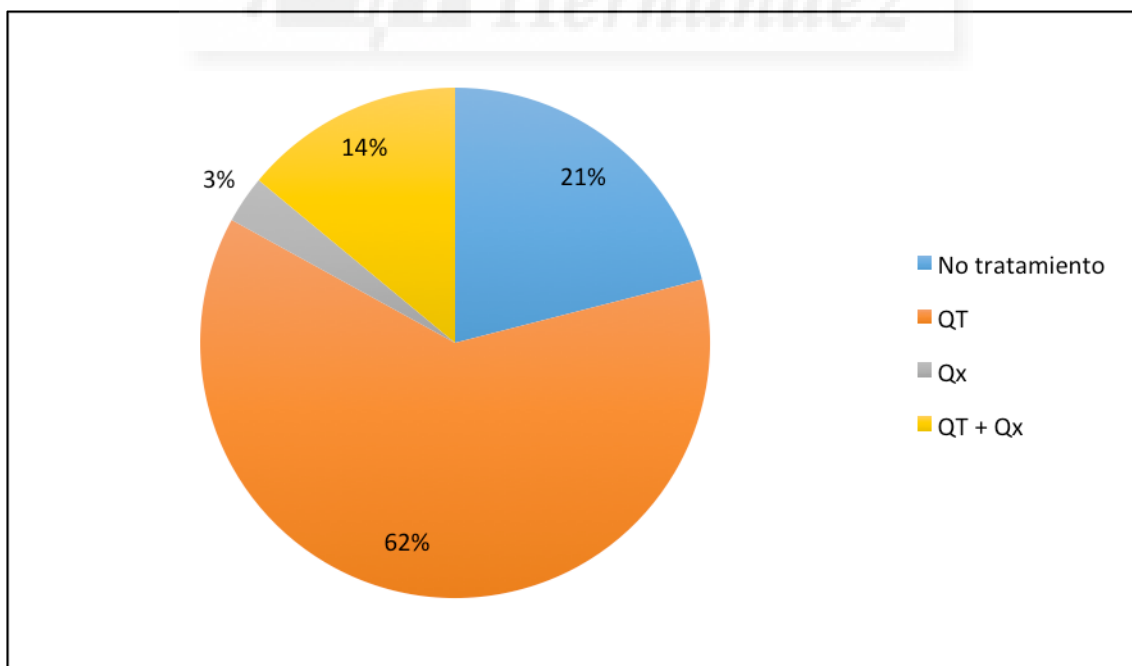
Por otra parte, la mejora en la SG de estos pacientes en el tiempo tiende a ser más pronunciada en pacientes más jóvenes (59). A excepción de los pocos ensayos (FOCUS 2, AVEX, y FFCD 2001- 2002) que se han dirigido específicamente a los pacientes de edad avanzada (60-62), se tiene poca evidencia del beneficio real del tratamiento en el paciente mayor (Tabla 1.3.a).

Tabla 1.3.a: Edad media y ECOG de los pacientes incluidos en ensayos clínicos con diagnóstico de cáncer colorrectal avanzado

Ensayos clínicos	Sexo H/M (%)	Edad (media x años)	ECOG 0 (%)	ECOG 1 (%)	ECOG 2 (%)
Hurwitz 2004 (63)	60/40	59	58	41	0
Cremolin 2013 (60)	60/40	61	90	5	5
Van Cutsem 2009 (64)	61/39	61	57	38	4
Heinemann 2013 (65)	69/31	64	52	45	2
Doulillard 2010 (66)	67/33	62	47	47	6
Rivera 2013 (60)	67/33	61	61	37	0
GLOBAL	64/36	61	61	35	3

Grande y cols. publicaron recientemente un estudio que incluía 751 pacientes mayores de 75 años con diagnóstico de CCR estadio IV, en el que analizaron las diferencias entre pacientes con o sin tratamiento específico. Del total de pacientes, el 21% no recibió tratamiento oncológico, el 62% recibió sólo quimioterapia, el 3% fue intervenido quirúrgicamente y el 14% tuvo una terapia multimodal con quimioterapia y cirugía (Figura 1.3.b) En los pacientes tratados mayores de 75 años se observó una diferencia en supervivencia a 2 años de 40,6% frente a 20,1% de los que no recibieron quimioterapia. También se observaron diferencias, en supervivencia, en los mayores de 85 años: 31,9% frente a 9,5% de los que no recibieron tratamiento (58). Dichos resultados nos hacen pensar que puede existir beneficio del tratamiento específico con una adecuada selección de pacientes.

Figura 1.3.b: Actitud terapéutica en pacientes mayores de 75 años con cáncer colorrectal estadio IV (58)



Leyenda: QT: quimioterapia, Qx: cirugía

1.3.1 Tratamiento en monoterapia en primera línea

Se ha demostrado en varios estudios y un metanálisis que la quimioterapia mejora la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión en comparación con la observación (67). Un análisis realizado por Folprecht y cols, evaluando 22 ensayos, mostró que existieron similares beneficios en la SG, supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta (TR), en los pacientes más jóvenes frente a los pacientes mayores (629 pacientes mayores de 70 años) (68).

Las fluoropirimidinas son el pilar del tratamiento del CCR y existe evidencia de su beneficio en pacientes mayores. Dependiendo del esquema de administración el perfil de toxicidad suele cambiar: diarrea y leucopenia los más frecuentes cuando se administra en bolo frente a la infusión continua (24% vs 14% y 24% vs 10%, respectivamente) (69).

Capecitabina es eficaz y bien tolerada en pacientes mayores que no son elegibles para una terapia de combinación (70). En un estudio de fase II de 51 pacientes mayores con CCR avanzado, el tratamiento con capecitabina mostró una buena tolerancia. Se observó una toxicidad grado 3/4 en seis pacientes (12%), incluyendo diarrea, síndrome mano-pie, y trombocitopenia (52). Además, la TR (24%) y el control de enfermedad (67%) en los pacientes que recibieron monoterapia con capecitabina, en este estudio favorece su uso (52). En un estudio fase I / II multicéntrico de pacientes con CCR avanzado y denominados frágiles (edad media 72 años), el tratamiento con dosis reducidas de capecitabina (2000 mg / m², 1-14 días, cada 3 semanas) demostró eficacia asociada a un perfil manejable de toxicidad. La toxicidad grado 3/4 fue reportada en el 22% de los

pacientes mayores de 65 años de edad, fundamentalmente en forma de diarrea (9%) y síndrome mano pie (7%). En el estudio se observó una TR del 19% y control de la enfermedad del 81% (70).

El tratamiento en monoterapia secuencial frente al tratamiento combinado en pacientes mayores es una opción a tener en cuenta con la finalidad de reducir efectos adversos sin disminuir eficacia. Seymour y cols. estudiaron diferentes opciones de estrategias de quimioterapia en monoterapia secuencial y combinada en 2135 pacientes con CCR estadio IV. Los pacientes fueron divididos en diferentes tipos de tratamientos en monoterapia o combinados (5-FU/LV hasta progresión, irinotecan en monoterapia, incluyendo un tercer grupo de terapia combinada desde el inicio del tratamiento). El objetivo principal del estudio fue la SG, demostrando que la terapia secuencial en monoterapia en el contexto del paciente de intención paliativa no es inferior al tratamiento inicial de combinación y cuestionando la idea de que el tratamiento con intensidad máxima tolerable debe necesariamente utilizarse en primera línea (72).

1.3.2 Quimioterapia de combinación con dos fármacos en primera línea

Existe controversia respecto a si un régimen de tratamiento más agresivo podría beneficiar a los pacientes mayores. Respecto a este punto en concreto existen datos contradictorios: tres estudios fase III no observaron un beneficio de supervivencia con una quimioterapia combinada frente a 5-FU / LV sola (68-74). El ensayo MRC 2 FOCUS incluyó a 459 pacientes que fueron considerados no aptos o frágiles para dosis plenas de tratamiento. Los pacientes fueron asignados al azar a 5-FU / LV con o sin oxaliplatino, o capecitabina con o sin oxaliplatino.

Aproximadamente el 43% eran mayores de 75 años de edad, un 13% tenían más de 80 años, y 29% con un ECOG de 2. La adición de oxaliplatino mejoró la TR pero no la SLP y SG; además, la incidencia de toxicidad grado 3 o 4 no aumentó en el grupo de oxaliplatino, tal vez debido a una menor dosis administrada. Capecitabina y 5-FU fueron equivalentes en términos de beneficio en SLP o SG; sin embargo, se observó mayor toxicidad con capecitabina y, como consecuencia, también una menor calidad de vida (72) (tabla 1.3.2.a).

Tabla 1.3.2.a: MRC 2 FOCUS: Eficacia y toxicidad del tratamiento con quimioterapia en el paciente mayor (72)

Variabes	QT	5-FU	OxFu	Capecitabina	CAPOX
Mediana Edad (años)		75	75	73	75
ECOG 2		32 (28%)	35 (30%)	34 (30%)	33 (29)
Sexo H/M		74/42	69/46	68/47	68/46
SLP (meses)		3,5	5,8	5,2	5,8
SG (meses)		10,1	10,7	11	12,4
Toxicidad ≥ grado 2		84 (77%)	81 (74%)	86 (77%)	94 (86%)
Toxicidad ≥ grado 3		29 (27%)	36 (33%)	41 (37%)	47 (43%)

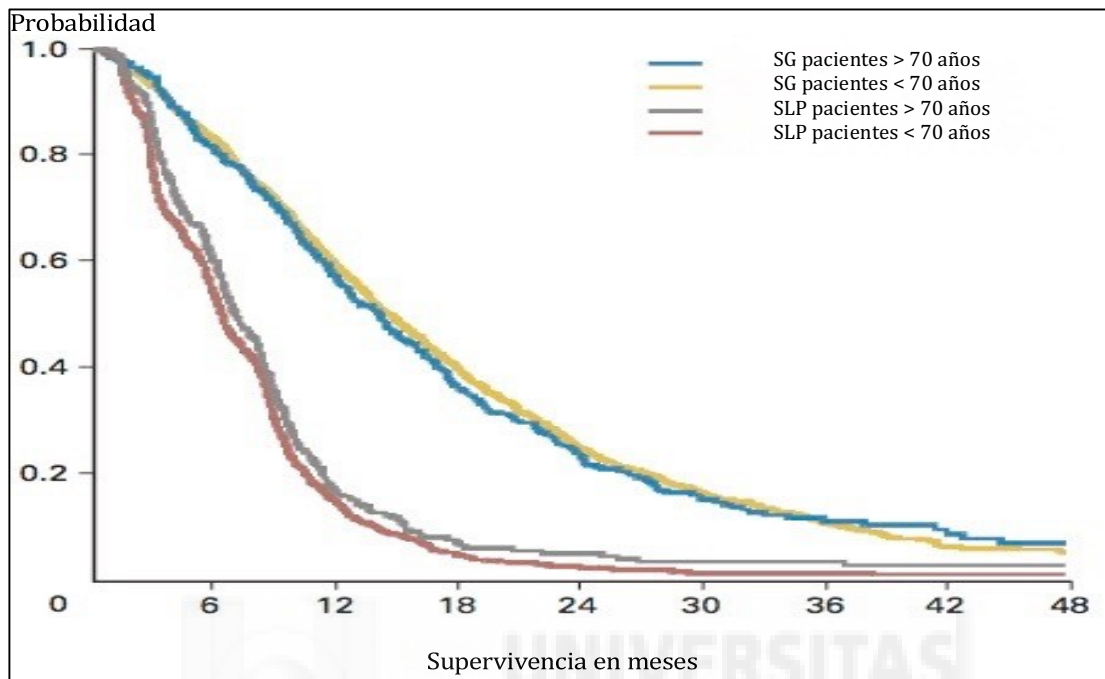
Leyenda: 5-FU: 5 Fluorouracilo, OxFu: 5 fluorouracilo con oxaliplatino, CAPOX: Capecitabina con oxaliplatino

La combinación de 5FU e irinotecan proporciona los mismos beneficios en los pacientes mayores frente a los pacientes más jóvenes, como se ha evidenciado en ensayos fase II y III, aunque a expensas de un aumento de toxicidad gastrointestinal y hematológica (68, 75, 76). El estudio fase III, FFCD 2001-02, asignó al azar a 282 pacientes mayores de 75 años con CCR estadio IV a tratamiento con una primera línea de quimioterapia paliativa que incluía 5FU con

o sin irinotecán. Una evaluación geriátrica se obtuvo en 123 (44%) de ellos. Se observaron toxicidades grado 3-4 mayores en el grupo de combinación (61% vs 39%), y estos pacientes también necesitaron mayor número de hospitalizaciones y reducciones de la dosis. El ensayo clínico no fue diseñado con un poder estadístico suficiente, por lo que serían convenientes datos adicionales. La dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) y el deterioro cognitivo, en este estudio, se establecieron como predictores de mayor toxicidad (75).

La combinación de 5-FU con o sin Irinotecan también se ha investigado como terapia de primera línea en tres ensayos de fase II con pacientes mayores (figura 1.3.2.b). Los resultados de los estudios reportados por Souglakos y cols. y Sastre y cols. fueron similares con respecto a la tasa de respuesta (37% y 35%, respectivamente), SLP (7 y 8 meses, respectivamente), y SG (14,5 y 15,3 meses, respectivamente). Como toxicidad relevante se observó una neutropenia grado 3/4 en el 20-21% de los pacientes, y diarrea en grado 3/4 en un 17% (76,77). En un estudio más reciente, con la misma combinación de fármacos, reportado por Franco y cols, Se encontró una tasa de respuesta del 40%, SLP de 8 meses y la SG de 17,2 meses, siendo las principales toxicidades la neutropenia grado 3/4 (7,5%) y la diarrea de grado 3/4 (15%) (78).

Figura 1.3.2.b: Diferencias en supervivencia en CCR estadio IV con tratamiento 5-FU con o sin Irinotecán en primera línea (72).



Dos estudios fase III de comparación del tratamiento con FOLFOX frente a FOLFIRI mostraron una eficacia similar en pacientes con CCR metastásico no tratado previamente (76,77). El criterio de valoración principal del estudio publicado por Colucci y cols. (79) fue la tasa de respuesta; no mostrando diferencia significativa de los esquemas de FOLFIRI, 31% (IC 95%: 24,6-38,3) frente a FOLFOX4, 34% (IC 95%: 27,2-41,5). En el estudio reportado por Tournigand y cols. (80), los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad después de la terapia de primera línea con FOLFIRI se cambiaron a FOLFOX6 y viceversa. El objetivo principal de este estudio fue SLP. No hubo diferencia en la SLP entre la segunda línea FOLFIRI y segunda línea con FOLFOX6 (14,2 y 10,9 meses, respectivamente; $p = 0,64$). Estos estudios mostraron una eficacia comparable entre ambos esquemas; sin embargo, estas observaciones son

aplicables sólo a pacientes menores de 75 años. Los pacientes mayores 75 años fueron excluidos de ambos estudios.

La combinación de oxaliplatino y capecitabina (CAPOX) es una combinación bien tolerada, aunque con mayor toxicidad, cuando se compara con FOLFOX como ya se ha comentado en el ensayo MRC FOCUS 2 (62). La combinación de capecitabina con irinotecán (CAPIRI) presenta una alta tasa de deshidratación y astenia, por lo que se utiliza con poca frecuencia o en muchos casos con dosis reducidas, en pacientes de edad avanzada (81-86).

1.3.3 Quimioterapia de combinación con tres fármacos en primera línea

La triple terapia en primera línea de enfermedad avanzada irresecable ha demostrado beneficio en pacientes seleccionados y menores de 70 años. Souglakos y cols. compararon, en primera línea de enfermedad avanzada irresecable, FOLFIRI frente a FOLFOXIRI en 285 pacientes ECOG 0-2 y una mediana de edad de 66 años. Se observó una diferencia en SG de 19,5 frente a 21,5 meses y SLP de 6,9 frente a 8,4 meses respectivamente. Se observó mayor toxicidad hematológica grado 3-4, diarrea, neurotoxicidad y alopecia en el grupo con FOLFOXIRI. El estudio incluyó pacientes entre 39 y 84 años y cerca de la mitad de los pacientes fueron mayores de 65 años, presentando estos últimos mayor toxicidad (87).

Masi y cols. compararon, en un estudio fase III, los mismos tratamientos, también en primera línea de enfermedad avanzada irresecable en 244 pacientes ECOG 0-1. El rango de edad de inclusión del estudio fue de 18 a 75 años, siendo la mediana de 62 años. El estudio demostró beneficio en SLP 9,8

frente a 6,8 meses (HR 0,59, IC 0.45-0,76; p: 0.001) a favor del triplete de combinación, destacando la neutropenia como toxicidad grado 3-4 (88).

Por último, el estudio fase III de Loupakis y cols (TRIBE) incluyó 508 pacientes ECOG 0-1 y rango de edad entre 18-75 años (tabla 1.3.3.a), comparando FOLFIRI-bevacizumab frente a FOLFOXIRI-bevacizumab. La mediana de edad fue de 60 años, observando beneficio en SLP de 12,1 frente a 9,7 meses (HR 0,75, IC 95%: 0,62-0,90; p: 0,003), TR de 65% frente a 53% (p: 0,006) y SG de 31 frente a 25,8 meses (HR 0,79, IC 95%: 0,63-1; p: 0,054) a favor del triplete con bevacizumab.

La toxicidad grado 3-4 fue estadísticamente superior en el brazo de triplete con bevacizumab (diarrea, estomatitis, neutropenia y neuropatía) (89). Dado el contexto en que se ha realizado el estudio, actualmente existe poca evidencia para recomendar dicha estrategia en pacientes mayores (87-89).

Tabla 1.3.3.a Características de los pacientes del ensayo TRIBE (89)

Criterios de inclusión	FOLFOXIRI + BVZ (N 252)	FOLFIRI + BVZ (N 256)
Sexo H/M	60/40	61/39
Mediana de edad (años)	61	60
ECOG 1-2	10	11
M1 sincrónicas	78	81
Adyuvancia previa (sí)	13	13
Tumor primario D/I	35/60	24/70
M1 hepáticas exclusivas	23	18
Metástasis mayor a 1	69	76

Leyenda H/M Hombre /mujer, D/I Derecha/Izquierda, M1: metástasis

1.3.4 Tratamiento Anti EGFR y Anti VEGF en primera línea

El beneficio de los nuevos tratamientos dirigidos a dianas moleculares también se ha reportado en la población de edad avanzada (90). Bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado frente al VEGF, en combinación con quimioterapia, ha demostrado aumentar la SLP y la SG, en diferentes estudios.

Un análisis combinado de dos ensayos aleatorios llevados a cabo por Kabbinavar y cols, con 439 pacientes mayores de 65 años y 276 mayores de 70 años, mostró beneficio en el tratamiento con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en la SLP de 9,2 meses frente a 6,2 meses; (HR: 0,52, IC 95%: 0,65-0,90; p: 0,006), y SG de 19,3 meses frente a 14,3 meses, (HR: 0,7 IC95%: 0,4-0,97; p: 0,001) (91).

Otra revisión realizada por Cassidy y cols, que incluía dos ensayos de fase III con 712 pacientes igual o mayores de 70 años de edad y 1,142 mayores de 65, observó beneficio en SG y SLP con bevacizumab en combinación con quimioterapia. Cabe destacar un aumento de la incidencia de eventos trombóticos en pacientes mayores (5,7% frente a 2,5% en mayores de 65 años y un 6,7% frente a 3,2% en los mayores de 70) (92).

El estudio observacional BRITe, que incluía 896 pacientes mayores de 65 años, también demostró mejoría en SLP del tratamiento con bevacizumab con quimioterapia frente a quimioterapia sola, a pesar de un perfil de mayor toxicidad con respecto a la incidencia de eventos tromboembólicos, que aumentó con la edad (tabla 1.3.4.a) (93).

Tabla 1.3.4.a: Estudio BRiTE. Supervivencia en el paciente mayor (93)

	Mediana SLP (meses) IC 95%	SG 1 año % IC 95%	Mediana SG (meses) IC 95%
BRiTE (n 1953)	9,9 (9,5-10,3)	74,4 (72,4-76,4)	22,9 (21,9- 24,4)
Grupos de edad			
< 65 años	10,2 (9,5-10,7)	77,1 (74,5- 79,7)	26 (24,5- 27,6)
65 – 74 años	9,6 (9-10,3)	72,5 (68,6-76,3)	21,1 (18,6-23,9)
> 74 años	9,7 (8,5-10,4)	69,2 (64,4-74,1)	19,2 (16,2 -21,1)

El estudio AVEX, diseñado para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la capecitabina y bevacizumab (edad media de 76 años) frente a capecitabina (edad media de 77 años) sola, incluyó 280 pacientes mayores. Este estudio es uno de los pocos trabajos que pretendió determinar la eficacia del tratamiento combinado en este grupo de pacientes. Los resultados mostraron un incremento en SLP (9,1 frente a 5,1 meses) sin diferencia estadísticamente significativa en la SG (21 frente a 17 meses). La toxicidad fue mayor en el grupo de bevacizumab (40% vs 22%) a expensas de la hipertensión, síndrome mano- pie, sangrando, y eventos tromboembólicos (94). A pesar de ser un estudio diseñado, en especial, para pacientes mayores, no se registró ninguna evaluación de la función biológica de los mismos, seleccionando sólo aquellos mayores de 70 años que no eran candidatos a terapia de combinación con oxaliplatino o Irinotecan (94).

Los datos sobre los anticuerpos contra el EGFR, cetuximab y panitumumab, en la población de edad avanzada son limitados (94-100). Ambos fármacos han sido investigados en varios ensayos, ya sea en combinación o en monoterapia, en CCR IV con un perfil de toxicidad manejable. El principal efecto adverso de

estos fármacos es la toxicidad cutánea, y la correlación entre el desarrollo y la gravedad de erupción con la respuesta al tratamiento no está claro. Las mutaciones en RAS y BRAF pueden estar asociados con la resistencia a anti-EGFR (101).

El estudio TTD 04/01, en primera línea de tratamiento con cetuximab en pacientes mayores de 70 años, pretendió observar la eficacia y toxicidad en este grupo de pacientes. La mediana de edad fue de 76 años (70-88), incluyendo un total de 41 pacientes. En este estudio no se evaluaron criterios de fragilidad. Cetuximab fue administrado hasta progresión o toxicidad. La SLP fue de 2,9 meses y la SG fue de 11,1 meses. La toxicidad dérmica grado 3 fue reportada en el 12,2% de los pacientes. Se evidenció una buena tolerancia del fármaco en este grupo de pacientes (102).

Un análisis combinado de CRYSTAL y OPUS, y un análisis de subgrupos del ensayo CO.17 NCIC CTG (104) sugieren que, para pacientes con buen estado general, el restringir el uso de cetuximab en pacientes de edad avanzada o en pacientes con comorbilidades importantes es injustificada, aunque la diarrea y la toxicidad dérmica se tienen que considerar (103).

En base a los resultados de un reciente estudio de fase II en pacientes frágiles, mayores de 70 años con factores de mal pronóstico (utilizando la clasificación de Köhne) que no eran candidatos para quimioterapia, panitumumab también es una opción de tratamiento para estos pacientes KRAS/RAS nativo (tabla 1.3.4.b). El objetivo del estudio fue la eficacia en términos de SLP a los 6 meses. El estudio incluyó 31 pacientes con una edad media de 81 años. La mediana de duración del tratamiento fue de 14 semanas y la SLP a 6 meses fue de 36,4% para el

global, y para pacientes con tumores KRAS nativo del 53%. La mediana de SLP fue de 4,3 meses (IC 95% 2,8-6,4) para el global, para pacientes con tumores K-RAS nativo de 7,9 meses y la SG para el global de pacientes fue de 7,1 meses (IC 95% 5-12,3), para pacientes K-RAS nativo de 12,3 meses. No hubo toxicidades superiores a grado 2 relacionadas con el tratamiento. (104).

Tabla 1.3.4.b: Eficacia de panitumumab en monoterapia (105)

Eficacia	pacientes	SLP a 6 meses (%)	SLP meses	SG meses
K-RAS Nativo	124	53	7,9	12,3
K-RAS mutado	80	36,4	4,3	7,1

Leyenda: SLP: Supervivencia libre de progresión, SG: Supervivencia global

Por último, en relación a las guías clínicas actuales sobre el tratamiento del CCR IV en el paciente mayor, la guía clínica de la ESMO en su última edición de julio del 2016 (67) incluye a los pacientes mayores y/o frágiles dentro del grupo denominado frágil o unfit. En ellos hace una distinción de inicio o no de tratamiento específico según la fragilidad de los mismos, sin determinar los criterios clínicos, analíticos o funcionales para optar por algún tratamiento, probablemente otorgando dicha decisión terapéutica al clínico tratante. La NCCN no hace referencia en sus guías clínicas al grupo denominado unfit. Sin embargo, al igual que la guía de la ESMO, sugiere que los pacientes de edad avanzada deben ser tratados o no según el criterio de cada oncólogo médico; siendo el ECOG de cada paciente una herramienta útil que podría usarse para tomar tal decisión (105).

1.3.5 Calidad de vida y estado funcional en el CCR avanzado

La calidad de vida y el estado funcional son factores importantes para todos los pacientes con CCR y en especial para los mayores con diagnóstico de CCR avanzado. La mayoría de los estudios mencionados anteriormente no incluían encuestas de medición de calidad de vida y estado funcional en su diseño. Mattioli y cols. analizaron pacientes en tratamiento con 5-FU/LV en IC según el grado de dependencia para las ABVD y fueron controlados en el tiempo. Observaron que dicho grado de dependencia mejoró en el 33%, se mantuvo estable en el 49%, y empeoró en el 18% tras dicho tratamiento (106).

La adición de oxaliplatino o irinotecan a 5-FU/LV no parece asociarse con ningún deterioro en la calidad de vida en pacientes mayores de 70 años con CCR avanzado, presentando un perfil de toxicidad tolerable (107,108). En una población de pacientes adultos mayores que recibieron FOLFOX fraccionado, después de seis ciclos de tratamiento, la evaluación de las ABVD mejoró en 19%, se mantuvo estable en 61% y empeoró en el 19% de los pacientes (108). Un análisis univariante exploratorio de pacientes mayores de 70 años, que recibieron tratamiento de primera línea con capecitabina, demostró que no había una relación entre la presencia de acontecimientos adversos de grado 3-4 y la edad (70-79 frente a mayores de 80 años), el sexo, o la evaluación de las ABVD (109). Comella y cols. (110) informaron de que las ABVD y las puntuaciones de comorbilidad de Charlson no se asociaron con la supervivencia en una cohorte de pacientes adultos mayores que recibieron CAPOX como tratamiento de primera línea.

1.4 Cáncer no microcítico de pulmón estadio IV en el paciente mayor

1.4.1 Epidemiología del cáncer de pulmón avanzado.

El cáncer de pulmón es el más frecuente a nivel mundial y la principal causa de muerte por cáncer en los países occidentales (2, 111). El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CNMP) constituye entre el 80% y el 85% de todos los cánceres de pulmón. Desafortunadamente, al momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad avanzada, y un tratamiento paliativo sistémico es la opción terapéutica primaria a considerar (6).

Más del 50% de los casos de CNMP avanzado se diagnostican en pacientes mayores de 65 años, y un reciente informe de SEER muestra que los pacientes de 70 años o más representan el 47% de todos los cánceres de pulmón (2-6). Por lo tanto, el cáncer de pulmón en el paciente mayor es un problema creciente y común al que frecuentemente se enfrenta la oncología médica. Desde el año 2000, la incidencia y la mortalidad por cáncer de pulmón ha disminuido entre las mujeres de 50 años o menos, pero ha ido en aumento entre las mayores de 70 años; respecto a los hombres, la mortalidad ha disminuido en todos los grupos de edad, excepto entre los de 70- 74, en los que se ha mantenido estable (4,112).

La edad avanzada se asocia con frecuencia a una mayor comorbilidad; un mayor uso de diferentes tratamientos por diferentes patologías, entre ellas las respiratorias; una disminución de la función fisiológica, sobre todo a nivel pulmonar y de la reserva funcional; todo lo cual aumenta el riesgo de toxicidad y mortalidad tras el inicio de un tratamiento oncológico específico (111-115).

Para calcular la probabilidad de un paciente de recibir tratamiento sin mermar la

calidad de vida y provocar una toxicidad considerada excesiva, se deben de evaluar una serie de factores predictivos ya establecidos. Entre ellos el ECOG, que es el factor pronóstico y predictivo más importante en esta enfermedad (116); sin embargo, resulta difícil de predecir exclusivamente con el ECOG las consecuencias de un tratamiento específico, en pacientes de edad avanzada (117,118), por lo que hace falta asociarlo a otros factores que determinen con exactitud dicho riesgo en esta población (tabla 1.4.1.a).

Tabla 1.4.1.a: Factores determinantes de supervivencia en cáncer no microcítico de pulmón avanzado (CNMP IV) (116).

Categoría	Mediana de supervivencia en meses	Supervivencia ≥ 1 año (%)
Total, de pacientes	5,1 (2,5-9,2)	16 (5-30)
ECOG 0-1	6,4	20
ECOG 2-4	3,4	9
Sexo Hombre/Mujer	5,7/4,8	19/14
Mujer mayor o igual a 70/menor de 45	6,7/5,1	34/11
Metástasis única	8,7	37
Múltiples lesiones en 1 órgano	6,2	20
Múltiples órganos	5,1	17
Terapia basada en Cisplatino si/no	5,5/3,9	17/12
Terapia basada en cisplatino y ECOG 0-1: si/no	6,7/5,5	22/16
Terapia basada en Cisplatino y ECOG 2-4: si/no	3,9/2,8	11/7

Las ABVD y actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) se han asociado con una mejor tolerancia al tratamiento y supervivencia en las personas de edad avanzada (119). También la desnutrición es un factor importante, incluso en pacientes ancianos con tumores en estadio precoz (120). La depresión se ha asociado de forma independiente con una menor adherencia al tratamiento y mal pronóstico en el cáncer de pulmón (121). Probablemente una evaluación que englobe estos y otros factores de riesgo de forma conjunta podría determinar el beneficio real del tratamiento oncológico en esta población.

1.4.2 Tratamiento del carcinoma no microcítico de pulmón avanzado en el paciente mayor

1.4.2.1 Tratamiento de primera línea con vinorelbina frente al tratamiento de soporte en el paciente mayor

Hace más de una década que la vinorelbina demostró, como agente quimioterápico único, prolongar la supervivencia y mejorar el control de los síntomas relacionados con el tumor, frente al el mejor tratamiento de soporte (BSC) en pacientes mayores de 70 años. La supervivencia en el estudio de Gridelli y cols. fue de 28 semanas con vinorelbina en monoterapia frente a 21 semanas con el mejor tratamiento de soporte. La mediana de edad en este estudio fue de 74 años, y los pacientes no fueron seleccionados según criterios de fragilidad (ECOG 1: 56% y ECOG 2: 24%) (123, 124). Estos beneficios se lograron con una baja tasa de interrupción de tratamiento por toxicidad y en ausencia de muertes relacionadas con el mismo (123) (tabla 1.4.2.1.a).

Tabla 1.4.2.1.a: Estudios fases II con vinorelbina en monoterapia en paciente mayores con carcinoma no microcítico de pulmón IV

Estudio	Número de pacientes	Edad en años	Tasa de respuesta (%)	Mediana de supervivencia (meses)
Kudoh et al. (124)	25	> de 65	16	5
Veronesi et a (122)	23	> de 70	39	NR
Gridelli et al (123)	43	> de 70	23	9

Desde la publicación de los estudios con vinorelbina, se han evaluado estrategias de combinación con gemcitabina y taxanos en pacientes mayores, aunque el beneficio del tratamiento combinado parece menos seguro en este grupo (125).

El papel del tratamiento de quimioterapia con vinorelbina asociado a platino, como veremos más adelante, sólo ha experimentado una evaluación limitada en estudios prospectivos en este grupo de pacientes. En contraste, varios estudios fase II y fase III han examinado la efectividad de los taxanos en monoterapia o en combinación en pacientes mayores (125)

1.4.2.2 Tratamiento de primera línea basado en taxanos en el paciente mayor

La eficacia y la tolerabilidad de los regímenes basados en taxanos se han estudiado ampliamente en el tratamiento de primera línea de los pacientes mayores con CPNM avanzado. La combinación de platinos asociado a docetaxel semanal en pacientes mayores de 75 años presentó en una TR de 52% y un perfil de tolerabilidad aceptable (126,128). Similar eficacia fue observada con la

combinación de carboplatino y docetaxel (cada 3 semanas) en un estudio fase II; sin embargo, las toxicidades grado 3 ó 4 hematológicas fueron frecuentes en esta combinación (125)

Cuando se administró docetaxel en monoterapia, semanal o trisemanal, fue generalmente eficaz y bien tolerado en pacientes mayores y en aquellos con un ECOG mayor a 1. Un estudio que comparó directamente los dos esquemas demostró de una tendencia hacia mayor supervivencia con el régimen de docetaxel semanal. El perfil de tolerabilidad, en particular la toxicidad hematológica, también fue más favorable con el régimen semanal en este grupo de pacientes (126).

La eficacia de docetaxel semanal fue comparada con la de gemcitabina para el tratamiento de CPNM avanzado en pacientes mayores. En un estudio fase II con este grupo de pacientes, ambos agentes tenían perfiles de eficacia y tolerabilidad comparables (132). Docetaxel en combinación con gemcitabina fueron bien tolerados en pacientes mayores y se asociaron con una TR de aproximadamente 30% y una media de SG aproximada de 7 meses (130). Además, se han informado datos de eficacia de seguridad alentadores con gemcitabina y docetaxel en un esquema bisemanal (134)

Un estudio Fase II que comparó vinorelbina frente a docetaxel, presentó una tendencia hacia una mejor TR y SG de docetaxel, sin toxicidad significativamente mayor en pacientes con buen ECOG y con una media de 65 años. Además, docetaxel confirió un beneficio estadísticamente significativo en SG frente a vinorelbina en pacientes con una puntuación de ECOG de 0 -1 (11,4 frente a 4,3

meses; p:009), pero no en pacientes con ECOG mayor a 1 (133).

Un estudio reciente fase III comparó docetaxel frente a vinorelbina en pacientes mayores con CNMP IV. 182 pacientes con una mediana de edad de 76 años fueron asignados al azar al tratamiento con docetaxel, 60 mg/m² cada 21 días (n = 92), frente a vinorelbina, 25 mg/m² los días 1 y 8 cada 21 días (n = 92). El objetivo primario fue la SG. La TR fue de 22,7% con docetaxel frente al 9,9% de vinorelbina (p: 0,19) y la SLP de 5,5 frente a 3,1 meses (p.001) con docetaxel y vinorelbina respectivamente. Hubo una tendencia hacia una mejor SG con docetaxel, de 14,3 versus 9,9 meses (p 0.138). El grupo de docetaxel tuvo una mejoría significativamente mayor en la puntuación total de síntomas que en el grupo de vinorelbina; y las toxicidades grado 3/4 más comunes en el grupo de docetaxel fueron neutropenia (83%, con neutropenia febril en el 13%), leucopenia (58%), infección (11%) y náuseas (10%). Un patrón similar se observó en el grupo de vinorelbina, con neutropenia (69%, con neutropenia febril en el 11%), leucopenia (52%), infección (14%) y náuseas (9%) como las toxicidades más comunes. Los resultados de este estudio resaltan a docetaxel como un buen tratamiento en monoterapia en los pacientes mayores con CNMP IV (135).

Los resultados de otro estudio de fase II indican que la administración secuencial de vinorelbina seguida de docetaxel es un régimen bien tolerado y eficaz para pacientes mayores con un ECOG 1-2 (131). Docetaxel se ha investigado también en combinación con agentes antidiaria, como gefitinib, con resultados no óptimos (129).

Hasta la fecha, no se han realizado estudios definitivos para evaluar el papel de los regímenes de combinación con taxanos y platinos en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, datos de múltiples análisis retrospectivos de estudios aleatorizados fase III han sugerido que los regímenes de combinación son bien tolerados en este grupo de pacientes.

La seguridad de la combinación de docetaxel y platinos en pacientes de edad avanzada fue demostrada por un estudio realizado por Fossella y cols, en el cual 1,218 pacientes fueron aleatorizados a tres brazos de carboplatino-docetaxel, cisplatino-vinorelbina y cisplatino-docetaxel. Se incluyeron 401 pacientes de 65 años. Un análisis de subgrupos planificado de este estudio observó los resultados de supervivencia comparables en pacientes mayores y menores de 65 años, siendo la mediana de SG de 9.0, 9.9, y 12,6 meses con carboplatino-docetaxel, cisplatino-vinorelbina y cisplatino-docetaxel, respectivamente en mayores de 65 años, en comparación con 9.7, 10.1 y meses 11,0, respectivamente en menores de 65 años (136-138). Las toxicidades grado 3-4 fueron, astenia (13,2-17.2% en pacientes mayores de 65 años frente a 9,8-13,1% en los más jóvenes), infección (10,2- 17,5% frente a 6,6%-8,4%, respectivamente) y la toxicidad pulmonar (12.2%- 17,5% frente a 8,1%-11,8%, respectivamente). Otro estudio con un subanálisis de acuerdo a la edad, con 1,594 pacientes, que incluyó diferentes esquemas de quimioterapia (cisplatino-paclitaxel, cisplatino-docetaxel, cisplatino-gemcitabina y carboplatino – paclitaxel) también demostró similar eficacia y tolerabilidad de estos regímenes en pacientes de 70 años de edad (138). Hubo mayor incidencia de mielosupresión en el grupo de pacientes mayores (tabla 1.4.2.2.b) (139).

Tabla 1.4.2.2.b: Eficacia en el paciente mayor con CNMP IV: análisis de Subgrupos (138).

Langer y cols.	Esquemas	Pacientes	TR (%)	SG (meses)
Fase III				
≥ 70 años	CDDP +	227	25	8,3
< 70 años	Pac/Gem/Doce	912	22	8,2

Leyenda: Pac: paclitaxel, Gem: gemcitabina, Doc: docetaxel

Un estudio reciente comparó docetaxel semanal sólo o en combinación con gemcitabina en pacientes mayores o con ECOG 1-2. La incidencia de efectos adversos grado 3 ó 4 fue menor con docetaxel en monoterapia frente al régimen de combinación (neutropenia 5% frente al 15%, trombocitopenia 8% frente a 19% y anemia 5% frente a 13%). La frecuencia de hospitalización fue del 4% frente a 17%, y las muertes relacionadas con el tratamiento fueron del 1% frente a 3% para el tratamiento en monoterapia y en combinación respectivamente. La eficacia fue comparable en ambos grupos, aunque la SLP fue significativamente mayor con la combinación (4.8 versus 2,9 meses) (31).

En base a la evidencia disponible, parece que la combinación de docetaxel con un compuesto de platino es bien tolerada en pacientes mayores de 65 años y se asocia con una eficacia comparable a la alcanzada en pacientes más jóvenes. Combinaciones de docetaxel y platino parecen ser una opción para el tratamiento en pacientes mayores con buen ECOG. Para pacientes que presenten comorbilidad o fragilidad, y considerados no aptos para terapia de combinación, docetaxel semanal o cada 3 semanas pueden ser opciones aceptables de

monoterapia. Los datos del análisis retrospectivo deben interpretarse con precaución, teniendo en cuenta el alto riesgo de sesgo de selección.

Un metanálisis de siete estudios controlados, con 2,867 pacientes, demostró una eficacia y tolerabilidad superior entre pacientes tratados con docetaxel en comparación con aquellos tratados con un alcaloide de vinca (vinorelbina, vindesina). El análisis mostró que la terapia de docetaxel se asociaba con una diferencia en TR de 11% mayor en comparación con los regímenes basados en alcaloide de vinca. El beneficio en SG se observó con docetaxel asociado o no a un agente de platino. Además, los pacientes mayores de 75 años (n= 222) se beneficiaron, al menos, tanto como los pacientes jóvenes (n = 2,614) de la terapia de docetaxel en comparación con regímenes de los alcaloides de la vinca (141). También hubo un beneficio en tolerabilidad de la terapia basada en docetaxel: la incidencia de neutropenia de grado 3 ó 4 fue un 41% menor en pacientes tratados con docetaxel que en aquellos que recibieron alcaloides de la vinca, y también se observó una diferencia similar en neutropenia febril. Este análisis proporciona datos adicionales de apoyo para el uso de docetaxel como terapia de primera línea en CNMP avanzado y muestra que los pacientes mayores y con buen ECOG podrían ser considerados para terapia de combinación; sin embargo, ninguno de los estudios antes mencionados realizó una selección de los pacientes según su fragilidad, comorbilidad o edad biológica (140,141) (tabla 1.4.2.2.c).

Tabla 1.4.2.2.c: Eficacia y seguridad en el paciente mayor con CNMP IV y tratamiento con Docetaxel en monoterapia o en combinación

Estudio	Esquema	Pacientes	TR (%)	SG (meses)
Stinchombe y cols. Fase I/II (125)	Doc. semanal + Gefitinib	26	31	6,5
Lilenbaum y Cols. Fase II (126)	Doc 75mg/m ² c/21d Vs	55	9	3,5
	Doc 30mg/m ² semanal	55	5	3,9
Yoshimura y cols. Fase II (128)	Doc 60mg/m ² + CBDCA AUC 5 c/21 días	26	50	NR
Kudoh y cols. Fase III (124)	Doc. 60mg/m ² + Vinorelbina 25mg/m ¹ d1 y 8 c/21 días	90	23	14,3
Hainsworth y cols. Fase III (130)	Doc 36mg/m ² semanal Vs	171	17	5,1
	Doc. 30mg/m ² + Gem. 800 mg/m ² d1,8 y 15 cada 4 semanas	174	25	5,8
Belani y cols. Fase III (137)	Doc. 75mg/m ² + CDDP 75mg/m ² c/3 semanas Vs	149	NR	12,6
	Doc. +CBDCA AUC6 cada 3 Vs	118	NR	9
	Vin + CDDP 100mg/m ² trisemanal	134	NR	9,9

Leyenda: Pac: paclitaxel, Gem: gemcitabina, Doc: docetaxel CBDCA:Carboplatino,

Paclitaxel también ha sido extensamente estudiado en pacientes mayores con CNMP IV (tabla 1.4.2.3) (142-159), evaluando tanto esquemas semanales como trisemanales. En un estudio fase II con paclitaxel semanal, se observaron TR del 23% y una SG de 10.3 meses en pacientes mayores. El tratamiento fue bien tolerado, con neutropenia grado 3 ó 4 en el 6% de los pacientes. En un subanálisis del estudio se comparó el esquema trisemanal en pacientes de 70 años o más y menores de 70 años (143), observando TR del 46% frente al 32% y medianas de supervivencia de 9,8 frente a 6,8 meses respectivamente. Ambos grupos experimentaron efectos adversos similares (142).

La combinación de carboplatino y paclitaxel es comúnmente utilizada para el tratamiento de pacientes de todas las edades con CNMP IV. Las TR reportadas con esta combinación están en el rango del 25 – 40% y la mediana de SG en el rango de 7.8 – 12,3 meses. El perfil de seguridad de la combinación, en el grupo de pacientes mayores, se ha establecido en varios estudios fase II a diferentes dosis de paclitaxel (144-145). Dos estudios también evaluaron la eficacia y tolerabilidad de paclitaxel combinado con platinos en CNMP IV, siendo las TR de 43% y 45% y la SG de 13,6 y 14 meses (146,147). En un posterior informe del subgrupo de mayores de 70 de años (70-81 años), con una mediana de edad de 75 años, observaron una tasa de supervivencia a 1 año del 58% (159).

Además de su uso en combinación con carboplatino, paclitaxel también se ha estudiado en combinación con cisplatino. En un estudio fase II aleatorizado en pacientes de edad avanzada, que comparaba la combinación de paclitaxel con cisplatino o carboplatino, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a TR: 40% versus 39%. La neuropatía periférica grado 2 se reportó en el 54% de

los pacientes en el grupo paclitaxel-cisplatino, en comparación con 18% de los pacientes en el grupo carboplatino – paclitaxel. Así, parece que en la enfermedad de estadio avanzado el régimen de carboplatino – paclitaxel está más adaptado para pacientes mayores, sobre la base de una menor toxicidad, que el régimen de cisplatino-paclitaxel (149).

Paclitaxel también se ha estudiado en combinación con agentes diferentes al platino. Comella y cols. evaluaron paclitaxel y gemcitabina en dos estudios aleatorizados fase II. El tratamiento de doblete con paclitaxel y gemcitabina o gemcitabina y vinorelbina se asoció con una SG significativamente mayor en comparación con paclitaxel o gemcitabina en monoterapia, sin asociarse a una mayor toxicidad (153, 154).

El estudio CALGB 9730 evaluó la combinación de carboplatino con paclitaxel frente a paclitaxel en monoterapia. En este estudio 155 de los 561 pacientes (28%) fueron mayores de 70 años, con 77 de ellos en el grupo de la combinación y 78 en el grupo de monoterapia. Se observaron TR de 36% frente a 21% de la monoterapia y medias de SLP de 8.0 frente a 5,8 meses, respectivamente, aunque la mediana en SG no alcanzó diferencias estadísticamente significativas. Además, las diferencias en SG a 1 año fueron similares entre los pacientes menores y mayores de 70 años: mayores de 70 años, 35% y 31% para carboplatino – paclitaxel y paclitaxel, respectivamente; menores de 70 años, 38% y 33%, respectivamente. El perfil de toxicidad en pacientes de edad avanzada fue similar a la población en general. La mielosupresión, náuseas y vómitos fueron significativamente más comunes en los pacientes tratados con carboplatino – paclitaxel en comparación con el grupo de monoterapia (157).

Otro análisis de subgrupo de un estudio fase III comparando gemcitabina en combinación con carboplatino con la combinación de paclitaxel-carboplatino también muestra resultados similares entre pacientes mayores y menores de 70 años: con TR de 36% frente al 38%, respectivamente, y medianas de supervivencia de 7,9 y 8,3 meses, respectivamente. Sin embargo, los pacientes mayores de 70 años experimentaron mayor toxicidad hematológica grado 3 o 4 (69% frente a 65%, respectivamente) (158).

Del mismo modo, el estudio fase III (ECOG 5592) comparó cisplatino - etopósido frente a cisplatino - paclitaxel con un subgrupo de pacientes mayores. La TR y SG fue del 22% y 9,1 meses frente al 23% y 8,5 meses, respectivamente (159).

Otros estudios han comparado el esquema de paclitaxel semanal frente al trisemanal en combinación con carboplatino, sin observar diferencias en eficacia entre los dos regímenes. Tampoco se encontraron diferencias en pacientes mayores. Se observaron algunas diferencias en cuanto a toxicidad: artralgias, mialgias y neuropatía, que fueron menos frecuentes con el régimen semanal, mientras que la anemia fue más común en el trisemanal. Así, el tratamiento con paclitaxel semanal podría ser un régimen alternativo aceptable para mayores con CNMP estadio IV (160, 162).

Un meta-análisis de los ensayos que incluyeron pacientes de 65 a 79 años demostró un aumento significativo de la TR con regímenes de tratamiento combinado con taxanos y gemcitabina frente a monoterapia; sin embargo, no se observó beneficio en supervivencia más allá de 1 año (160). Por lo tanto, el tratamiento en monoterapia (docetaxel, gemcitabina o vinorelbina) se recomienda como una posibilidad a tener en cuenta en el tratamiento de primera línea de

CNMP en pacientes de edad avanzada (161) (Tabla 1.4.2.2.c).

Tabla 1.4.2.2.c: Eficacia y seguridad del tratamiento con taxanos combinado con platinos en el paciente mayor (161).

Blanchard M. y cols.	< 70 años	≥ 70 años	p
Toxicidad hematológica	367 (76%)	100 (83%)	0.12
Toxicidad no hematológica	260 (53%)	69 (57%)	0,54
Toxicidad G3-5	424 (87%)	114 (94%)	0,04
Mortalidad relacionada con el tratamiento	16 (3%)	5 (4%)	0,64
SLP mediana (meses)	4	4	0,71
SG mediana (meses)	9	7	0,04

1.4.2.3 Tratamiento de primera línea basado en platinos en el paciente mayor

Respecto al tratamiento basado en platinos, se informó una tendencia no significativa al aumento en SG con el doblete basado en platino frente a monoterapia con gemcitabina, aunque con un mayor riesgo de toxicidad (163).

Los ensayos de los regímenes basados en platino también se han llevado a cabo específicamente en pacientes de edad avanzada. Un ensayo de fase III reclutó pacientes de 70-89 años con CPNM localmente avanzado o metastásico y un ECOG de 0-2, aleatorizándose a tratamiento con carboplatino – paclitaxel semanal frente a tratamiento en monoterapia. La mediana de SG fue de 10,3 meses para

el doblete de quimioterapia con cuatro ciclos de carboplatino y paclitaxel semanal, frente a 6,2 meses para la monoterapia con cinco ciclos de vinorelbina o gemcitabina. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo del doblete de quimioterapia. Se observó un beneficio de la terapia basada en carboplatino en todos los subgrupos de pacientes (incluso en aquellos con ECOG 2, mayores de 80 años e índice de masa corporal $<20 \text{ kg/m}^2$), excepto en aquellos con un test Mini Mental (MMSE-30) por debajo de 24. Este estudio sugiere que el carboplatino asociado a paclitaxel semanal podría ser el tratamiento estándar de primera línea de pacientes ancianos con CNMP IV y PS 0-2 (164). Además, es probable que los resultados favorables observados con esta combinación se pudieran mantener con dosis ajustadas de carboplatino para pacientes mayores de 70 años, como se deduce de otros estudios exploratorios (165,166).

Una revisión reciente respecto a la importancia del tratamiento basado en platino evaluó los resultados con doblete de quimioterapia versus tratamiento con quimioterapia de tercera generación en monoterapia en pacientes mayores de 65 años con CNMP IV, siendo el doblete superior a la monoterapia en términos de SG, SLP, SG a 1 año y TR. Se observó mayor toxicidad hematológica en el grupo tratado con platinos (167).

Se ha sugerido que Evaluación geriátrica integral (EGI) podría ser más útil que la edad y el ECOG para seleccionar pacientes de edad avanzada al tratamiento con monoterapia o dobletes basados en platino. El ensayo clínico ESOGIA demostró un abandono menor por toxicidad, con diferencia estadísticamente significativa, en relación con la estrategia basada en EGI, sin beneficio en SG. Los resultados de calidad de vida siguen pendientes. Se requieren otros estudios que utilicen

similares estrategias para aclarar el beneficio de aplicar una EGI en estos pacientes (168).

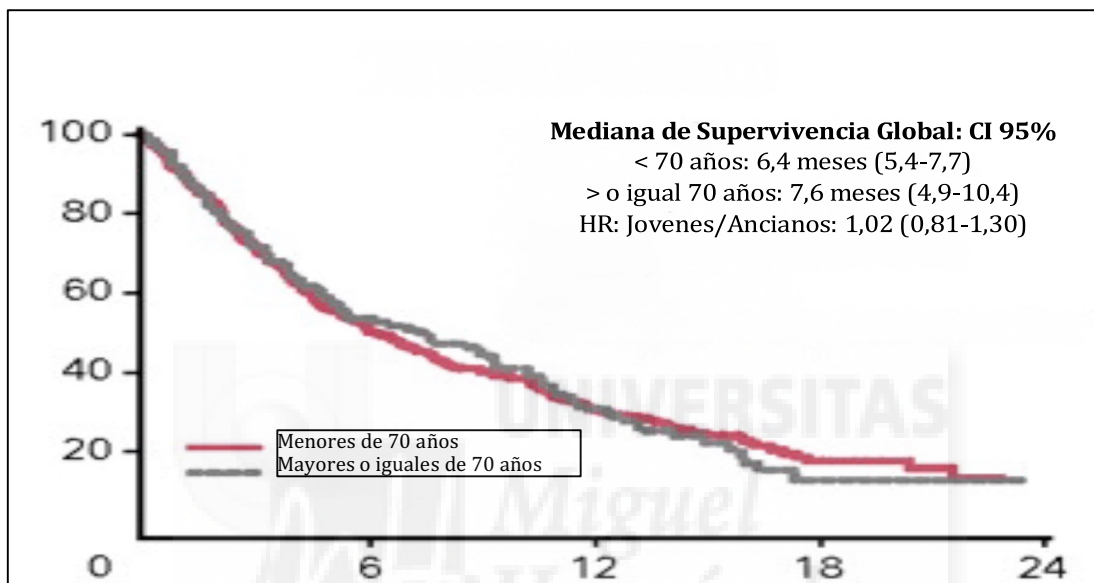
1.4.2.4 Tratamiento de primera línea con agentes antidiaza en el paciente mayor

Las guías internacionales recomiendan el uso de inhibidores de tirosin quinasa (TKI) en el tratamiento de primera línea de la enfermedad avanzada con tumores EGFR mutado (169). Tanto gefitinib y erlotinib se han utilizado en pacientes de edad avanzada en este escenario y no existen datos comparativos para recomendar uno u otro. Sin embargo, gefitinib parece tener un perfil de toxicidad ligeramente más favorable, lo que apoya su uso en los pacientes más frágiles (169,170). Varios análisis de subgrupos de los grandes ensayos fase III, analizando poblaciones de edad avanzada, indican que el tratamiento de segunda o tercera línea con erlotinib o gefitinib puede ser beneficioso en esta población con EGFR no mutado (171,172). Un análisis retrospectivo del ensayo BR.21 no mostró diferencias significativas entre los pacientes menores y mayores de 70 años respecto a TR, SLP y SG. Los pacientes ancianos experimentaron significativamente mayor grado de toxicidad y tenían más probabilidades de abandonar el tratamiento (figura 1.4.2.4.a) (172-174).

Actualmente las recomendaciones para el uso de TKI en los ancianos son los mismos que para los más jóvenes; sin embargo, dado la baja frecuencia de mutaciones de EGFR en estos pacientes no se puede generalizar su uso, por lo que es necesario mejores herramientas para determinar el beneficio de la quimioterapia en esta población.

Las guías NCCN y ESMO no incluyen en su algoritmo terapéutico al paciente mayor, siendo el ECOG la variable más importante para la dirigir al paciente hacia un tratamiento combinado, en monoterapia o sintomático (173,174).

Gráfico 1.4.2.4.a: Supervivencia global entre pacientes menores y mayores de 70 años con diagnóstico de CNMP IV y tratamiento con erlotinib (172)



1.5 Evaluación de la fragilidad del paciente mayor

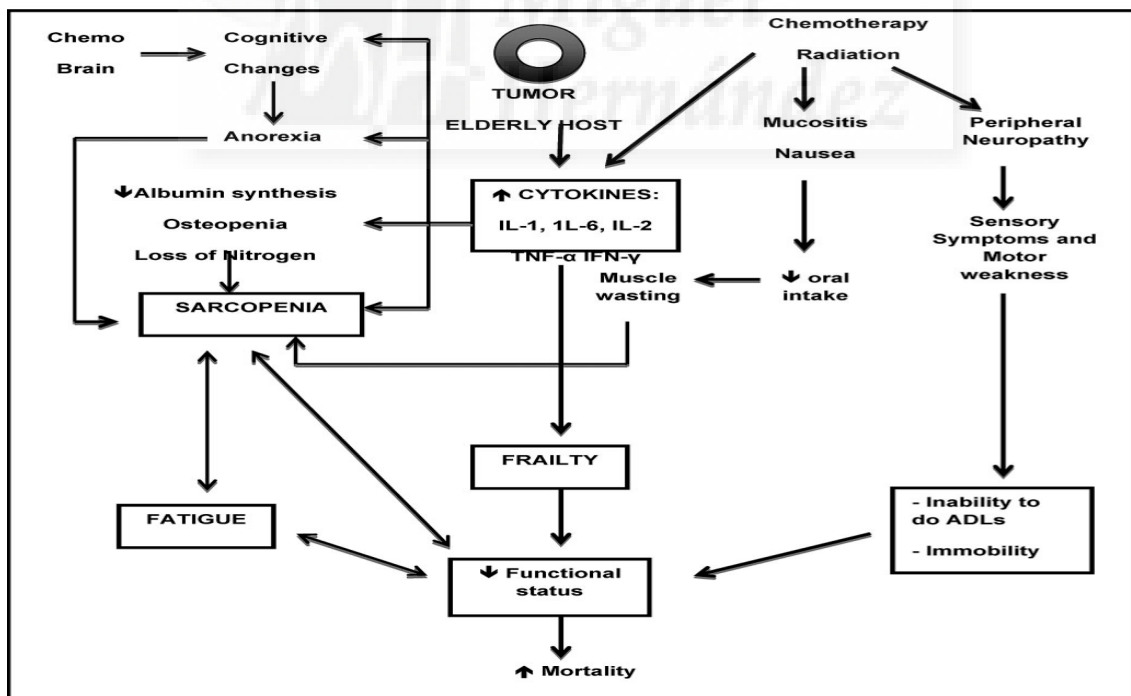
1.5.1 Fisiopatología y definiciones de caquexia y sarcopenia en el paciente mayor

La sarcopenia es la pérdida generalizada progresiva de la masa esquelética muscular, la fuerza y la función. Se estima que el 50% de las personas mayores de 80 años tiene sarcopenia. La Caquexia no tiene una definición uniforme, y es un síndrome metabólico complejo que se caracteriza por la pérdida de peso de más del 10%, la reducción de la ingesta de alimentos (1.500 kcal / día), y la inflamación sistémica (nivel de proteína C reactiva de 10 mg / L). La mitad de todos los pacientes con cáncer van a perder peso corporal, un tercio van a perder

más del 5% del peso corporal, y hasta el 20% de todas las muertes por cáncer son causados directamente por caquexia (175).

Estos síndromes se asocian con mayores niveles de citoquinas pro- inflamatorias que tienen un efecto directo sobre el metabolismo muscular y la anorexia. Uno de los mecanismos más importantes es la resistencia anabólica de los músculos, lo que conduce a un desorden proteico corporal de forma negativa. (176). A su vez, este saldo negativo conduce a hipermetabolismo con un mayor gasto energético en reposo. Las consecuencias de la sarcopenia y caquexia en los adultos mayores incluyen fatiga, depresión, disminución de la movilidad, y caídas (figura 1.5.1.a).

Figura 1.5.1.a: fisiopatología de la caquexia y sarcopenia (175)



Hasta la fecha, ningún tratamiento aplicado clínicamente ha tenido un éxito en disminuir la sarcopenia y pérdida de peso asociada al cáncer. Una revisión

Cochrane demostró que el acetato de megestrol mejora el apetito y el peso; sin embargo, la masa grasa en lugar de la masa corporal magra aumentó y no hubo ningún beneficio en la calidad de vida (177). El tratamiento con corticoides, como dexametasona y metilprednisolona, ha demostrado mejorar el apetito en comparación con placebo (178). Ensayos aleatorizados de suplementos nutricionales han mostrado una mejora neta en la ingesta de alimentos y el aumento de la actividad física, pero sin beneficio en términos de masa corporal magra o la supervivencia. Los autores de otra revisión Cochrane llegaron a la conclusión de que no había datos suficientes para establecer si el ácido eicosapentaenoico (EPA) era mejor que el placebo, y que no había pruebas de que la EPA mejorará los síntomas cuando se combinaba con megestrol (179).

Por lo pronto se están estudiando diferentes fármacos para mejorar el estado de caquexia y la sarcopenia con especial énfasis en el paciente mayor. (179).

1.5.2. Evaluación Geriátrica integral: definición

La EGI surge en Inglaterra en el año 1935, siendo pioneros en el tema la Dra. Marjorie Warren y sus colegas Lionel Cosin y Ferguson Anderson. Posteriormente, entre los años 70 y 80, se desarrollan sus bases en los Estados Unidos, España e Italia, y se confirma su utilidad. En los años 90, el interés se concentra en su empleo para la evaluación de la fragilidad de los ancianos (180, 181) y en el presente siglo se inicia su aplicación en las unidades de cuidados paliativos o continuos en este grupo poblacional (181).

Actualmente, la EGI es un término acuñado por los geriatras para describir una evaluación multidisciplinaria integral del estado funcional de una persona mayor,

que incluye condiciones médicas como, por ejemplo, la cognición, el estado psicológico, el apoyo social, el estado nutricional, y una revisión la polifarmacia del paciente. Principalmente, el uso de la EGI se basa en su capacidad para predecir la morbilidad y mortalidad en la población geriátrica general y específicamente en la población oncológica (182).

Los pacientes mayores con cáncer son más propensos a requerir una asistencia funcional que los pacientes sin enfermedad oncológica (183). Esta mayor necesidad de asistencia funcional persiste en el seguimiento durante años después del diagnóstico (184). Tradicionalmente, la evaluación del estado funcional incluye una evaluación de Karnofsky (IK) o estado del ECOG, mientras que la evaluación geriátrica del estado funcional incluye, además, una evaluación de la capacidad del paciente para realizar ABVD y AIVD.

Las ABVD son las habilidades de autocuidado básicas necesarias para mantener la independencia en el hogar, tales como la capacidad para bañarse, vestirse, lavarse, alimentarse, mantener la continencia, y la transferencia de una cama o una silla sin ayuda. Las AIVD son actividades del manejo de un individuo en sociedad, tales como el uso del teléfono, tomar el transporte, las compras, las tareas domésticas y de lavandería, el manejo del dinero o tomar medicamentos. La evaluación de las ABVD y AIVD son una parte integral de la EGI (182).

Los pacientes mayores de 80 años tienen más probabilidades de necesitar asistencia para AIVD (185). En un estudio de 203 pacientes con cáncer (edad media, 75 años y rango 63- 91 años), la correlación entre la necesidad de asistencia en las ABVD, AIVD y el ECOG fue moderada (ABVD - ECOG: 0,51; IC 95%: 0,40- 0,59 y AIVD - ECOG: 0,61; IC 95% 0,52-0,69) (186 -188). En otro

estudio de 964 supervivientes de cáncer y 14.333 controles, los pacientes con antecedentes de cáncer eran más propensos a reportar limitaciones en las ABVD y la movilidad (183).

En un subanálisis de pacientes de edad avanzada con cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado, que participaron en un ensayo clínico que evaluaba la eficacia de un solo fármaco o en combinación, la selección de los pacientes según la ABVD fue correlacionada proporcionalmente con la supervivencia (187). En otro estudio de pacientes mayores sometidos a cirugía, la necesidad de ayuda para las AIVD se asoció con un aumento de las complicaciones postoperatorias (189).

Hasta ahora, la EGI se ha utilizado de forma muy limitada, principalmente para evaluar las fortalezas y vulnerabilidades de un paciente de edad avanzada antes del inicio de un nuevo régimen de quimioterapia. Esto proporciona una instantánea del estado del paciente en un momento dado en el tiempo. Orientaciones futuras podrán examinar las evaluaciones longitudinales que podrían considerar los cambios en la EGI a lo largo del tiempo, y demostrar la eficacia de las intervenciones guiadas por dicha evaluación, para mantener o prolongar la SG y mejorar la calidad de vida del paciente mayor (182).

En resumen, la EGI ha sido incorporada de manera muy limitada para evaluar a los pacientes de edad avanzada con cáncer, y podría ayudar a identificar a aquellos individuos con mínima morbilidad y tener más probabilidades de beneficiarse del tratamiento oncológico específico estándar, en comparación con aquellos que poseen mayor comorbilidad y necesitan regímenes de quimioterapia

modificados, o los pacientes que pueden ser considerados frágiles y podrían ser candidatos a tratamiento sintomático específico (190-195).

1.5.3 Evaluación Geriátrica integral: Toxicidad y fragilidad

En la actualidad, no existe un consenso con respecto a la mejor forma de evaluación que podría identificar a pacientes adultos mayores en riesgo de toxicidad por quimioterapia. A pesar que, en el 2005 la SIOG hizo recomendaciones para un test integral en el paciente mayor, no se ha logrado incorporar por completo en la práctica clínica habitual. En el año 2014, Decoster y cols. publicaron una revisión sistemática en la que se intentó tamizar a los pacientes mayores mediante diferentes test y así determinar quiénes podrían ser tributarios de una EGI más profunda. Se identificaron cuarenta y cuatro estudios que informaron sobre el uso de 17 herramientas de cribado diferentes. Concluyeron que, aunque las herramientas de detección no podrían reemplazar a la EGI, se recomienda una práctica muy activa para identificar a aquellos pacientes que necesitan una EGI completa (196).

El IK y el ECOG han sido clásicamente capaces de estimar, independientemente de la edad y el estado funcional, la elegibilidad de los pacientes para inclusión en ensayos clínicos, predecir el riesgo de toxicidad del tratamiento y la supervivencia (197-199). Sin embargo, estas herramientas han sido validadas en los pacientes menores de 70 años y no abordan la heterogeneidad del proceso de envejecimiento. Un modelo predictivo que incorporara una valoración geriátrica y oncológica como predictor de toxicidad a la quimioterapia en los adultos mayores podría ayudar, tanto al profesional de la salud como al paciente, a sopesar los

beneficios y riesgos del tratamiento con quimioterapia, y podría servir de plataforma para intervenciones futuras, así como disminuir el riesgo de la toxicidad del tratamiento.

Hurria A. y cols, llevaron a cabo un estudio multicéntrico prospectivo con la finalidad de evaluar factores predictivos de toxicidad por quimioterapia en pacientes mayores de 65 años (tabla 1.5.3.a). En este estudio se desarrolló un modelo predictivo para identificar a los pacientes con mayor riesgo de toxicidad, incluyendo factores obtenidos en la práctica diaria (edad, historia farmacológica dosis de quimioterapia y de valores de laboratorio), y también factores que no se utilizan normalmente en la práctica cotidiana (variables de valoración geriátrica). Se incluyeron 500 pacientes en el estudio, con una edad media de 73 años (rango de 65 a 91 años), con diagnóstico de cáncer no microcítico de pulmón estadio I a IV (29%), gastrointestinal (27%), ginecológico (17%), mama (11%), genitourinario (10%), y otros (6%). Se observó una toxicidad grado 3-5 en el 53% de los pacientes (39% de grado 3, 12% de grado 4, 2% de grado 5) (200).

Tabla 1.5.3.a: Escala de Hurria para pacientes mayores de 70 años (200).

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Edad mayor o igual a 72 años	2
Cancer gastrointestinal o genitourinario	2
Poliquimioterapia	2
Dosis estándar de quimioterapia	2
Hemoglobina < 11 mg/dl en hombres y < de 10mg/dl en mujeres	3
Aclaramiento de creatinina menor a 34mL/min	3
Empeoramiento de la pérdida auditiva	2
1 o más caídas en los últimos meses	3
AIVD	1
MOS: Subir un piso con limitación	2
MOS: Disminución de la actividad social debido a causas físicas o emocionales, al menos a veces	1
- Puntuación de 0-5: Riesgo Bajo - Puntuación de 6-9: Riesgo moderado - Puntuación de 10-19: Alto riesgo	

Leyenda: AIVD: independencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, MOS: Medical outcome study

Un modelo predictivo de toxicidades grado 3-5 fue desarrollado incluyendo variables de evaluación geriátrica integral, tales como los valores de laboratorio del paciente, relacionados con el tumor, y características de tratamiento (tabla 1.5.3.a). Un sistema de puntuación en el que la mediana de la puntuación de riesgo fue de 7 (rango, 0 a 19) creando en base a las puntuaciones obtenidas grupos predictivos de toxicidad: siendo bajo riesgo (0 a 5 puntos; 30% de los pacientes), intermedio (6 a 9 puntos; 52%), o de alto riesgo de toxicidad por quimioterapia (10 a 19 puntos; 83%) (Tabla 1.5.3.b) (200).

Tabla 1.5.3.b: Escala de Hurria y su correlación con la escala de Karnofsky para pacientes mayores de 70 años (200)

Escalas:	No toxicidad Pacientes %	Toxicidad Pacientes (%)	Total pacientes	P.
Escala Hurria				<0.001
0-5 (bajo Rx)	89 (70%)	39 (30%)	128	
6-9 (medio Rx)	110 (48%)	117 (52%)	227	
7-19 (alto Rx)	19 (17%)	90 (83%)	109	
Escala IK:				0.19
100-90	125 (49%)	128 (51%)	253	
80	79 (49%)	76 (51%)	149	
≤ 70	33 (38%)	53 (62%)	86	

Leyenda: IK: índice de karnofsky, Rx: riesgo

Se observó que Los pacientes con cáncer gastrointestinal y genitourinario tuvieron mayor riesgo de toxicidad. También la dosis de quimioterapia, anemia, disminución de la audición, disfunción renal y la valoración geriátrica aplicada, fueron factores predictivos independientes de toxicidad (200).

Diferentes estudios han corroborado la eficacia de otro test que también combina factores de laboratorio, estado del paciente y el tipo de quimioterapia para el cálculo de riesgo de toxicidad derivada de administrar quimioterapia. La escala de evaluación de riesgos para el inicio de quimioterapia en pacientes mayores (CRASH), se formuló en un estudio que incluyó 518 pacientes de 70 años o más. Los factores que se tuvieron en cuenta fueron la localización del tumor, análisis de laboratorio, el tratamiento y la EGI. Dicho estudio fue diseñado para formular herramientas independientes para predecir riesgo de toxicidad grado 3-4. Dentro de los factores de riesgo de toxicidad se describieron: tensión arterial, lactato

deshidrogenasa, tratamiento administrado, AIVD, discapacidad, ECOG, deterioro de la cognición y la disminución de la nutrición entre otros. El riesgo estimado para la toxicidad hematológica fue del 7% en el grupo de riesgo más bajo, y de 100% en el grupo de más alto riesgo. Del mismo modo, la toxicidad no hematológica varió de 33% en el grupo de riesgo más bajo a 93% en el grupo de más alto riesgo. La herramienta de toxicidad CRASH podría ser utilizada para estimar el riesgo de toxicidad de la quimioterapia severa en un paciente individual, proporcionar una evaluación personalizada de riesgos, y mejorar la comunicación con el paciente cuando se hablara de los riesgos y beneficios de la quimioterapia. Sin embargo, aunque las herramientas son capaces de discriminar el riesgo de toxicidad de la quimioterapia, no sustituyen a la información obtenida a partir de una EGI (201).

Como hemos comentado con anterioridad, los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de toxicidad al tratamiento con quimioterapia; sin embargo, es importante encontrar mejores herramientas con la finalidad de identificar factores de riesgo distintos de la edad cronológica, más allá de los integrados en estas escalas de evaluación. Sería conveniente determinar la edad biológica de los pacientes mediante evaluación geriátricas integrales para identificar predictores clínicos de morbilidad y mortalidad.

La EGI también puede ser útil para predecir el riesgo de toxicidad debido al tratamiento oncológico (195); sin embargo, se ha cuestionado si la decisión del tratamiento según sus resultados impacta en la práctica clínica, y en algunos estudios los test pueden ser lentos, engorrosos y no normalizados (196).

1.5.4 Evaluación geriátrica integral: Recomendación de tratamiento.

Tal y como hemos comentado anteriormente, los pacientes mayores en general no suelen participar en la gran mayoría de ensayos clínicos que incluyen nuevas estrategias de tratamiento; de hecho, muchos ensayos clínicos excluyen este tipo de pacientes. En una revisión de 495 estudios fase II y III de grupos cooperativos patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer, desde 1997 a 2000, los pacientes mayores con CCR y CNMP se encuentran insuficientemente representados (202); y en los ensayos que sí los incluyen, el tamaño muestral es a menudo bajo, lo que impide conclusiones acerca de la seguridad y la eficacia. A pesar de lo dicho, según los protocolos actuales, los pacientes mayores pueden llegar a recibir una terapia agresiva de una manera similar a los pacientes más jóvenes; siendo el ECOG y la edad cronológica el único tamiz para aplicar diferentes estrategias terapéuticas, y siendo estos pacientes muchas veces subestimados para estrategias radicales (203).

No existen pautas definitivas sobre la mejor manera de evaluar pacientes mayores con diagnóstico de cáncer para un inicio de tratamiento individualizado (204). Históricamente, el ECOG y las evaluaciones de Karnofsky (IK) han sido ampliamente utilizados, y si bien son de fácil medición y tienen buena consistencia entre ellos, existen ciertas limitaciones al individualizar los tratamientos (203).

El índice de Charlson también es un instrumento validado y diseñado para clasificar el pronóstico de comorbilidad en los estudios longitudinales, aunque no es específico de la oncología (205). Un estudio clínico que incluyó a pacientes mayores con CCR encontró una correlación entre la puntuación del índice de Charlson y la tolerancia quimioterapia. En una muestra de pacientes de 75 años,

la interrupción del tratamiento se relacionó con la toxicidad, observando en 4 de 9 (44%) pacientes un índice de Charlson de 2 (lo que indica mayor comorbilidad), frente a 7 de los 57 (12%) de los pacientes menores de 75 años, lo que plantea posiblemente la necesidad de ajustar determinados puntos del índice de Charlson a pacientes oncológicos (206 – 208).

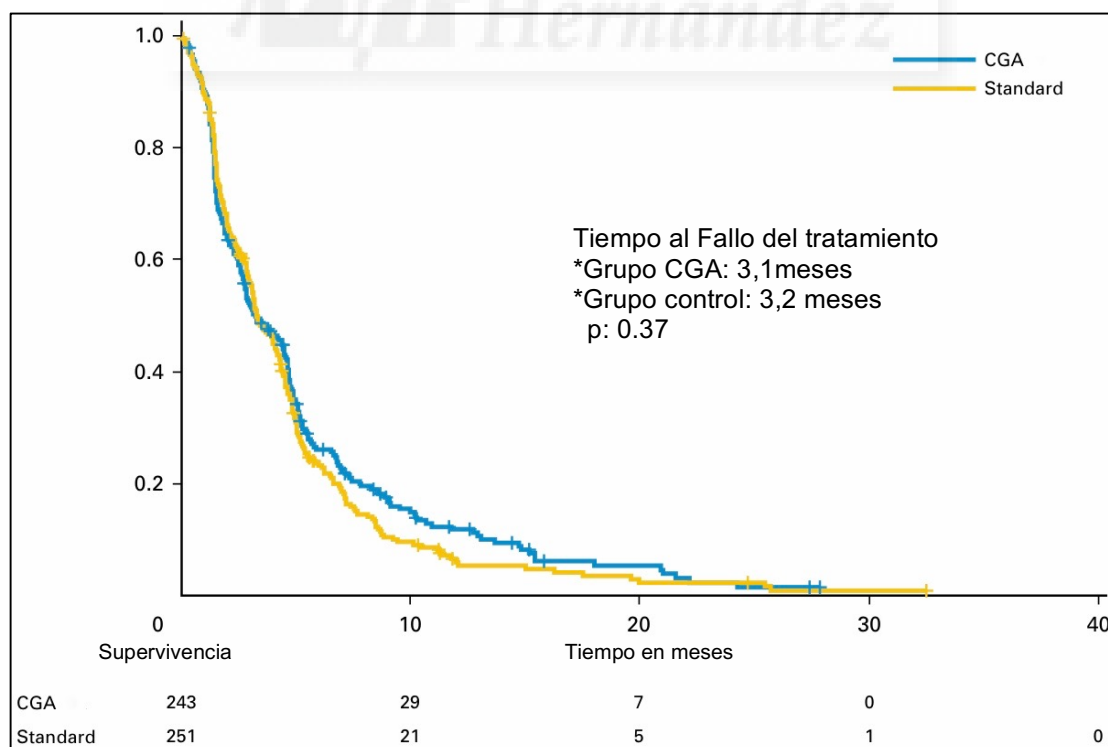
Probablemente la sumatoria de índices y tests en una recomendación individualizada nos permita poder identificar a los pacientes mayores que tienen más probabilidades de beneficiarse del tratamiento estándar y a los que están en mayor riesgo de efectos nocivos, que pudieran superar los posibles beneficios terapéuticos (208). Como hemos comentado, la edad cronológica por sí sola no parece ser un factor determinante. La edad biológica y la esperanza de vida debieran influir en las decisiones de tratamiento.

Una EGI que tenga en cuenta las diversas facetas de la funcionalidad, la salud y el estado mental incluyendo el estado emocional y la depresión, las ABVD, AIVD, el ambiente familiar, el apoyo social, la comorbilidad, la nutrición y la polifarmacia, pueden ser determinantes por su capacidad predictiva de tolerancia a determinados tratamientos, así como de supervivencia (209).

Se han publicado algunos modelos de EGI con la finalidad de administrar un tratamiento individualizado en pacientes mayores. Corre R. y cols. reclutaron 494 pacientes mayores de 70 años, con diagnóstico de CNMP IV, ECOG 0-2 y sin enfermedades concurrentes graves ni metástasis cerebrales, para la administración de quimioterapia (doblete basado en platino, monoterapia o tratamiento de soporte) según el puntaje de una evaluación geriátrica. Los

resultados fueron contrastados con un grupo control de similares características y tratamientos, pero sin evaluación geriátrica. El objetivo principal fue evaluar el tiempo al fallo del tratamiento. Se observó que a pesar que el grupo evaluado tuvo menor toxicidad en general frente al grupo control, no se observaron diferencias significativas en SLP, SG, AEs, grado 3-4 y en calidad de vida. Fueron factores independientes de mal pronóstico: un índice de masa corporal (IMC) menor a 20kg/m², hábito tabáquico, síndromes geriátricos y un índice de Charlson mayor o igual a 3. A pesar de los resultados negativos, posiblemente por la distribución desigual en el grupo evaluado con el test de evaluación integral (menos tratamiento con doblete y más con tratamiento de soporte) o lo inexacto del objetivo principal, el estudio indica que es viable y factible ejecutar un test de evaluación geriátrica en la práctica clínica (210) (Figura 1.5.4.a).

Figura 1.5.4.a: Supervivencia libre de progresión en CNMP IV evaluados mediante la EGI, según Corre y cols. (276)



Khöne y cols, englobaron todas estas facetas del paciente mayor, anteriormente mencionadas, y clasificaron a los pacientes según sus resultados en 3 grupos terapéuticos: pacientes que podrían recibir un tratamiento completo similar a los pacientes menores de 70 años, pacientes en los que se debería moderar la dosis de tratamiento, y pacientes que deberían recibir un tratamiento exclusivamente sintomático (tabla 1.5.4.b) (203).

Tabla 1.5.4.b: Recomendación de tratamiento: Evaluación geriátrica integral: Grupos de Khöne (203).

GRUPO	CRITERIO	Indicación de Quimioterapia
Grupo 1: No Frágil	Independiente, no comorbilidad	Indicación de quimioterapia a dosis establecidas
Grupo2: Intermedio	Dependiente parcial para ABVD, comorbilidad	Quimioterapia con reducción de dosis en el
Grupo 3: Frágil	Dependiente, 3 o más comorbilidades clínicamente relevantes o 1 síndrome geriátrico	No candidato a tratamiento con quimioterapia

Posibles obstáculos circunstanciales, que no están incluidos en el análisis de Khöne, también se deberían considerar, incluyendo el acceso al transporte, la accesibilidad de un cuidador, y problemas de memoria (209). Para los pacientes elegidos en el segundo grupo, aspectos tales como la esperanza de vida y la tolerancia al tratamiento se vuelven particularmente relevantes.

1.5.5 Evaluación Geriátrica Integral: Riesgo de Mortalidad Precoz.

Los pacientes mayores tienen características específicas que podrían afectar la supervivencia no exclusivamente relacionadas con el tratamiento oncológico. Por

ejemplo, la prevalencia de las comorbilidades relacionadas con la edad y el deterioro funcional puede aumentar el riesgo de complicaciones relacionadas con el tratamiento y el riesgo de mortalidad (211-214).

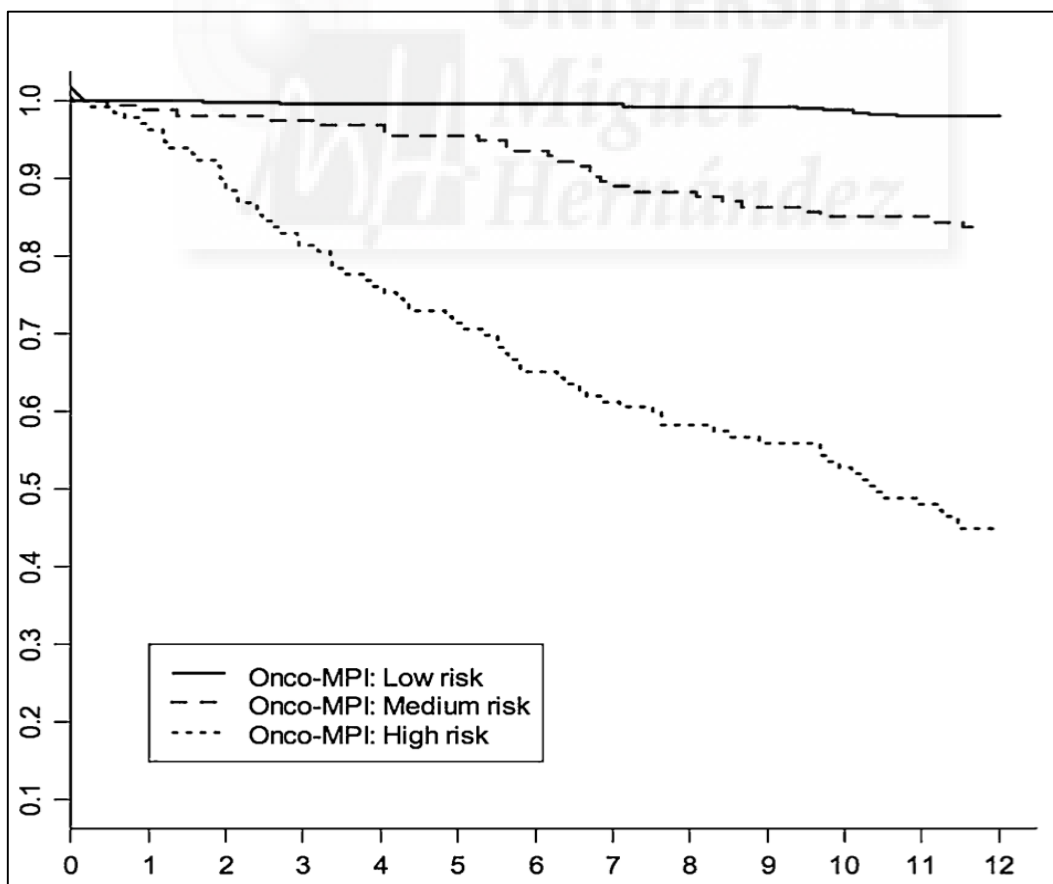
En una serie de modelos de mortalidad predictiva, Lee y cols. (215), Walter y cols. (216), y Carey y cols. (217) han identificado la edad avanzada (70-80 años) como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados y no hospitalizados.

Existe una gran heterogeneidad en cuanto a comorbilidad en pacientes con edad avanzada. Además, la actual falta de consenso sobre el mejor tratamiento de los pacientes ancianos con cáncer o la insuficiente representación de las personas mayores en ensayos clínicos tiene un impacto negativo en la ejecución de herramientas geriátricas que contribuyan al aumento de la supervivencia en este grupo de pacientes (218).

Brunello y cols. publicaron una herramienta predictiva (onco-MPI) de mortalidad tras 1 año de diagnóstico oncológico en el paciente mayor. Para ello reclutaron 658 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama (46%), colorrectal (21%), próstata (5,5%), pulmón (6,4%), en diferentes estadios tumorales. Se recogieron variables como la edad, el sexo, el estado funcional, índice de masa corporal (IMC), ECOG, polifarmacia, apoyo social, y el estado cognitivo y psicológico. Con una media de seguimiento de 2,5 años, el 75% recibió tratamiento y 105 pacientes fallecieron, siendo la incidencia anual de muerte del 17,4%. La herramienta onco-MPI, dividida en 3 categorías (bajo, medio y alto riesgo de muerte) predijo de forma significativa la incidencia anual de muerte de los pacientes registrados. El tener diagnóstico de cáncer de mama y un IMC elevado fueron factores de menor mortalidad, no así la edad, el sexo masculino, la alteración del nivel cognitivo, la

alteración funcional, el estadio tumoral avanzado y un ECOG mayor de 2. Los pacientes que tenían cuidador en casa presentaron peor supervivencia, probablemente por la fragilidad inherente a los pacientes con cuidados adicionales (219). Con estos resultados, el test onco-MPI podría ser una herramienta útil en la predicción de la mortalidad anual de los pacientes oncológicos. El hecho de que el 46% de los pacientes reclutados en el estudio padecían cáncer de mama en estadio en su mayoría precoz, caracterizados por tener menor comorbilidad y fragilidad, son factores a considerar por el menor impacto en la práctica clínica para la toma de decisiones que el onco- MPI podría aportar en pacientes con otras patologías oncológicas (figura 1.5.5.a).

Figura 1.5.5.a Correlación entre el onco-MPI y supervivencia (219)



Souberyan y cols. diseñaron un estudio multicéntrico con la finalidad de determinar factores asociados con un mayor riesgo de muerte temprana (dentro de los 6 meses después del inicio del tratamiento de quimioterapia), mediante la valoración geriátrica integral, en los pacientes de edad avanzada (220). La población de ancianos seleccionados en este estudio mostró altas tasas de trastornos o deficiencias, en particular para las ABVD, depresión y desnutrición. Del mismo modo, en una elevada proporción de pacientes del estudio se decidió un tratamiento oncológico modificado (40,1%). Los análisis multivariantes identificaron cuatro factores predictivos de muerte temprana: el estado nutricional deficiente, el sexo masculino, problemas de movilidad (es decir, la prueba de get up and go (GUG) anormal), y tumores en etapa avanzada (220). Otros factores de evaluación geriátrica investigados, tales como la ADL, AIVD, MMSE-30, escala de depresión (GDS15), y la presencia de comorbilidades no mostraron asociación con la muerte temprana. La prueba GUG ofreció una mejor predicción de mortalidad precoz que el ECOG. Los resultados este estudio indican el posible poder pronóstico de MNA y del test GUG en la identificación de pacientes de edad avanzada en riesgo de muerte temprana.

Por todo lo dicho, el riesgo de muerte dentro de los 6 meses tras el diagnóstico oncológico podría ser un factor de especial relevancia en la recomendación de quimioterapia en esta población.

1.5.6 Evaluación Geriátrica Integral: Factibilidad.

La evaluación geriátrica integral (EGI) es un instrumento para la medición de la salud. Es de carácter multidisciplinario e interdisciplinario porque incluye la evaluación de las esferas clínica-médica, funcional, mental y social, con el fin de

conseguir un plan racional, exhaustivo e integrado de tratamiento y seguimiento a corto, mediano o largo plazo, así como la óptima utilización de los recursos necesarios para afrontarlos (221). A nivel geriátrico, es considerada una herramienta importante de diagnóstico y pronóstico terapéutico, que podría ser realizada por el médico geriatra o por aquellos que sin serlo atienden a esta población, para lo cual deberán tener una capacitación adecuada (222-224).

El uso de un de la EGI en la práctica clínica habitual está actualmente limitado por diferentes factores: la duración (tiempo) y la naturaleza de la evaluación, la multiplicidad de herramientas disponibles para cada dominio de la EGI, y la necesidad de recursos multidisciplinares y experiencia en la interpretación de los resultados (224).

El adulto mayor presenta factores que dificultan la entrevista clínica, destacando las dificultades en la comunicación, resultado de déficits sensoriales, deterioro cognitivo y lentitud psicomotriz (225). Por ello se recomiendan entrevistas cortas y frecuentes, acercarse al adulto mayor, hablarle despacio y en volumen alto, darle tiempo para responder, solicitar información al cuidador para completar y contrastar los datos (225). La valoración clínica debe incluir la entrevista clínica clásica, a la que se agrega un interrogatorio directo sobre la presencia de los síndromes geriátricos, historia farmacológica, historia nutricional, exploración física, solicitud de exploraciones complementarias, evaluación social y elaboración de un listado de problemas (225-227).

En el ámbito oncológico, la EGI resulta importante para la recomendación de un adecuado tratamiento específico, por lo que es necesario, al igual que en la geriatría, un equipo multidisciplinar (228). De acuerdo a diferentes estudios, el

tiempo promedio de realización de la EGI es de aproximadamente 109 minutos (Tabla 1.5.6.a). También está por determinar la necesidad de un personal capacitado y especializado en la realización de los diferentes test de la EGI (228).

Tabla 1.5.6.a Evaluación geriátrica integral: Duración de los diferentes test.

TEST REALIZADOS	TIEMPO DE REALIZACION
Test de estado nutricional (MNA)	15 minutos (223)
Test Get up And Go (GUG)	5 minutos (224)
Índice de KATZ	15 – 20 minutos (225)
Indices de Lawton and Brody	5 minutos (226)
Índice de Karfnosky	2 minutos (168)
Caídas en los últimos 6 meses	2 minutos (163)
Perdida subjetiva de audición	5 minutos (227)
Capacidad de subir un piso	5 minutos (163)
Índice de Charlson	15 minutos (163)
Adult comorbidity Evaluation (ACE-27)	15- 20 minutos (163)
Test Minimental	5 – 10 minutos (228)
Estado de depresión geriátrica (YESAVAGE)	5 – 10 minutos (229)
Cuestionario de apoyo social (MOS)	5-10 minutos (163)

1.5.7 Evaluación Geriátrica Integral: Componentes y definiciones

Existe controversia sobre cuales deben las herramientas más útiles para la EGI o si tal enfoque es suficientemente discriminativo para permitir la selección precisa del paciente para una evaluación adicional; sin embargo, actualmente es una de las evaluaciones con mayor aceptación para determinar fragilidad en pacientes con edad avanzada.

La evaluación geriátrica integral incluye una evaluación nutricional, funcional, psicológica y sociológica de los pacientes, con la finalidad de obtener

conclusiones incluyendo diferentes aspectos de los pacientes que podrían ser importantes en la toma de decisiones respecto al tratamiento oncológico (tabla 1.5.7. a).

Tabla 1.5.7.a. Evaluación geriátrica integral: Componentes (230).

Estado nutricional:	Test de estado nutricional (MNA)
Estado funcional:	Test Get up And Go (GUG) Índices de KATZ Índice de Lawton and Brody Índice de Karnofsky Caídas en los últimos 6 meses Pérdida subjetiva de audición Capacidad de subir un piso
Comorbilidad	Índice de Charlson Adult comorbidity Evaluation (ACE-27)
Estado cognitivo	Test Minimental
Estado psicológico:	Estado de depresión geriátrica (YESAVAGE)
Estado Social	Cuestionario de apoyo social (MOS)

1.5.7.1 Estado nutricional:

Un estado nutricional saludable contribuye, sin ninguna duda, a mejorar el estado funcional y mental del individuo, mejorando la calidad de vida del mismo (208). La desnutrición comporta siempre una peor calidad de vida, una evolución más tórpida de las enfermedades, estancias hospitalarias más prolongadas y más reingresos hospitalarios y, en definitiva, un mayor coste económico y social que podría evitarse si se llevaran a cabo todas aquellas maniobras destinadas a prevenir el desarrollo de la malnutrición o a tratarla precozmente (228, 229). En el adulto mayor el Test nutricional MNA es el de mayor aceptación y uno de los factores de mayor impacto en la determinación de la eficacia y toxicidad del tratamiento oncológico

El MNA (ver anexo 2) consta de 18 preguntas divididas en 4 temas: parámetros antropométricos (peso, longitud, IMC, diámetro del antebrazo, y pérdida de peso), conocimientos sobre el estilo de vida (polifarmacia y el estado mental), evaluación nutricional (número de comidas al día, problemas de alimentación) y la evaluación subjetiva del paciente (preguntas acerca de la auto percepción y una pregunta sobre el estado de salud) (230).

La realización del test MNA dura aproximadamente de 10 a 15 minutos (215). No ha demostrado ser un instrumento fiable para pacientes que no son capaces de un adecuado auto juicio (pacientes confusos, demencia avanzada, afasia o apraxia después del ACV, o pacientes con enfermedades graves o agudas como la neumonía). Una forma adaptada de la MNA, el m-MNA puede ser una solución para este tipo de pacientes, ya que se puede utilizar en los pacientes con disfunción cognitiva u otros ajustes específicos de la enfermedad (230).

1.5.7.2 Estado funcional:

Por función se entiende la capacidad de ejecutar las acciones que componen nuestro quehacer diario de manera autónoma, es decir, de la manera deseada a nivel individual y social. El deterioro funcional es predictor de mala evolución clínica y de mortalidad en pacientes mayores, independientemente de su diagnóstico. El objetivo de las escalas de valoración funcional es determinar la capacidad de una persona para realizar las actividades de la vida diaria de forma independiente (230).

El Test "Get Up and Go" (anexo 3) es también una prueba de evaluación del equilibrio y la marcha, se usa también como test estándar de evaluación de caídas

y como parte de la evaluación geriátrica integral (233,234). Puede predecir caídas, teniendo la gran ventaja de ser una prueba corta y sencilla; por estas características ha sido considerada como la prueba de evaluación inicial de esta condición y útil como una de las herramientas para la decisión de tratamiento en el paciente oncológico con edad avanzada (231).

El índice de Katz (anexo 4) se utiliza para la detección de problemas relacionados con la funcionalidad de los pacientes, con la finalidad de establecer un plan de atención, tratamiento y posterior seguimiento. (232). El índice de Katz mide el rendimiento de 6 funciones: lavado, vestido, uso del retrete, movilización, continencia y alimentación. Se añaden las puntuaciones de los diferentes dominios para obtener la puntuación total. La puntuación 0 indica una completa dependencia y la puntuación de 6 completamente independiente. Los resultados de este test a veces pueden variar ya que los pacientes tienden a sobreestimar sus habilidades (98,233).

La escala de Lawton and Brody (ver anexo 5) permite valorar la capacidad de la persona para realizar las actividades instrumentales necesarias para vivir de manera independiente en la comunidad (hacer la compra, preparar la comida, manejar dinero, usar el teléfono, tomar medicamentos, etc.). Evalúa actividades más elaboradas y que, por tanto, se pierden antes que las actividades básicas de la vida diaria. El Tiempo estimado de elaboración del test es de 5-10 minutos y es una herramienta más para determinar el estado funcional del individuo (231).

La Escala Karnofsky (ver anexo 6), también llamada KPS o IK, es la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias.

Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100. Un puntaje más alto significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. El IK se puede usar para determinar el pronóstico del paciente, medir los cambios en la capacidad funcional o tomar la decisión de incluir a determinados pacientes en ensayos clínicos. Permite también conocer la capacidad del paciente para poder realizar actividades cotidianas y es un elemento predictor independiente de mortalidad, tanto en patologías oncológicas y no oncológicas. Un IK de 50 o inferior indica elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes (235).

La escala ECOG (ver anexo 7) valora las capacidades del paciente en su vida diaria evaluando su autonomía y movilidad. Este dato es muy importante cuando se plantea un tratamiento, ya que de esta escala puede depender el protocolo terapéutico y el pronóstico de la enfermedad. La escala ECOG se puntúa de 0 a 5 (tabla 1.5.7.2.a) (239)

Tabla 1.5.7.2.a Comparación entre la escala IK y el ECOG: (239)

IK: puntuación	ECOG: puntuación
100	0
90	1
80	1
70	2
60	2
50	3
40	3
30	4
20	4
10	4
0	5

Leyenda: IK: índice de Karnofsky, ECOG: Performance status.

Las caídas en los últimos 6 meses (ver anexo 8), especialmente si se repiten, deben considerarse como indicadoras de una situación de fragilidad o tendencia a la discapacidad, y son tanto el resultado como la causa de patologías diversas, e incluso pueden suponer causa directa o a través de sus complicaciones de muerte para el individuo, siendo un buen indicador de fragilidad especialmente en el paciente adulto mayor (230).

En el paciente anciano una pérdida de audición progresiva y prolongada (ver anexo 8) tiene un impacto enorme sobre su desempeño social y su calidad de vida. A medida que el paciente va perdiendo audición, pierde su capacidad de interactuar con los demás, aislándose al no poder comunicarse correctamente; eso acentúa mucho la senilidad del paciente pudiendo provocar incluso depresión. Pudiendo todo ello incluso influir en el tratamiento oncológico específico (230).

La capacidad limitada de realizar esfuerzos, tales como subir un piso (ver anexo 9), como parte de las actividades de la vida diaria, podría ser un buen indicador para determinar fragilidad en pacientes ancianos (230).

1.5.7.3 Comorbilidad

La comorbilidad es una parte de la evaluación muy importante para determinar una correcta EGI. El desarrollo de enfermedades concomitantes clínicas o silentes puede tener importantes repercusiones en la supervivencia, toxicidad al tratamiento y calidad de vida de los pacientes ancianos (230). Estos parámetros pueden determinarse mediante el test de Charlson, entre otras pruebas.

El índice de comorbilidad de Charlson (ver anexo 10) predice la mortalidad a un año para un paciente que puede tener una diversidad de comorbilidades de entre un total de 22. A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta condición. Después se suman las puntuaciones y se da una puntuación total que predice la mortalidad. El test es útil para conocer la agresividad con la que se debe tratar una enfermedad. En este caso, un paciente oncológico podría también tener una enfermedad cardíaca y diabetes tan severas que los costes y riesgos del tratamiento sobrepasan el beneficio a corto plazo de un posible tratamiento oncológico específico. Algunos estudios han adaptado con frecuencia este procedimiento en forma de cuestionario para los pacientes y es de los test más utilizados y aceptados en oncología (230)

El test denominado adult comorbidity evaluation (ACE-27) (ver anexo 11) permite identificar las comorbilidades médicas importantes y la gravedad de dichas enfermedades. La puntuación global de comorbilidad se define de acuerdo con la comorbilidad de más alto rango, excepto en el caso de que dos o más dolencias designadas como grado 2 se produzcan en diferentes órganos o sistemas; en esta situación, la puntuación global de comorbilidad debe ser designada como grado 3. Determinar la gravedad de la enfermedad puede ser importante para decidir sobre tratamientos oncológicos específicos (230).

1.5.7.4 Estado Cognitivo

La función cognitiva de un individuo es el resultado del funcionamiento global de sus diferentes áreas intelectuales, incluyendo el pensamiento, la memoria, la percepción, la orientación, el cálculo, la comprensión y la resolución de

problemas; en otras palabras, su esfera mental. Numerosos procesos patológicos que se encuentran con frecuencia en el adulto mayor, como las infecciones, ingesta de medicamentos o procesos neoplásicos, pueden alterar las funciones cognitivas de forma parcial o global, así como de forma aguda o crónica, dando lugar a diferentes síndromes que se resumen bajo el concepto “deterioro cognitivo” (1,215). Dependiendo de la gravedad, dicho deterioro puede tener importancia para la decisión del mejor tratamiento en este tipo de pacientes (230)

El test Mini-mental (Ver anexo 12) es una escala clásica y de uso extendido. Permite evaluar la función cognoscitiva en aproximadamente 5 a 10 minutos y brinda información suficiente con respecto a la presencia o no de déficit. Explora y puntúa la orientación temporal y espacial, la memoria inmediata y de fijación, la atención y el cálculo, la producción y repetición del lenguaje, la lectura, y la habilidad visual y espacial. Es una prueba validada, alcanzando una sensibilidad de 90,7% y una especificidad de 69%. Su especificidad está limitada por su elevado número de falsos positivos en ancianos con bajo nivel cultural, con trastornos sensoriales y/o afásicos y en los de edad muy avanzada (230,236).

1.5.7.5 Estado Psicológico:

Entre muchas alteraciones psicológicas, la depresión se asocia a una mayor morbimortalidad y actúa negativamente sobre la situación funcional, nutricional y social del paciente anciano, así como en los resultados de intervenciones rehabilitadoras (237). Por ello es necesario realizar una valoración de posibles trastornos afectivos con el fin de detectar situaciones patológicas potencialmente tratables. El objetivo de la valoración afectiva es identificar y cuantificar posibles trastornos en esta área que puedan afectar la capacidad de autosuficiencia del

anciano, permitiendo establecer un adecuado plan terapéutico (237).

La versión original de la evaluación del estado de depresión geriátrica de Yesavage (Ver anexo 13) consta de 30 preguntas. Una puntuación de 0 a 9 se considera normal, 10-19 indica la presencia de una depresión moderada, 20-30 indica depresión severa. El test puede ser realizado entre 5 y 7 minutos y se encuentra validado para determinar el grado de depresión en población anciana. Existe una versión abreviada de 15 preguntas que resulta más cómoda en pacientes con dificultad para realizar test prolongados (237,238).

1.5.7.6 Estado Social:

La valoración social permite identificar las situaciones familiares, socioeconómicas y ambientales que condicionan el estado de salud y bienestar de la persona mayor, con la finalidad de establecer un plan de soporte social adecuado a cada situación. Dicho soporte social puede ser trascendente en el momento de iniciar un plan terapéutico (230).

El test de apoyo social o denominado MOS (Ver anexo 14) permite investigar 4 dimensiones de apoyo (230): el apoyo emocional, apoyo instrumental, la interacción social de ocio y distracción y el apoyo afectivo (referido a expresiones de amor y de afecto). El índice de apoyo social se obtiene sumando los 19 ítems, siendo un soporte escaso cuando es inferior a 57 puntos. Se cataloga como ausencia de soporte social cuando la puntuación es inferior a 9 puntos (230).



2 JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

La población mayor generalmente está poco representada en los estudios clínicos que justifican las indicaciones de los tratamientos oncológicos, por lo que la extrapolación de los resultados de eficacia y tolerancia de estos estudios a esta población es objeto de controversia (243-247). Aproximadamente el 60% de todos los cánceres y el 70% de las muertes provocadas por cáncer acontecen en personas de 65 o más años de edad (240-242). Actualmente se desconoce el impacto de recomendar tratamientos oncológicos (riesgos y beneficios), ya sea con intención curativa o paliativa, en esta población concreta (243-247).

La recomendación de un tratamiento oncológico depende de muchos factores que incluyen esferas del estado biológico y funcional del paciente, estado social, emocional, comorbilidad, cognitivo y socio económico; sin embargo, son escasos los estudios que han considerado otros factores de los ya conocidos como el ECOG e IK. Además, existen escasos estudios que se enfocan en la edad biológica integral y su relación con la recomendación del tratamiento del paciente mayor. Las guías clínicas actuales, en muchos casos, sugieren un tratamiento que depende del juicio del médico sin ofrecer test o pruebas que permitan determinarlo de manera objetiva y reproducible. Una evaluación integral que concluyese en una recomendación de un tratamiento estándar, modificado o ausente, podría tener repercusiones en los resultados del tratamiento en términos de eficacia, calidad de vida, costes sanitarios, menores ingresos hospitalarios, con el consecuente potencial beneficio para a este grupo de pacientes y a la sociedad.

Con la finalidad de tener una recomendación de tratamiento lo más fundamentada posible, más allá de las características establecidas por la enfermedad, sería conveniente una EGI lo suficientemente robusta que incluyera todos los aspectos fisiológicos, psicológicos y sociales, determinándolos antes del inicio de un tratamiento específico.

La evaluación geriátrica es una herramienta utilizada por los geriatras para determinar el estado funcional, la comorbilidad, la esfera cognitiva, el soporte social, el estado nutricional, y el uso de medicación en la población mayor.

Diferentes escalas de evaluación geriátrica han sido desarrolladas con este fin, generalmente en el ámbito de la geriatría o de la medicina interna, sin que actualmente podamos concluir cuales de ellas son las más relevantes, si podemos prescindir de algunas de ellas en una evaluación correcta, e incluso si éstas pueden ser una herramienta útil en la toma de decisiones en el ámbito de la oncología médica (248-252). Los resultados de la evaluación geriátrica podrían ayudar a los oncólogos a predecir la seguridad del tratamiento, así como a la seleccionar un tratamiento apropiado para los pacientes en base a criterios añadidos a la edad biológica (253).

Conocer la práctica habitual en el planteamiento de la estrategia terapéutica oncológica de los pacientes ancianos permitiría detectar las deficiencias en la misma y también establecer un punto de partida con el objeto de su implementación acorde a las guías de las sociedades científicas y su homogeneización en la práctica clínica. (257).

La evaluación geriátrica de los pacientes con cáncer es, aún hoy en día, una disciplina poco establecida en la práctica asistencial. Pese a que las diferentes sociedades científicas recomiendan su realización, son escasas las evidencias relativas a la trascendencia de esta evaluación. Por otra parte, están por definir los componentes de esta evaluación y la traducción de sus resultados en cambios de la práctica clínica (254-255). Explorar el uso de recursos necesarios para la correcta evaluación geriátrica resulta imperativo en aras de estudiar la factibilidad de la misma (258-262).

Actualmente existe muy poca información respecto a la factibilidad de la EGI. La implicación de personal especializado que permitiera acortar los tiempos de la entrevista es una estrategia que podría facilitar la aplicación de la EGI en la práctica clínica habitual, con la finalidad tener un test más dinámico y con mayor celeridad ahorrando costes.

Por otra parte, explorar en nuestro medio el carácter predictivo de la evaluación geriátrica y reconocer la aportación de los diferentes componentes de la evaluación geriátrica al resultado de la misma permitirían avanzar hacia una mejor aproximación al enfoque terapéutico de estos pacientes (260).

Otro factor a tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes mayores es el balance coste/beneficio que puede suponer administrarlos. Las medias de los costes netos del tratamiento a 5 años varían ampliamente, desde menos de 20,000 euros para los pacientes con cáncer de mama a más de 80,000 euros para los pacientes con tumores del SNC, esófago, gástrico, linfoma o cáncer de ovario (231). Para los pacientes mayores con cáncer diagnosticados en el año 2004 en

Estados Unidos, se estimaron los costes netos de 5 años, que incluyeron cuidados paliativos, en aproximadamente 21.1 mil millones de euros (263). Los costes de cuidados fueron más altos para tumores de pulmón, colorrectales y los cánceres de próstata, y pueden variar ampliamente según la prevalencia de los tumores malignos en una localidad, el estadio al diagnóstico, la supervivencia, y los costes del tratamiento específico para cada paciente (263). El factor económico asociado a la mortalidad por otras causas o el escaso impacto de los tratamientos en la supervivencia hace más relevante el hecho de seleccionar adecuadamente a los pacientes para ser tratados.

La realización de una evaluación geriátrica a los pacientes de edad igual o superior a 70 años afectos de cáncer de pulmón estadio IV y cáncer de colon estadio III o cáncer colorrectal estadio IV que acudan a consultas externas de Oncología Médica, y la comparación con un grupo del mismo tamaño de controles históricos, resultaría de especial interés para evaluar la utilidad y la necesidad de la realización de la evaluación geriátrica

Este proyecto de investigación se planteó como un estudio exploratorio que pretende describir la recomendación de tratamiento en base a la evaluación geriátrica integral, sus resultados, la factibilidad y su posterior comparación con una cohorte histórica de pacientes que reflejen la práctica asistencial previa, analizando las diferencias entre ambos enfoques.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

Describir las recomendaciones del tratamiento oncológico según evaluación geriátrica integral en pacientes con adenocarcinoma de colon estadio III, IV y carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV

3.2 . Objetivos secundarios:

3.2.1. Describir los resultados de los diferentes componentes de la EGI en pacientes con adenocarcinoma de colon estadio III, IV y carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV

3.2.2. Describir los resultados de predicción de toxicidad y mortalidad precoz del tratamiento oncológico según la EGI en pacientes con adenocarcinoma de colon estadio III, IV y carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV

3.2.3. Describir la factibilidad de los componentes de la EGI en la práctica clínica habitual.

3.2.4 Comparar con carácter exploratorio, la recomendación y resultados a corto plazo del tratamiento en pacientes con adenocarcinoma de colon estadio III, IV y carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV del grupo evaluado mediante la EGI frente un grupo de registro histórico.



4. MATERIAL Y METODOS

4.1- DISEÑO:

Estudio observacional de cohorte prospectivo.

4.2.- SUJETOS DE ESTUDIO:

4.2.1 Criterios de inclusión:

- * Pacientes con edad igual o superior a 70 años.
- * Pacientes ambulatorios.
- * Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon estadio III o cáncer colorrectal estadio IV o pacientes con cáncer de pulmón no microcítico estadio IV.
- * No haber recibido quimioterapia previamente
- * Firma de consentimiento informado previa a la evaluación geriátrica (anexo 1).

4.2.2 Criterios de Exclusión

- * Pacientes menores de 70 años
- * Pacientes con otra enfermedad neoplásica diferente a la considerada en los criterios de inclusión
- * Rechazo de firma de consentimiento informado

4.2.3 Tamaño muestral

Dado que se trata de un estudio exploratorio se ha considerado la inclusión de 32 pacientes: 10 pacientes afectos de cáncer colorrectal estadio III, de 10 pacientes afectos de cáncer colorrectal estadio IV y 12 pacientes afectos de cáncer de pulmón no microcítico estadio IV. Los pacientes a incluir serán primeras visitas en el Servicio de Oncología Médica, en orden consecutivo desde la fecha de inicio

del estudio.

Adicionalmente, se ha obtenido información de historias clínicas de 30 pacientes (10 pacientes con CCR III, 10 con diagnóstico de CCR IV y 10 pacientes con CNMP IV) como grupo control, cumpliendo los mismos criterios de inclusión y exclusión que el grupo exploratorio.

4.2.4 Ámbito de realización del estudio

Elche es un municipio español situado en la provincia de Alicante, en la Comunidad Valenciana, y capital de la comarca del Bajo Vinalopó. La población total en el municipio alcanza los 227.312 habitantes (264), mientras que la población del casco urbano es de 187.350 (264); así, es la tercera ciudad más poblada de la Comunidad Valenciana, la segunda de la provincia de Alicante, la vigésima en población a nivel nacional y la cuarta mayor ciudad excluyendo capitales de provincia. El área metropolitana de Alicante-Elche, que agrupa a Elche con la conurbación de Alicante-San Vicente del Raspeig-San Juan de Alicante y con las localidades cercanas de Santa Pola y Crevillente, es la octava más poblada de España, con unos 765.000 habitantes aproximadamente (264).

Elche no ha dejado de crecer en los últimos años pasando de 188.062 en 1991 a 198.190 en 2001 y 230.354 en 2011. En los últimos años el crecimiento demográfico se ha reforzado por la llegada de inmigrantes iberoamericanos y magrebíes (264).

Según el Censo del 2014, se observó que el porcentaje entre hombres y mujeres son similares, siendo 23,16% las personas con edades comprendidas entre 40-60 años, 23,16% las personas mayores de 60 años y 9,11% mayores de 70 años

(265).

La ciudad de Elche tiene 2 hospitales. El Hospital del Vinalopó cuya cobertura sanitaria abarca aproximadamente 130.000 personas, y el Hospital General Universitario de Elche (HGUE) con una cobertura sanitaria aproximada de 160.000 personas del área de Elche.

El servicio de Oncología Médica del HGUE también, brinda servicio al área de Orihuela- Vega Baja con una población aproximada de 91,260 personas. (269).

El HGUE fue inaugurado el 6 de mayo de 1978 (266). Con una plantilla total de 1249 personas y 508 camas en 2007, da cobertura asistencial al Área Sanitaria 20, y abarca también el municipio de Santa Pola (267). El hospital, catalogado como de tercer nivel, cuenta en su haber con una amplia gama de especialidades y servicios médicos y quirúrgicos (268).

4.2.4 Variables

Para cada paciente, tanto en el grupo evaluado mediante la EGI y algunas variables en los registros históricos (tabla 4.2.4.a).

Tabla 4.2.4.a: Variables del estudio

EVALUACIÓN	VARIABLE	TIPO	VALORES	MEDIDA	RESULTADO
Demográficas	Sexo	Cualit.	Varón, Mujer	-	Varón, Mujer
	Edad		Numérico	Años	Numérico
Análisis Sanguíneo	Hemoglobina	Cuant.	Numérico	g/dL	Numérico
	Leucocitos	Cuant.	Numérico	103/uL	Numérico
	Plaquetas	Cuant.	Numérico	103/uL	Numérico
	LDH	Cuant.	Numérico	U/L	Numérico
	Albúmina	Cuant.	Numérico	U/L	Numérico

	CEA	Cuant.	Numérico	g/dL	Numérico
	CICr	Cuant.	Numérico	mg/dL	Numérico
Pérdida peso	IMC	Cuant.	Numérico	Kg/m2	Numérico
	Peso	Cuant.	Numérico	Kg	Numérico
Comorbilidades	Tumor primario	Cuant.	Numérico		Numérico
Tumor primario	Estadio	Cualit.	Órgano afecto	-	Numérico
	Localización metástasis	Cualit.	Órgano afecto	-	Numérico
Tratamiento	Intención del tratamiento	Cualit.	R, A, neo, P, I, C	-	R, A, neo, P, I, C
	Dosis	Cuant.	Numérico	-	Numérico
	Número de fármacos	Cuant.	Numérico	-	Numérico
	Recuento de medicación	Cuant.	Numérico	-	Numérico
Paciente	ECOG	Cuant.	Numérico	-	0,1,2,3,4
	I. Karnofsky	Cuant.	Numérico	-	1 al 100
E. funcional*	GUG	Cuant.	Menor a 10, 11-9, 20-30 y 30	Segundos	Riesgo de caída
	KATZ	Cuant.	1 a 6	Funciones	ABVD
	Lawton and brody	Cuant.	1 a 8	Funciones	AIVD
	Caidas	Cualit.	Si, no	Categórica	Caídas
	Audición	Cuant.	Si, no	Categórica	Audición
	Caidas	Cualit.	Si, no, con ayudas	Ordinal	Si, no, con ayudas
	Capacidad subir piso	Cualit.	Sí, no	Categórica	Sí, no
E. Social*	MOS	Cualit.	< de 57 y < de 9	Ordinal	Falta de apoyo social, ausente apoyo social
E. Nutricional*	MNA	Cuant.	20-30, 17 a 23,5 y menor 17	-	Normal, riesgo, malnutrición
Comorbilidad*	Charlson	Cuant.	0-1, 2, mayor 2	-	No Comorbilidad, baja, Alta
	ACE-27	Cuant.	0,1,2,3,9	Kg/m2	No Comorbilidad, baja, Alta
	Dosis de QT	Cuant.	Numérico	g/dL	Numérico
	Tipo de QT	Cuant.	Numérico	103/uL	Numérico

	Demencia	Cualit.	Sí, no	-	Sí, no
	Depresión	Cuant.	Numérico	Años	Numérico
	Yesavage	Cualit.	Mayor a 5	-	Depresión
	Fracturas	Cuant.	Numérico	103/uL	Numérico
	Negligencias	Cuant.	Numérico	U/L	Numérico
	S. geriátricos	Cuant.	Numérico	-	Demencia, delirio, depresión, caídas, fracturas, abuso y negligencia
Toxicidad	Efectos adversos	Cuant.	Numérico	-	Numérico: grado del 1 al 4
	Hospitalización	Cuant.	Numérico		Numérico

Leyenda: LDH: Lactato deshidrogenasa, CEA: Antígeno acrínoembrionario, CíCr: aclaramiento de creatinina, IMC: índice d masa corporal, ECOG: perfomance status, Cuant: Cualitativa, Cualit: Cualitativa, R: Radical, A: Adyuvante, Neo: neoadyuvante, P: paliativo, I: inducción, C: concurrente, : GUG: et up and Go, MNA: mini nutritional assessment, ACE-27: Adult comorbidity evaluation-27, MOS: cuestionario de apoyo social, ABVD: dependencia para las actividades básicas de la vida diaria, AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria. Cuant. Cuantitativo, Cualit. Cualitativo

NOTA(*) Las evaluaciones nutricionales, funcionales, y comorbilidad no se aplicaron al grupo histórico

4.2.5 Modalidades de evaluación de los diferentes test a emplear

4.2.5.1 Recomendación del tratamiento (Anexo 19)

Del resultado de variables: la escala de katz, Lawton and brody, Charlson, ACE-27, y síndromes geriátricos, y posteriormente combinando el resultado con el riesgo de mortalidad precoz y toxicidad, surge la recomendación de administrar tratamiento estándar, administrar tratamiento modificado (dosis o esquema), o no administrar tratamiento, pese a estar recomendado (tabla 1.5.4).

En cuanto al grupo histórico, se preguntó a los oncólogos de manera retrospectiva: ¿en qué categoría enmarcaría la recomendación de tratamiento para este paciente en concreto? (181,187). Las respuestas se clasificaron en un tratamiento estándar, tratamiento modificado (dosis o esquema), y no subsidiario

de tratamiento pese a estar recomendado o no recomendado tratamiento (anexo 15 y 16).

Se definió en nuestro estudio, la quimioterapia basada en antimetabolitos asociado a oxaliplatino (CAPOX, FOLFOX) como tratamiento estándar en el CCR III. En cuanto al CCR IV, se definió como estándar la quimioterapia según el esquema FOLFOX, FOLFIRI asociado o no a tratamiento anti EGFR o Anti VEGF, y en CNMP IV se definió como estándar al tratamiento con quimioterapia en combinación basado en platinos. En ambos casos, capecitabina o 5-FU en monoterapia fue definido como parte del tratamiento modificado

4.2.5.2 Mortalidad precoz (anexo18)

La predicción de mortalidad se realizó en base a la evaluación de Souberyan y cols (220). Para ello determinamos la escala nutricional y el riesgo de caídas. Se tuvo en cuenta un riesgo de mortalidad precoz según el puntaje de las pruebas: un puntaje menor a 17 puntos en escala MNA o un puntaje del test GUG mayor de 20 segundos se clasificaba como un riesgo de mortalidad precoz alto. Un puntaje mayor a 17 puntos del test MNA y GUG menor a 20, indicaba que los pacientes no tenían riesgo de mortalidad precoz

4.2.5.3 Predicción de toxicidad al tratamiento (anexo 17)

Las variables necesarias para realizar una predicción de riesgo de toxicidad debida a la quimioterapia según Hurria y cols (208) fueron: edad, tumor primario, dosis de tratamiento, tratamiento combinado o en monoterapia, hemoglobina, aclaramiento de creatinina, empeoramiento o pérdida auditiva, caídas en 6 meses, capacidad de tomar medicación sin ayuda, capacidad de subir un piso, y disminución de la actividad social debido a limitaciones físicas o emocionales. De

la puntuación obtenida en cada variable surge una predicción de riesgo de toxicidad para cada paciente: siendo una puntuación de 0 a 5 indicativo de bajo riesgo, de 6 a 9 indicativo de riesgo moderado y 10 a 19 indicativo de alto riesgo

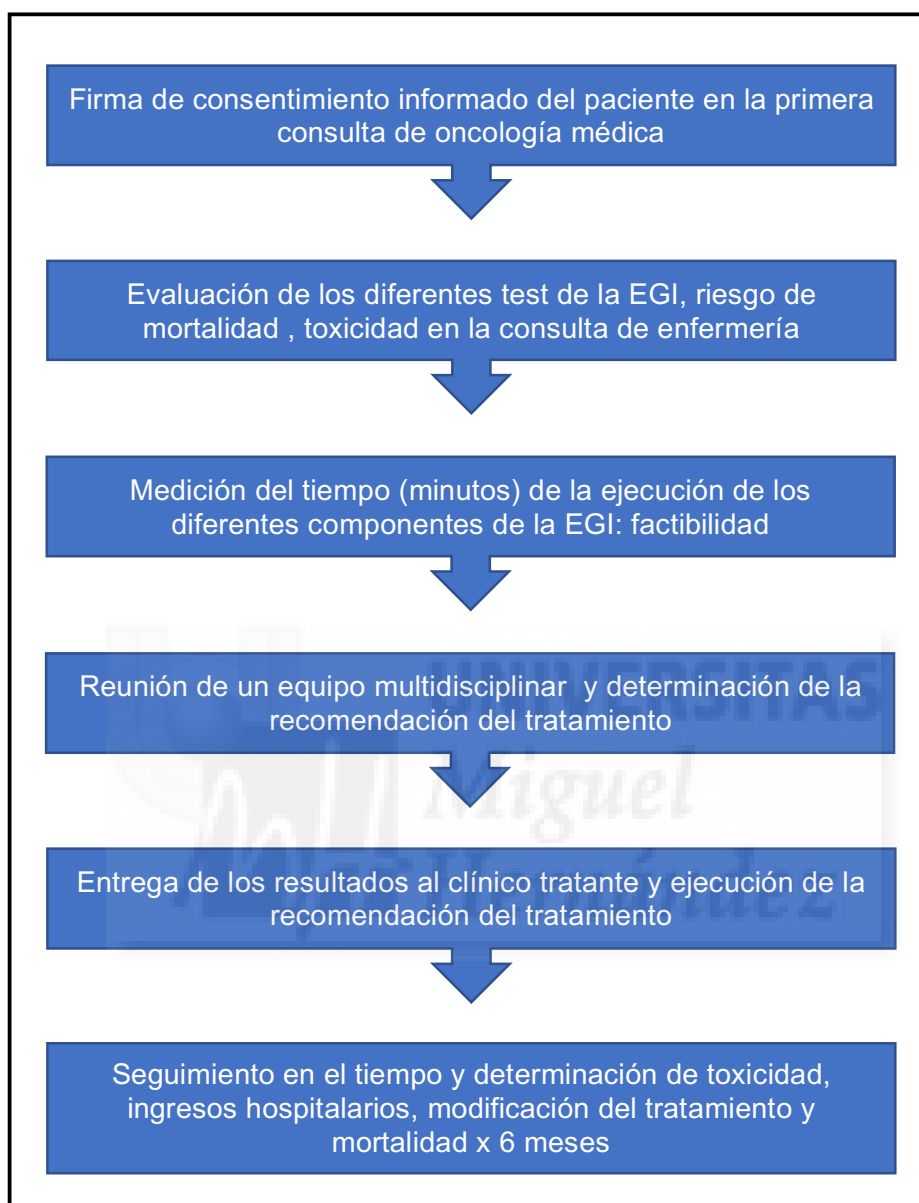
4.2.5.4 Variables de Seguimiento:

Constancia en la historia clínica de la realización de evaluación geriátrica, sólo el grupo histórico y control de toxicidad, mortalidad, número de ingresos y cumplimiento terapéutico tanto para los pacientes evaluados mediante la EGI como para el grupo histórico.

4.2.6 Integración global de los diferentes test de la EGI en la recomendación final del tratamiento

Tras explicar a los pacientes el propósito del estudio, aceptar y firmar el consentimiento informado durante la primera visita al servicio de oncología médica, fueron derivados a la consulta de enfermería en donde se realizaron los diferentes test y preguntas de la EGI, además del riesgo de toxicidad y mortalidad, por un equipo de enfermería entrenado para dicha finalidad. En la consulta se midieron los tiempos de cada test con el fin de determinar la factibilidad de la EGI. Tras tener los resultados de los test de la EGI, se procedió a realizar una reunión multidisciplinaria entre oncología médica y enfermería con la finalidad de proponer una recomendación final del tratamiento al paciente. Dicho resultado fue otorgado al clínico, quien ejecutó la recomendación del tratamiento durante la segunda visita en la consulta de oncología médica. El paciente posteriormente fue seguido en el tiempo, recogiendo información respecto a toxicidad, modificaciones del tratamiento, ingresos hospitalarios y mortalidad. (figura 4.2.6.a)

Figura 4.2.6.a: Integración global de los diferentes test de la EGI en la recomendación del tratamiento



Se procedió a recomendar un tratamiento estándar, modificado o sintomático, en base los resultados de la EGI (anexo 19) y teniendo en cuenta los riesgos de toxicidad (anexo 17) y mortalidad (anexo 18) de cada paciente. Así un paciente con riesgo de mortalidad precoz elevado o riesgo de toxicidad alto se le recomendó un tratamiento sintomático y un paciente con riesgo de toxicidad medio se le recomendó un tratamiento modificado (figura 4.2.6.a- 4.2.6.c)

Figura 4.2.6.a: Recomendación del tratamiento estándar (Khöne) e integración con la predicción de toxicidad y mortalidad precoz



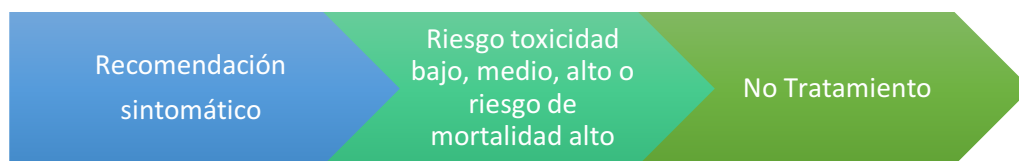
Leyenda: () En caso de riesgo de toxicidad alto a poliquimioterapia, se realizó riesgo de toxicidad a monoterapia y si persistía alto se decidió tratamiento sintomático.*

Figura 4.2.6.b: Recomendación del tratamiento modificado (Khöne) e integración con la predicción de toxicidad y mortalidad precoz



Leyenda: () En caso de riesgo de toxicidad alto a poliquimioterapia, se realizó riesgo de toxicidad a monoterapia y si persistía alto se decidió tratamiento sintomático.*

Figura 4.2.6.c: Recomendación del tratamiento sintomático (Khöne) e integración con la predicción de toxicidad y mortalidad precoz



5. ANALISIS ESTADISTICO

Se recogerá la información obtenida en una base de datos, mediante el programa SPSS versión 17.0; tanto para los 32 pacientes del grupo exploratorio como para las 30 historias clínicas del grupo de control histórico. Los análisis a utilizar fueron frecuencias, mediante porcentajes y proporciones. Para analizar la correlación entre los diferentes test del grupo evaluado mediante la EGI se utilizaron los test estadísticos de Spearman y Tau-b Kendall.

Para analizar las diferencias entre el grupo evaluado mediante la EGI y el grupo de registro exploratorio se utilizaron los test de Chi- cuadrado, el test de Cramer y el test de Montecarlo para comparar diferencias entre los dos grupos según el tumor primario

Para determinar diferencias entre el número de ingresos del grupo evaluado mediante la EGI frente al grupo de registro exploratorio, se utilizó el test de Mann-Whitney

Por último, se analizaron todas las variables obtenidas y su relación con la recomendación del tratamiento en el grupo evaluado mediante la EGI mediante regresión logística.



6. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto fue aprobado por el comité de Ética del Hospital general Universitario de Elche el 20 de diciembre del 2012 y los pacientes (grupo EGI y grupo control histórico) aprobaron la inclusión en el estudio, previo a cualquier procedimiento del mismo, mediante firma de consentimiento informado (**Anexo 1**).





7. RESULTADOS

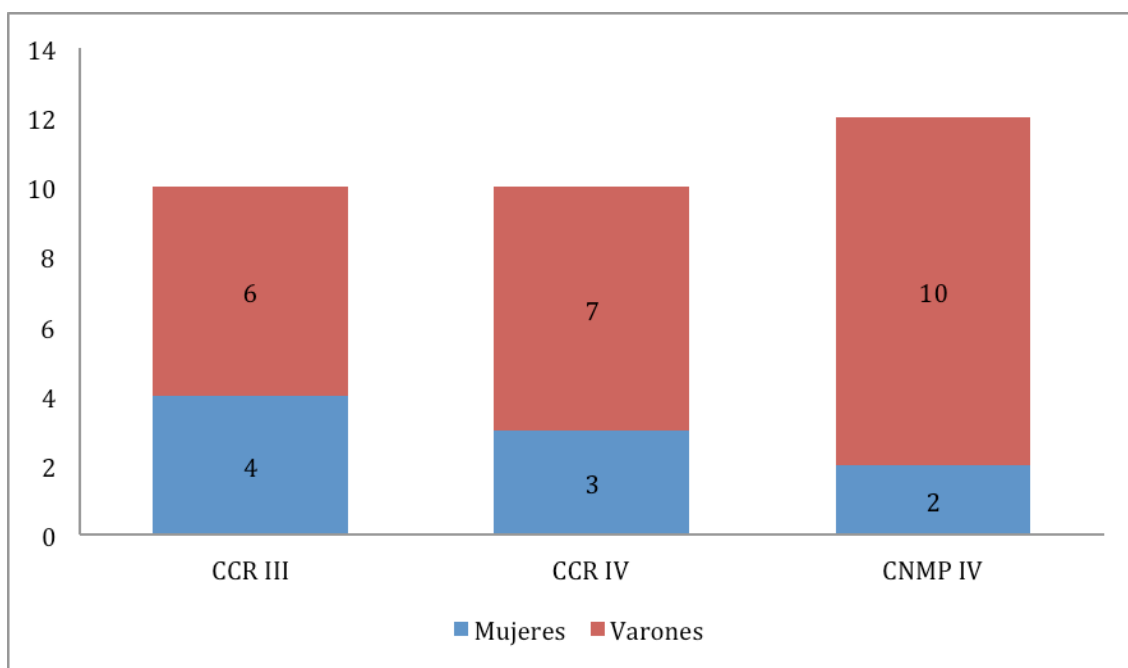
Tras realizar una breve descripción de los datos epidemiológicos de los pacientes incluidos en el estudio, procederemos a describir los resultados en base a los objetivos de nuestro estudio

7.1 Datos epidemiológicos: grupo EGI

Se incluyeron en el estudio un total de 32 pacientes con diagnóstico de CCR estadio III, CCR estadio IV y CNMP estadio IV.

De los pacientes evaluados, 23 (71,9%) fueron varones y 9 (28,1%) mujeres (figura 7.1.a), siendo diagnosticados de CCR estadio III 10 (31,3%) pacientes, CCR estadio IV 10 (31,3%) pacientes y CNMP estadio IV 12 (37,5%) pacientes. La media de edad en conjunto fue de 79.3 años (rango de 71 a 85) y por patología: CCR III de 79 años (71- 85 años), CCR IV de 79,4 años (72- 84 años) y CNMP IV de 79,6 años (72- 84 años).

Figura 7.1.a: Distribución de pacientes según patología y sexo.



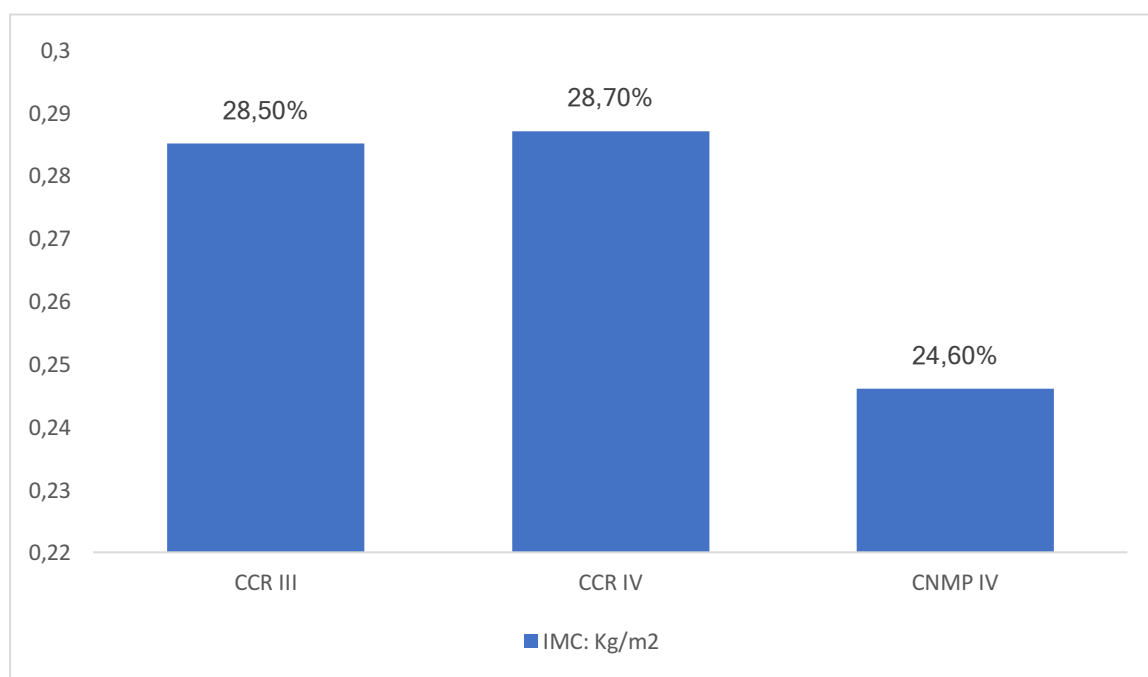
Respecto a la pérdida de peso observada al diagnóstico, 5 (50%) pacientes con diagnóstico de CCR estadio III, 7 (70%) pacientes con CCR IV y 5 (41%) con diagnóstico de CNMP estadio IV presentaron una pérdida ponderal mayor al 5% durante los 3 meses previos al diagnóstico, mientras que 3 (30%), 4 (40%) y 4 (36%) pacientes con CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente no perdieron peso (Tabla 7.1.b).

Tabla 7.1.b: Pérdida ponderal en los pacientes evaluados mediante la EGI

Pérdida de peso	CCR III (%) n: 10	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
≥ 10% en 6 meses	1 (10)	0 (0)	3 (25)
≥ 5% en 3 meses	5 (50)	7 (70)	5 (41)
No pérdida de peso	4 (40)	3 (30)	4 (36)

Al determinar el índice de masa corporal de los pacientes evaluados mediante la EGI, se observó que el promedio de IMC de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV fue de 24,6 Kg/m². Los pacientes con CCR estadio III tuvieron un promedio de IMC de 28,58 Kg/m² y los pacientes con CCR IV tuvieron una media de 28,7 Kg/m² (figura 7.1.c).

Figura 7.1.c Índice de masa corporal según tumor primario y estadio.



Leyenda: CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV: cáncer no microcítico de pulmón estadio IV, IMC: índice de masa corporal

En relación a la localización de las metástasis al diagnóstico, 5 (50%) de los pacientes con CCR estadio IV presentaron metástasis hepáticas y 2 (18%) pacientes con CNMP estadio IV presentaron metástasis a nivel pleural (tabla 7.1.d)

Tabla 7.1.d: Localización de las metástasis

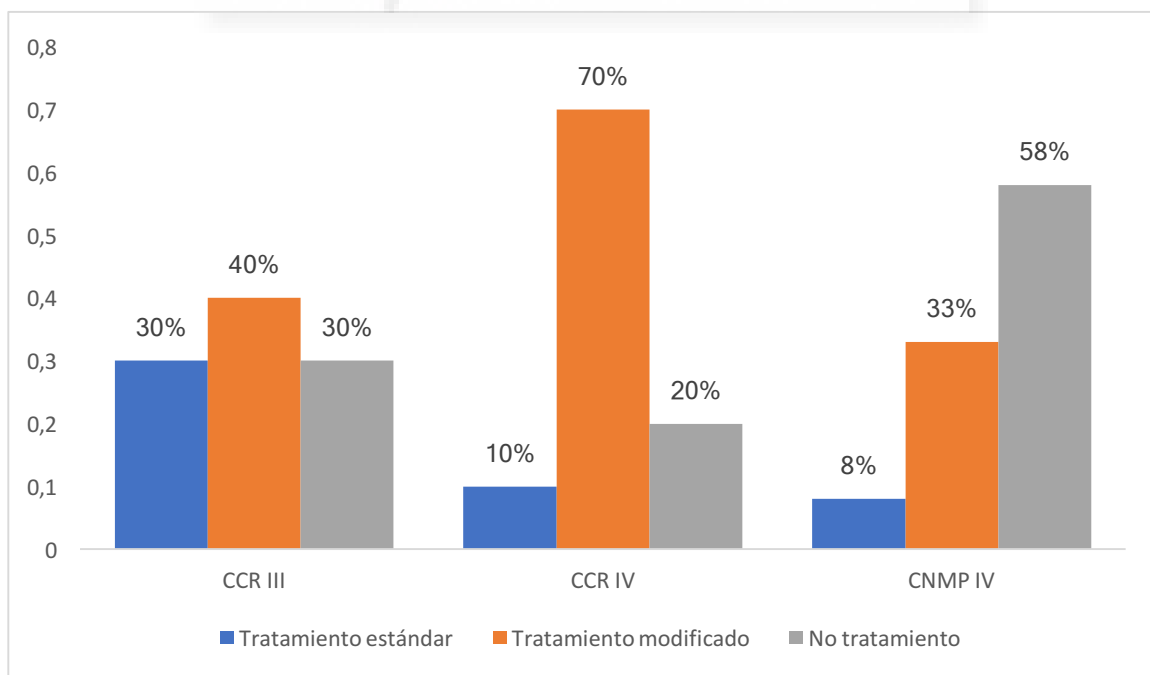
Localización de las metástasis	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
Hepática	5 (50)	0 (0)
Ganglionar	1 (10)	0 (0)
Pleural	0 (0)	2 (16)
Pulmonar	0 (0)	1 (8)
Varios	4 (40)	7 (75)

7.2 Recomendación del tratamiento: grupo EGI

La recomendación del tratamiento del estudio se basó en el estudio de Khöne y cols (203), combinando diferentes escalas (Katz, Lawton and Brody, Charlson, ACE-27, y síndromes geriátricos), y posteriormente fue asociado con la predicción de mortalidad y toxicidad para obtener grupos de recomendación de tratamiento.

Según los resultados de dicha escala, a 7 (70%) de los pacientes con diagnóstico de CCR estadio III, 9 (90%) con diagnóstico de CCR IV y 11 (91,6%) pacientes con CNMP estadio IV, se les recomendó un tratamiento diferente al estándar (no tratamiento o tratamiento modificado). También según dicha evaluación a 12 (37,5%) pacientes de la muestra evaluada se le recomendó no recibir tratamiento: 3 (30%) pacientes con CCR estadio III, 2 (20%) con CCR estadio IV y 7 (58%) pacientes con diagnóstico CNMP estadio IV (figura 7.2.a).

Figura 7.2.a: Recomendación del tratamiento: grupo EGI



7.3. Descripción de los diferentes componentes de la EGI

7.3.1 Estado Nutricional

7.3.1.1 Mini nutritional assessment (MNA)

Respecto al riesgo de malnutrición al diagnóstico, evaluado mediante el test MNA, 5 (50%) pacientes con diagnóstico de cáncer de colon estadio IV, 3 (30%) con diagnóstico de CCR III y 7 (58%) pacientes con CNMP IV, presentaron un puntaje entre 17 y 23,5 puntos, reflejando riesgo de malnutrición. Además 1 (8.4%) paciente con diagnóstico de CNMP IV presentó una puntuación menor a 17, implicando malnutrición (tabla 7.3.1.1.a).

Tabla 7.3.1.1.a: Evaluación nutricional según el test MNA

RIESGO NUTRICIONAL	CCR III	CCR IV	CNMP IV
MNA < 17 (normal)	7 (70%)	5 (50%)	4 (36%)
MNA 17-23.5 (riesgo)	3 (30%)	5 (50%)	7 (58,3%)
MNA > 23.5 (Malnutrición)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)

7.3.2 Estado Funcional

7.3.2.1 Test Get up and go (GUG)

En cuanto al test GUG, que evalúa el estado funcional, se evidenció que 1 (10%) paciente con CCR estadio III, y 3 (25%) con CPNMP estadio IV presentaron una puntuación mayor a 20, asociada a riesgo importante de caídas y por lo tanto de fragilidad al diagnóstico (tabla 7.3.2.1.a).

Tabla: 7.3.2.1.a Test GUG en pacientes evaluados con EGI

EVALUACIÓN GUG	CCR III	CCR IV	CNMP IV
GUG: 1-10	6 (60%)	1 (10%)	0 (0%)
GUG 11-19	3 (30%)	9 (90%)	9 (75%)
GUG 20-30	1 (10%)	0 (0%)	2 (16,7%)
GUG > 30	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)

7.3.2.2 Test de Katz (ABVD)

Aplicando la escala de Katz a los pacientes evaluados mediante la EGI, se observó que 10 (100%), 6 (60%) y 7 (58,3%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente estuvieron dentro del grupo A (Independiente para todas las funciones) y 0 (0%), 1 (10%) y 0 (0%) pacientes con CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente estuvieron dentro del grupo F (dependiente en las 6 funciones evaluadas). (tabla 7.3.2.2.a)

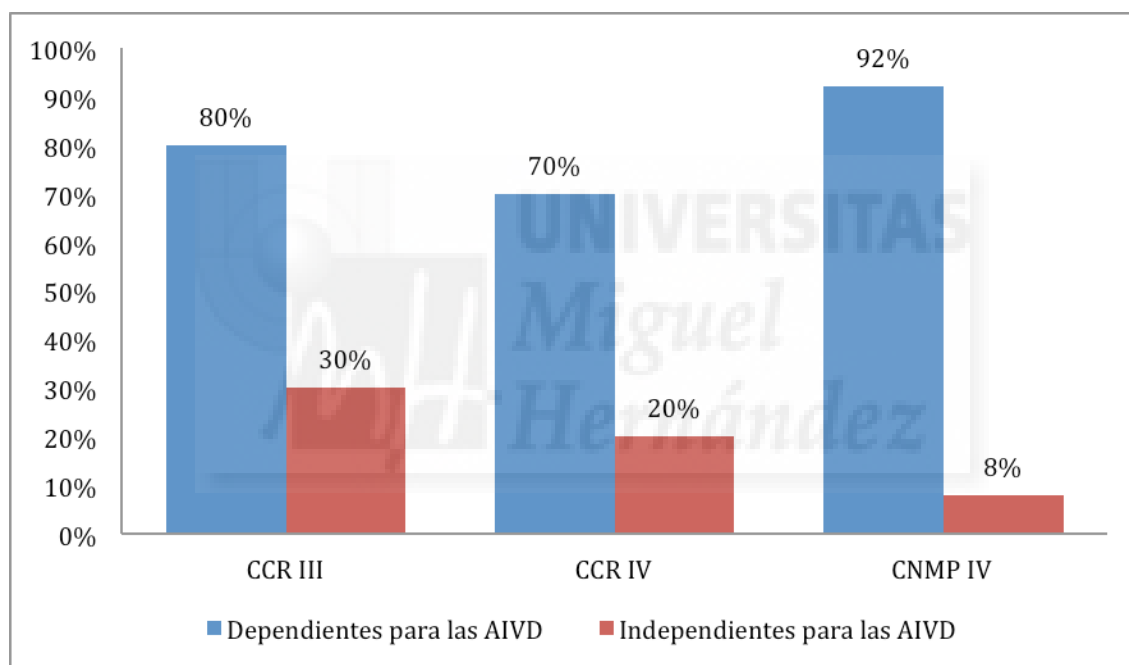
Tabla 7.3.2.2.a: Escala de Katz en los pacientes evaluados mediante la EGI

EVALUACIÓN GUG	CCR III	CCR IV	CNMP IV
GRUPO A	10 (100%)	6 (60%)	7 (58%)
GRUPO B	0 (0%)	3 (30%)	1 (8,3%)
GRUPO C	0 (0%)	0 (0%)	3 (25%)
GRUPO D	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)
GRUPO E	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)
GRUPO F	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)

7.3.2.3 Test de Lawton and Brody (AIVD)

Aplicando la escala de Lawton and Brody al paciente evaluados mediante la EGI, se observó que 3 (30%), 2 (20%) y 1 (8%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente fueron catalogados como totalmente independientes para las AIVD y 8 (80%), 7 (70%) y 11 (92%) con CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente fueron catalogados como dependientes en una o más AIVD. (figura 7.3.2.3.a)

Figura 7.3.2.3.a: Distribución según la dependencia para las AIVD

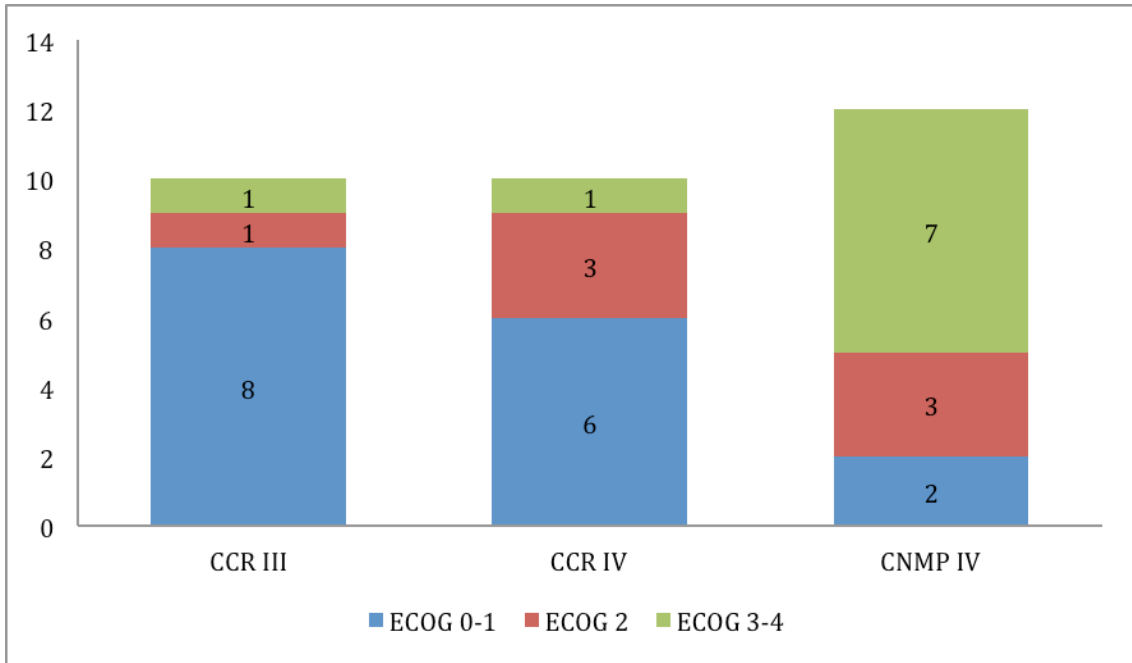


Leyenda: CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV; cáncer no microcítico de pulmón estadio IV, AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria

7.3.2.4 Índice de Karnofsky (IK) y Performance Status (ECOG)

En referencia al ECOG de los 32 pacientes, 2 (20%) pacientes con CCR III, 4 (40%) con CCR IV y 8 (83.3%) con CPNM IV presentaron un ECOG mayor o igual a 2 (Figura 6.2.2.4). Además, 7 (58.3%) pacientes con diagnóstico de CNMP estadio IV, 1 (5%) paciente con diagnóstico de CCR III y 1(5%) con diagnóstico de CCR IV, presentaron un ECOG igual o superior a 3 (figura 7.3.2.4.a).

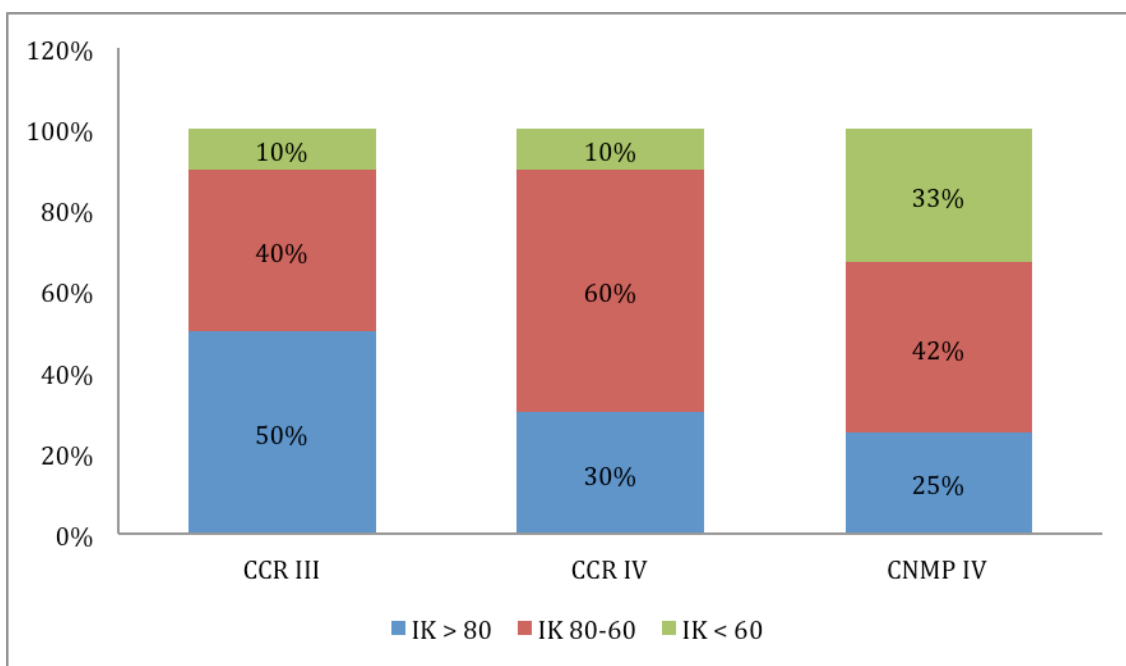
Figura 7.3.2.4.a: Distribución de pacientes según ECOG



Leyenda: CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV; cáncer no microcítico de pulmón estadio IV, ECOG: Performance status

Respecto al IK se observó una puntuación menor de 80 en 5 (50%), 7 (70%) y 9 (75%) pacientes con diagnóstico de CCR estadio III, CCR IV y CNMP IV respectivamente. 1(10%), 1(10%) y 4 (33%) pacientes con diagnóstico de CCR III, CCR IV y CNMP estadio IV respectivamente, tuvieron un IK menor de 60 al diagnóstico (figura 7.3.2.4.b).

Figura 7.3.2.4.b: Distribución de pacientes según Índice de Karnofsky



Leyenda: CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV; cáncer no microcítico de pulmón estadio IV, IK: Índice de Karnofsky

7.3.2.5 Test de Caídas

Preguntando al paciente evaluados mediante la EGI, las caídas en los últimos 6 meses, se observó que 1 (10%), 0 (0%) y 0 (0%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente, respondieron que sí lo habían presentado.

7.3.2.6 Test de pérdida de audición

Preguntando a los pacientes evaluados mediante la EGI, sobre si había sufrido pérdida de audición, se observó que 4 (40%), 2 (20%) y 2 (17%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente, respondieron de manera afirmativa (Tabla 7.2.2.6.a).

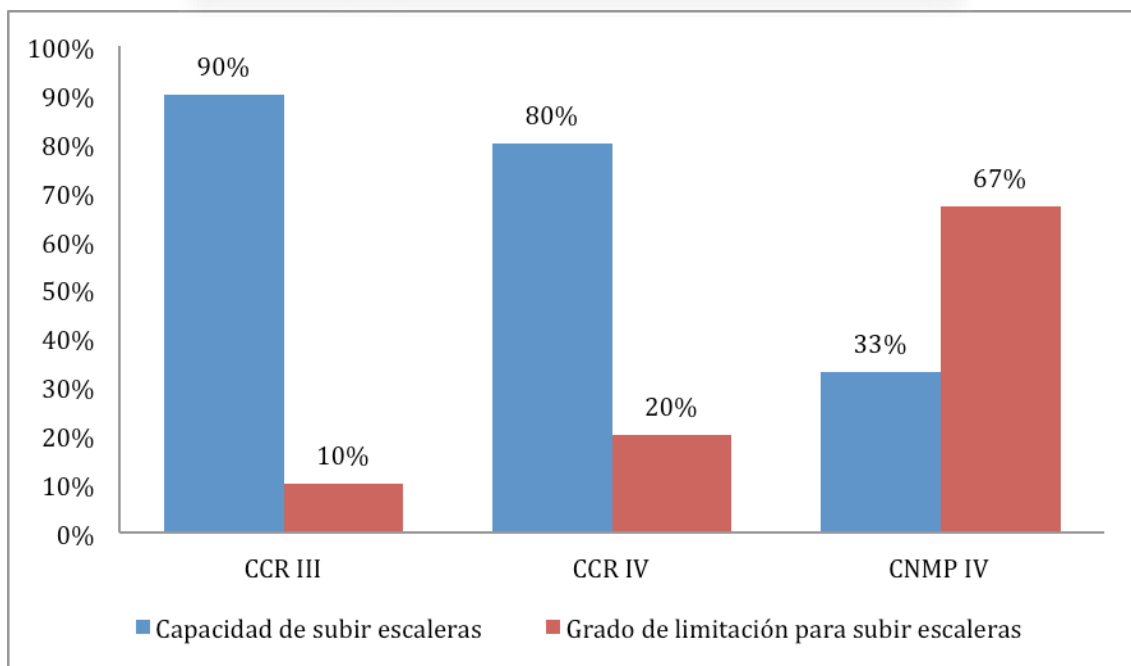
Tabla 7.3.2.6.a: Pérdida de audición en los pacientes evaluados mediante la EGI

AUDICIÓN	CCR III	CCR IV	CNMP IV
Pérdida de audición	4 (40%)	2 (20%)	2 (17%)
Audición conservada	6 (60%)	8 (80%)	10 (83%)

7.3.2.7 Test que evalúa la capacidad de subir escaleras

Al preguntar sobre la capacidad de subir escaleras sin ayuda, se observó que 9 (90%), 8 (80%) y 4 (33,3%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente eran independientes para subir y bajar escaleras sin ayuda y sin la supervisión de otra persona. 1 (10%), 2 (20%) y 8 (66%) con CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente, presentaron algún grado de limitación al subir y bajar escaleras (figura 7.3.2.7.a).

Figura 7.3.2.7.a: Test de subir escaleras en pacientes con EGI

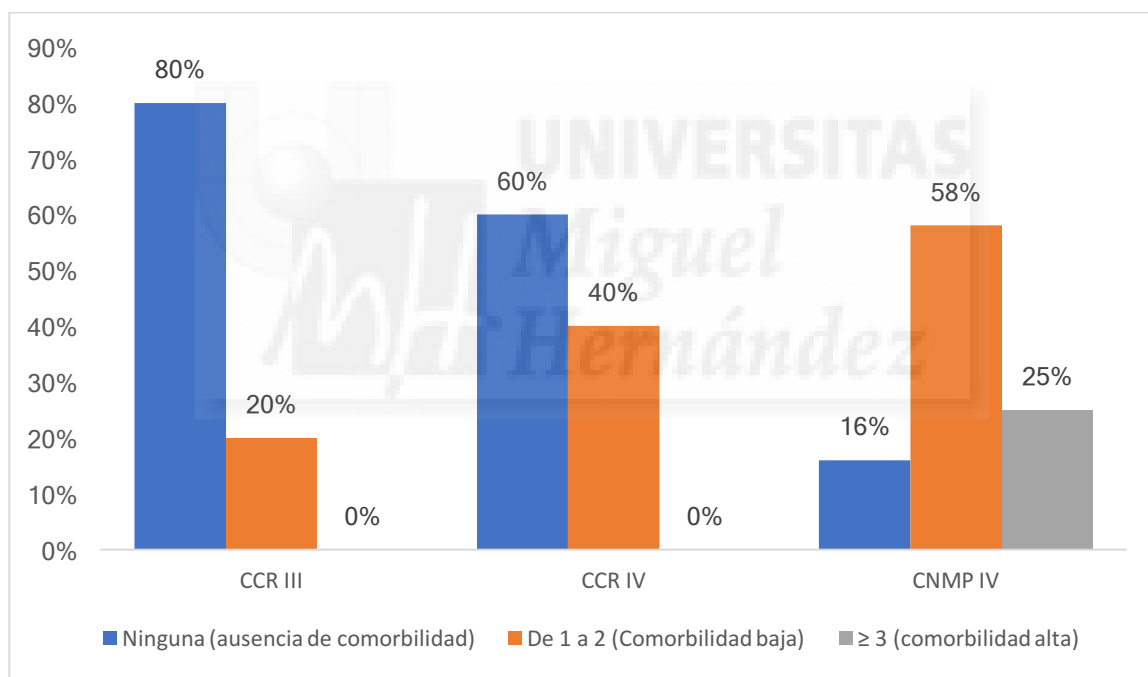


7.3.3 Comorbilidad

7.3.3.1 Test de Charlson

En relación al test de Charlson, que determina el grado de comorbilidad, se observó que entre los pacientes con diagnóstico de CNMP estadio IV, 9 (82%) pacientes tuvieron un índice mayor a 1, y 3 (25%) pacientes tuvieron una puntuación mayor a 3. Sólo 2(20%) pacientes con CCR Estadio III y 4(40%) con CCR estadio IV tuvieron una puntuación de 1-2. Ningún paciente con patología colorrectal tuvo una puntuación mayor de 3 (figura 7.3.3.1.a).

Figura 7.3.3.1.a: Escala de Charlson en los pacientes con EGI



7.3.3.2 Test de Evaluación de comorbilidad en el adulto (ACE-27)

En relación a la evaluación según el test denominado ACE-27, que evalúa comorbilidad, se evidenció que (12) 100% pacientes con diagnóstico de CNMP IV presentaron comorbilidades y de ellos 3 (25%) pacientes presentaron comorbilidades catalogadas como serias. 7 (70%) y 9 (90%) de los pacientes con

CCR III y CCR estadio IV presentaron comorbilidades al diagnóstico; ninguna catalogada como seria en los dos grupos (tabla 7.3.3.2.a)

Tabla 7.3.3.2.a: Comorbilidades en los pacientes con EGI: ACE-27

COMORBILIDAD	CCR III (%) n: 10	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
COMORBILIDAD SERIA	0 (0)	0 (0)	3 (25)
COMORBILIDAD NO SERIA	7(70)	9 (90)	9 (75)
NO COMORBILIDAD	3 (30)	1 (10)	0 (0)

7.3.3.3. Síndromes geriátricos

En relación a los síndromes geriátricos, se observó que 9 (28%) pacientes presentaron al menos uno: 2 (20%) pacientes con diagnóstico de CCR III, 1 (10%) con CCR IV y 6 (50%) pacientes con diagnóstico de CNMP IV (tabla 7.3.3.3).

Tabla 7.3.3.3: Síndromes geriátricos en los pacientes con EGI

Síndromes Geriátricos	CCR III (%) n: 10	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
Demencia (algún grado)	0 (0)	0 (0)	2 (16)
Delirio	0 (0)	0 (0)	1 (8)
Depresión	1 (10)	1 (10)	4 (33)
Caidas	0 (0)	2 (20)	0 (0)
Fracturas óseas espontáneas	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Negligencia y Abuso	0 (0)	0 (0)	0 (0)

7.3.4. Estado Cognitivo y Emocional

7.3.4.1. Test Mini-mental (MMSE-30)

Al evaluar a los pacientes según la escala cognitiva MMSE-30, se observó que 2 (20%), 1 (10%) y 5 (41,6%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente presentaron algún grado de deterioro cognitivo al diagnóstico (tabla 7.3.4.2)

7.3.4.2. Escala de depresión de Yesavage (G-DS)

Al evaluar a los pacientes según la escala de depresión de Yesavage, se observó que 1 (10%), 1 (10%) y 4 (33,3%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente presentaron una puntuación mayor o igual a 5, lo que indicaría probable depresión (tabla 7.3.4.2.).

Tabla 7.3.4.2 Estado cognitivo y emocional en los con EGI

Resultados de los Test	CCR III (%) n: 10	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
Deterioro cognitivo	2 (20)	1 (10)	5 (41)
Probable depresión	1(10)	1 (10)	4 (33)

7.3.5 Estado Social

7.3.5.1 Test MOS-SSS

Aplicando la escala de MOS-SSS, que incluye el apoyo instrumental, social y emocional a los pacientes evaluados mediante la EGI, se observó que 6 (60%), 3 (30%) y 5 (41,6%) de los pacientes diagnosticados de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente tuvieron un puntaje máximo de 95. Además 1(8%) paciente

con CNMP IV tuvo una puntuación promedio de 57. Ningún paciente tuvo una puntuación mínima de 9 (tabla 7.3.5.1.a).

Tabla 7.3.5.1.a Apoyo social en los pacientes evaluados mediante la EGI

Resultado MOS	CCR III (%) n: 10	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
Puntaje ≤ 95 y >57: Adecuado soporte social	6 (60)	3 (30)	5 (41,6)
Puntaje de 57: Soporte social escaso	0 (0)	0 (0)	1 (8,3)
Puntaje < de 9: Ausencia de soporte social	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Leyenda: Puntaje menor a 19: Falta de apoyo social, Puntaje medio de 54: apoyo social promedio. Puntaje máximo de 95: Apoyo social máximo.

7.3.6 Polifarmacia

En cuanto al número de fármacos registrados en los 32 pacientes, se observó que en 3 (30%), 5 (50%) y 6 (50%) de los pacientes con CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente, tenían como tratamiento habitual más de 3 medicamentos al diagnóstico.

7.3.7 Resultados de los parámetros analíticos

Determinando los parámetros analíticos recogidos de los 32 pacientes evaluados, se evidenció que la función renal estuvo alterada al diagnóstico (CICr menor a 50) en 3 (30%), 1 (10%) y 4 (25%) de los pacientes con diagnóstico de CCR III, IV y CNMP IV respectivamente, evidenciando una función renal muy alterada (CICr menor a 30) sólo en 2 (16,6%) pacientes con CNMP IV. También observamos una tendencia a la leucocitosis, mayores cifras de LDH e hipoalbuminemia en los estadios avanzados, siendo mayor en los pacientes con diagnóstico de CNMP IV. (tabla 7.3.7.a).

Tabla 7.3.7.a: Medias de los parámetros analíticos en pacientes con EGI

ESTADIO	LEUC x103uL	PLT x103uL	LDH U/L	ALB g/dL	CICr mL/min	HB g/dL	CEA mg/dL
CCR III n: 10	6,36	286000	296	3,58	71,7	12,8	1,85
CCR IV n: 10	7,68	321000	529	3,63	64,9	12	309,5
CNMP IV n: 12	10,32	298000	579	3,42	59,12	12,9	-

Leyenda: LEUC: Leucocitos, PLT: Plaquetas, LDH: Lactato deshidrogenasa, ALB: albúmina, CICr: Aclaramiento de creatinina, HB: Hemoglobina., CEA: antígeno carcinoembrionario

7.4 Resultados del riesgo de toxicidad, mortalidad y correlaciones

estadísticas de las variables del grupo EGI

7.4.1. Predicción del riesgo de toxicidad: grupo EGI

En relación al potencial riesgo de toxicidad a un tratamiento específico de quimioterapia según la escala de Hurria y cols. (200), que incluye diferentes variables (tabla 7.5.a), observamos que 23 (71,9%) pacientes de la muestra analizada presentaron un riesgo medio-alto de toxicidad al posible inicio de un tratamiento específico: 8 (80%) pacientes con CCR estadio III, 9 (90%) con diagnóstico de CCR estadio IV y 6 (50%) pacientes con CNMP estadio IV. Además, se evidenció que 7 (21,9%) pacientes de la muestra evaluada presentaron un riesgo alto de toxicidad. Es importante resaltar también, que 6 (50%) pacientes con CPNM estadio IV presentaron bajo riesgo de toxicidad. (tabla 7.4.1.a).

Tabla 7.4.1.a: Riesgo de toxicidad: grupo EGI

Riesgo toxicidad	CCR III (%) n: 10	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 12
BAJO	2 (20)	1 (10)	6 (50)
MEDIO	6 (60)	7 (70)	3 (25)
ALTO	2 (20)	2 (20)	3 (25)

7.4.1.1: Efectos adversos: grupo EGI

Entre los pacientes que recibieron tratamiento se registraron 10 (47%) pacientes que presentaron efectos adversos (AEs) grado 3-4. Del total fueron 2 pacientes con CCR estadio III, 5 pacientes con CCR estadio IV y 3 pacientes con CNMP estadio IV (tabla 7.4.1.1.a)

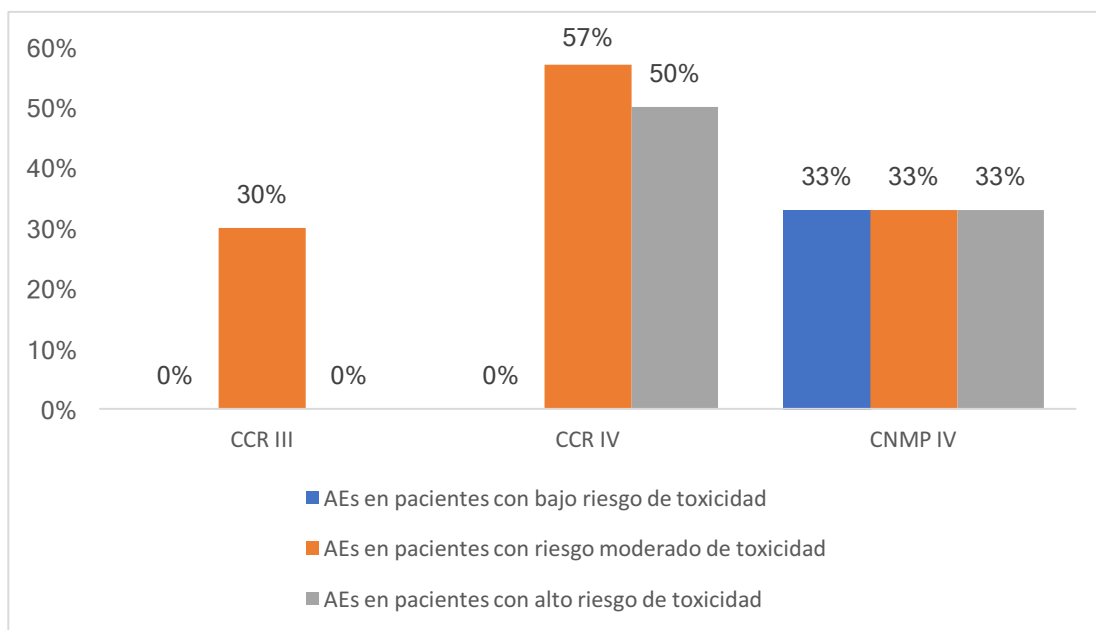
Tabla 7.4.1.1.a: Efectos adversos grado 3-4 y modificación del tratamiento

Efecto adverso:	CCR III* (%) n: 7	CCR IV* (%) n: 9	CNMP IV* (%) n: 5
NINGÚN AEs GRAVE	4 (57)	4 (44)	3 (60)
AEs GRADO 3-4	2 (28)	5 (55)	3 (60)
MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO (SÍ)	4 (57)	4(44)	3 (60)
MODIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO (NO)	3 (43)	5 (56)	2 (40)

*Leyenda: * Sólo fueron incluidos los pacientes tratados con quimioterapia*

Adicionalmente observamos que de los 10 (47%) pacientes que tuvieron AEs durante el tratamiento, 2 (18%), 7 (62%), y 1 (10%) presentaron riesgos alto, moderado y bajo de toxicidad respectivamente, en el test realizado previo al inicio del tratamiento.

Tabla 7.4.1.1.a: Riesgo de toxicidad en pacientes que presentaron AEs



7.4.1.2: Modificación del tratamiento tras el inicio de tratamiento

En el seguimiento, tras la EGI, de los pacientes tratados con quimioterapia se observó que 4 (57%) de los pacientes con CCR III, 4 (44,4%) con CCR IV y 3 (60%) pacientes con diagnóstico de CNMP IV se les modificó la dosis del tratamiento por toxicidad (tabla 7.4.1.1.a).

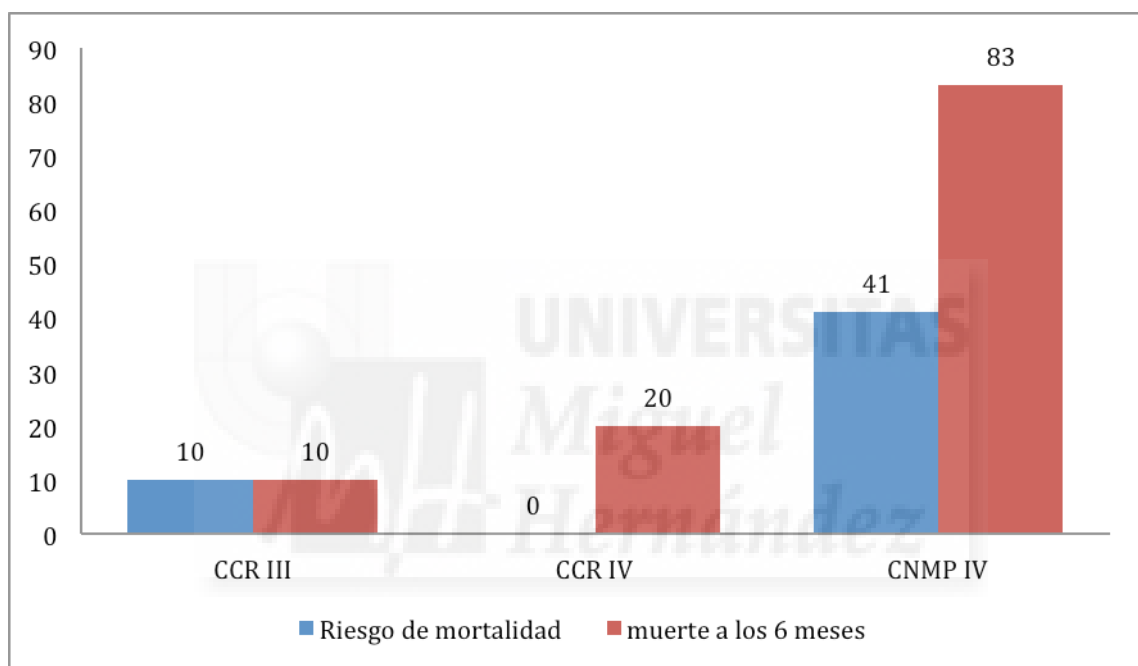
7.4.1.3: Ingresos hospitalarios

En el global de los pacientes evaluados mediante la EGI, se observó que 0 (0%), 5 (50%) y 10 (83%) pacientes con CCR III, CCR IV y CNMP IV tuvieron algún ingreso hospitalario durante su seguimiento desde el diagnóstico oncológico. De los pacientes tratados con quimioterapia, 2 (40%) con diagnóstico con CNMP IV fueron ingresados por toxicidad. Ningún paciente con CCR III y CCR IV fue ingresado por dicho motivo.

7.4.2. Predicción del riesgo de mortalidad precoz: grupo EGI

En los pacientes evaluados, se observó que 5 (41,7%) con diagnóstico de CNMP estadio IV, presentaron riesgo de mortalidad precoz frente a 1(10%) paciente con CCR estadio III y ningún paciente con CCR estadio IV (figura 7.4.2.a).

Figura 7.4.2.a: Riesgo de mortalidad precoz y pacientes fallecidos durante 6 meses



7.4.2.1 Mortalidad: grupo EGI

En el seguimiento de estos pacientes se evidenció que 10 (76.7%) de los pacientes con CNMP estadio IV fallecieron a los 6 meses, frente a 1 (10%) y 2 (20%) con diagnóstico de CCR estadio III y IV respectivamente (figura 7.4.2.a).

La causa más frecuente de fallecimiento fue la tumoral, aconteciendo en el 0 (0%), 2 (20%) y 8 (80%) pacientes con diagnóstico de CCR III, CCR IV y CNMP IV.

7.4.3 Correlaciones estadísticas de los resultados del grupo EGI

Se analizaron mediante pruebas estadísticas las diferentes las diferentes variables del estudio intentando determinar correlaciones entre ellas

7.4.3.1 Correlaciones en la recomendación del tratamiento

Buscando una correlación entre la recomendación del tratamiento y los efectos adversos G3-4 (AEs) se utilizó el análisis de Spearman y Tau-b Kendall; determinando que existe una relación significativa (0,05) entre las dos variables en sentido inversamente proporcional (Spearman 0,034 y Tau-b Kendal 0,030) con un coeficiente de correlación según Spearman -0,454 y Tau-b Kendall -0,473. Lo que significa que una recomendación de tratamiento modificado o no tratamiento se correlaciona con una menor toxicidad del mismo

También se observó una correlación inversamente proporcional significativa (p:0.01) entre la recomendación de tratamiento y el riesgo de mortalidad (Spearman 0,002 y Tau-b Kendall 0,001) con un coeficiente de correlación según Spearman -0,54 y Tau-b Kendall -0,57. Lo que significa que un menor riesgo de mortalidad precoz se correlaciona con una recomendación de tratamiento modificado o no tratamiento.

No se encontró relación entre la recomendación del tratamiento con el riesgo de toxicidad y las modificaciones posteriores del tratamiento de quimioterapia

Se intentó realizar el test de regresión logística multinomial para determinar el valor predictor de las variables analizadas en la recomendación del tratamiento, en los pacientes evaluados mediante la EGI, sin embargo, no se pudo ejecutar por el tamaño muestral.

7.4.3.2: Correlaciones en el riesgo de toxicidad del tratamiento

Al intentar determinar una correlación entre el riesgo de toxicidad y los efectos adversos G3-4 (AEs) se utilizó el análisis de Spearman y Tau-b Kendall; determinando que no existe una relación entre las dos variables en sentido directamente proporcional. (Spearman 0,272 y Tau-b Kendall 0,284).

7.4.3.3 Correlaciones en la predicción de Mortalidad precoz

Con la finalidad de encontrar una correlación entre el riesgo de mortalidad y el fallecimiento a los 6 meses se utilizó el análisis de Spearman y Tau-b Kendall; determinando que no existe correlación entre las dos variables en sentido directamente proporcional. (Spearman 0,255 y Tau-b Kendall 0,156).

7.5 Factibilidad de la evaluación geriátrica integral (EGI)

Se cuantificaron en minutos la duración de la entrevista de los diferentes test y escalas, en referencia a los 32 pacientes con diagnóstico de CCR II-IV y CNMP IV. Además, se cuantificó la totalidad del tiempo empleado en los diferentes test. No se han cuantificado los Test de Charlson y ACE-27 dado que los datos de dichas evaluaciones estaban incluidos en las historias clínicas.

Se observó que el test MMSE-30 fue el que mayor tiempo ocupó en su realización con una media de 8,34 minutos, seguido del test MNA con 7,54 minutos. Los test que menos tiempo requirieron para su realización fueron el índice de Karnofsky con 0,89 minutos y el test de subir escaleras con 0,96 minutos de media. El tiempo total de los test evaluados en los 32 pacientes fue de 36,5 minutos de media, siendo el mínimo valor de 21 minutos y el máximo de 75 minutos (tabla 7.5.a).

Tabla 7.5.a: Duración de los diferentes test: grupo EGI

TEST ANALIZADOS: 32 pacientes	Media (minutos):
Test de estado nutricional (MNA)	7,54
Test Get up And Go (GUG)	2,13
Índice de KATZ	1,54
Índice de Lawton and Brody	2,59
Índice de Karnofsky	0,89
Caída al suelo y audición	1,22
Subir Escaleras	0,96
MMSE-30	8,34
Estado de depresión geriátrica (Yesavage)	5,02
Índice de MOS	5,83
TIEMPO TOTAL DE TEST ANALIZADOS	36,5

Legenda: MSSE -30: test Minimental, MOS: Cuestionario de apoyo social

7.6. Descripción del grupo histórico y comparación de los resultados con el grupo EGI

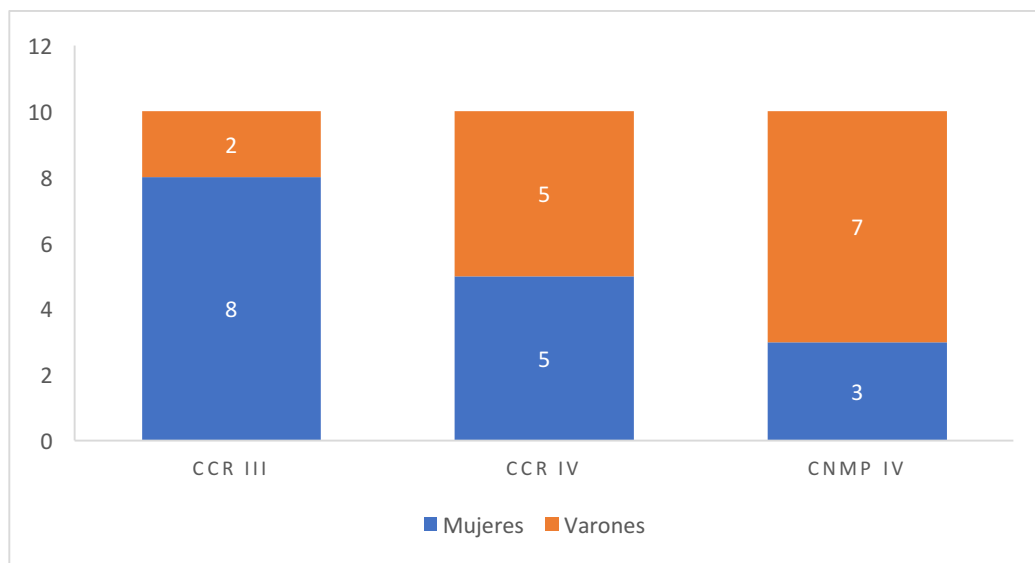
7.6.1 Descripción del grupo histórico

7.6.1.1: Datos Epidemiológicos del grupo histórico

De forma retrospectiva, y con carácter exploratorio, se revisaron las historias clínicas de 30 pacientes: 10 pacientes con diagnóstico de CNMP estadio IV, 10 pacientes con CCR estadio III y otros 10 con diagnóstico de CCR estadio IV. 16 (53,3%) pacientes fueron varones y 14 (46,7%) mujeres (tabla 7.6.1.1.a).

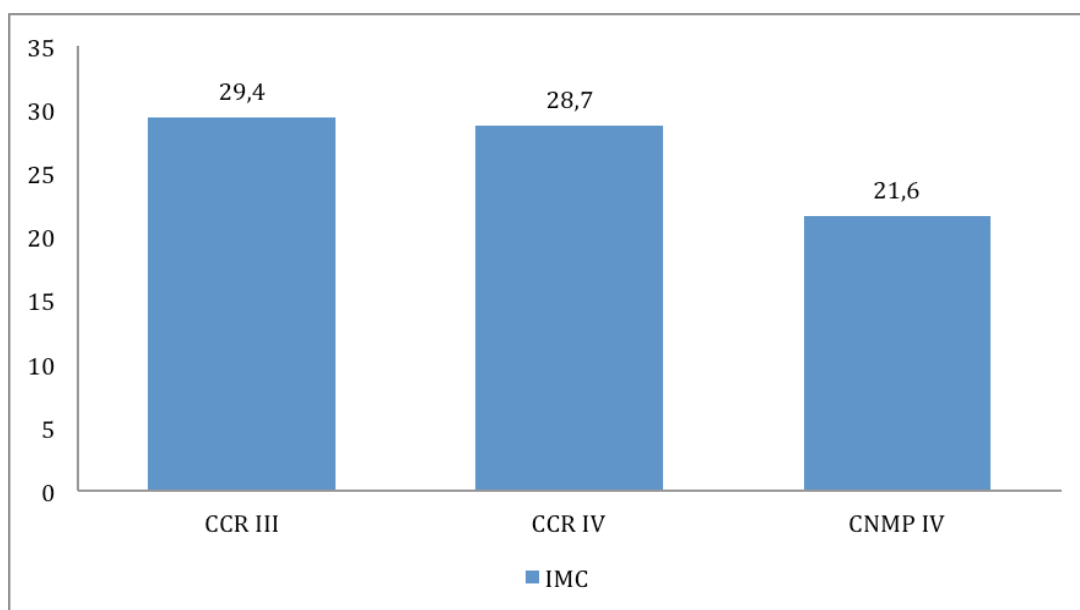
La edad media al diagnóstico fue de 79 años y por patología: CCR III 81,2 años (rango entre 74-89), CCR IV 77,2 años (rango entre 74-85) y CNMP IV 76,6 años (rango entre 70-86) (figura 7.6.1.1.a).

Figura 7.6.1.1.a: Distribución de los pacientes según patología y sexo



Al determinar el índice de masa corporal se determinó que el promedio de IMC de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV fue de 21,6 Kg/m². Los pacientes con CCR estadio III tuvieron un promedio de IMC de 29,4 Kg/m² y los pacientes con CCR IV tuvieron una media de 28,7 Kg/m² (figura 7.6.1.1.b).

Figura 7.6.1.1.b Índice de masa corporal en el grupo histórico



Leyenda: CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV; cáncer no microcítico de pulmón estadio IV, IMC: índice de masa corporal

En relación a la localización de las metástasis se observó que 6 (60%) pacientes con diagnóstico de CCR IV, presentaron lesiones hepáticas y 7 (70%) con diagnóstico de CNMP IV presentaron enfermedad en más de 3 órganos diferentes (tabla 7.6.1.1.c).

Tabla 7.6.1.1.c: Localización de las metástasis

Localización de las metástasis	CCR IV (%) n: 10	CNMP IV (%) n: 10
Hepática	6 (60)	0 (0)
Ganglionar	0 (0)	1 (10)
Oseas	0 (0)	2 (20)
Carcinomatosis peritoneal	1 (10)	0 (0)
Varios	3 (30)	3(70)

7.6.1.2: Recomendación del tratamiento del grupo histórico

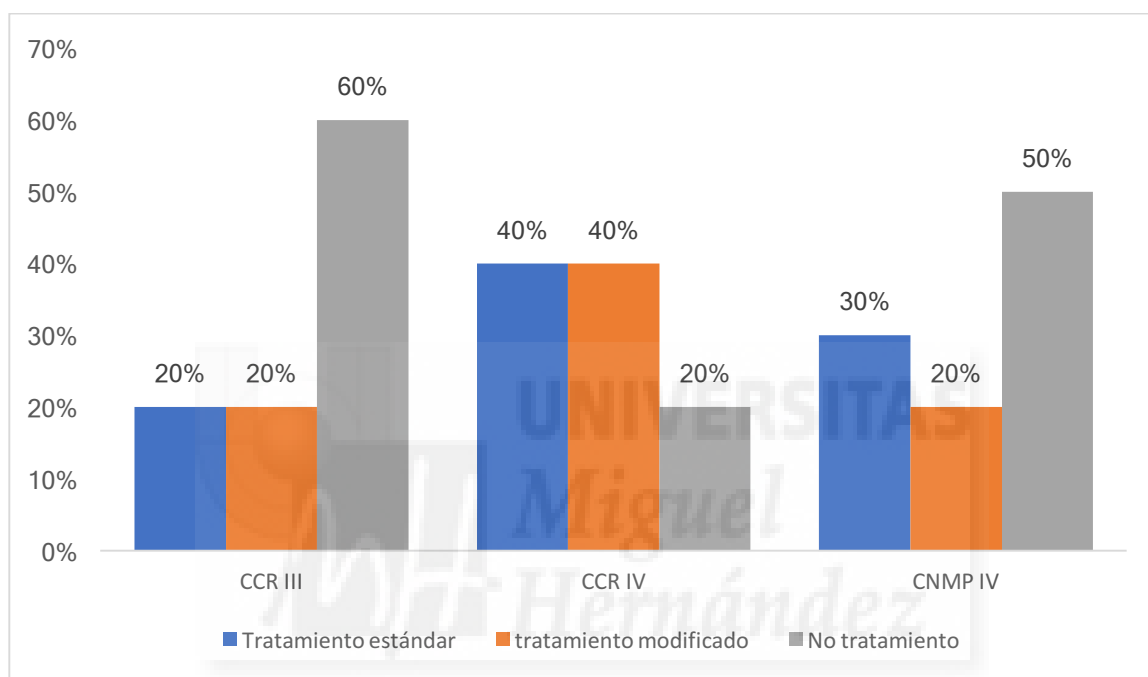
En referencia al tratamiento administrado en el grupo histórico, se observó que 11 (40%) pacientes recibieron un tratamiento estándar, 10 (33%) pacientes un tratamiento modificado y 9 (27%) pacientes no recibieron tratamiento, a criterio retrospectivo del investigador.

Según el tumor primario y estadio observamos que en el grupo histórico de pacientes con diagnóstico de CCR III recibieron un tratamiento estándar 2 (20%) pacientes, un tratamiento modificado 2 (20%) de los pacientes y no recibieron tratamiento 6 (60%) de ellos (figura 6.8.4).

En pacientes con diagnóstico de CCR IV observamos que recibieron un tratamiento estándar 4 (40%) pacientes, un tratamiento modificado 4 (40%) de los pacientes y no recibieron tratamiento 2 (20%) de ellos (figura 6.8.4).

En relación a los pacientes con diagnóstico de CNMP IV observamos que recibieron un tratamiento estándar 3 (30%) pacientes, un tratamiento modificado 2 (20%) de los pacientes y no recibieron tratamiento 5 (50%) de ellos (figura 7.6.1.2.a).

Figura 7.6.1.2.a: Recomendación del tratamiento en el grupo histórico



7.6.1.3 Variables de la EGI recogidas en el grupo histórico

Al determinar el ECOG en este grupo, se observó que 7 (70%) pacientes con diagnóstico de CCR III, 7 (70%) con diagnóstico de CCR IV y 5 (50%) pacientes con CNMP IV tuvieron un ECOG de 0-1 al diagnóstico. Sólo 1 (10%) paciente con CCR III y 1 (10%) pacientes con CNMP IV tuvieron un ECOG \geq a 3.

Respecto a la polifarmacia, se evidenció que 6 (60%) pacientes con diagnóstico de CCR III, 5 (50%) con diagnóstico de CCR IV y 7 (70%) pacientes con CNMP IV presentaron una ingesta de más de 3 fármacos al diagnóstico.

7.6.1.3.1 Resultados de los parámetros analíticos del grupo histórico

Determinando los parámetros analíticos recogidos de los 30 pacientes evaluados, se evidenció que la función renal estuvo alterada (CICr menor a 50) sólo en 1 (10%) paciente con diagnóstico de CCR IV, no evidenciando una función renal muy alterada (CICr menor a 30) en ningún paciente. Al igual que el grupo evaluado con la EGI, observamos una tendencia a la leucocitosis, mayores cifras de LDH e hipoalbuminemia a favor de los estadios avanzados, siendo mayor en el CNMP IV. (tabla 7.6.1.3.a)

Tabla 7.6.1.3.a: Media de parámetros analíticos del grupo histórico

ESTADIO	LEUC x103uL	PLT x103uL	LDH U/L	ALB g/dL	CICr mL/min	HB g/dL	CEA mg/dL
CCR III n: 10	5,76	269000	385	3,75	76,4	11,4	2,5
CCR IV n: 10	8,08	281000	797	3,76	79,6	12,2	258,5
CNMP IV n: 10	9,06	282000	726	3,50	80,4	13,1	-

Leyenda: LEUC: Leucocitos, PLT: Plaquetas, LDH: Lactato deshidrogenasa, ALB: albúmina, CICr: Aclaramiento de creatinina, HB: Hemoglobina., CEA: antígeno carcinoembrionario

7.6.1.4: Efectos Adversos: Grupo Histórico

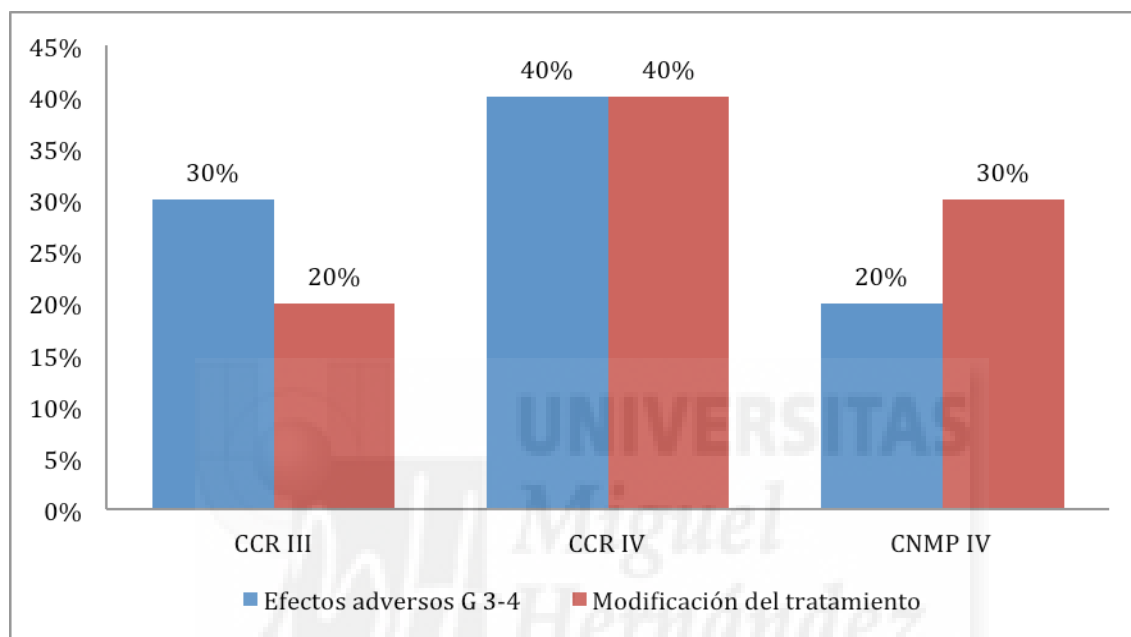
En el grupo de registro histórico no se evaluó el riesgo de toxicidad. Sin embargo, se pudo recoger los efectos adversos (AEs) grado 3-4 y la modificación del tratamiento en los pacientes tratados con quimioterapia.

Respecto a los AEs grado 3-4 registrados en estos pacientes se evidenció que 3 (30%), 4 (40%) y 2 (20%) de los pacientes con CCR III, IV y CNMP IV respectivamente, los presentaron en el transcurso del tratamiento administrado (figura 7.6.1.4.a).

7.6.1.4.1 Modificación de tratamiento: grupo Histórico

Se observó que 2 (20%), 4 (40%) y 3 (30%) pacientes con diagnóstico de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente, se les modificó la dosis de quimioterapia (figura 7.6.1.4.a).

Figura 7.6.1.4.a: Efectos adversos y modificación del tratamiento



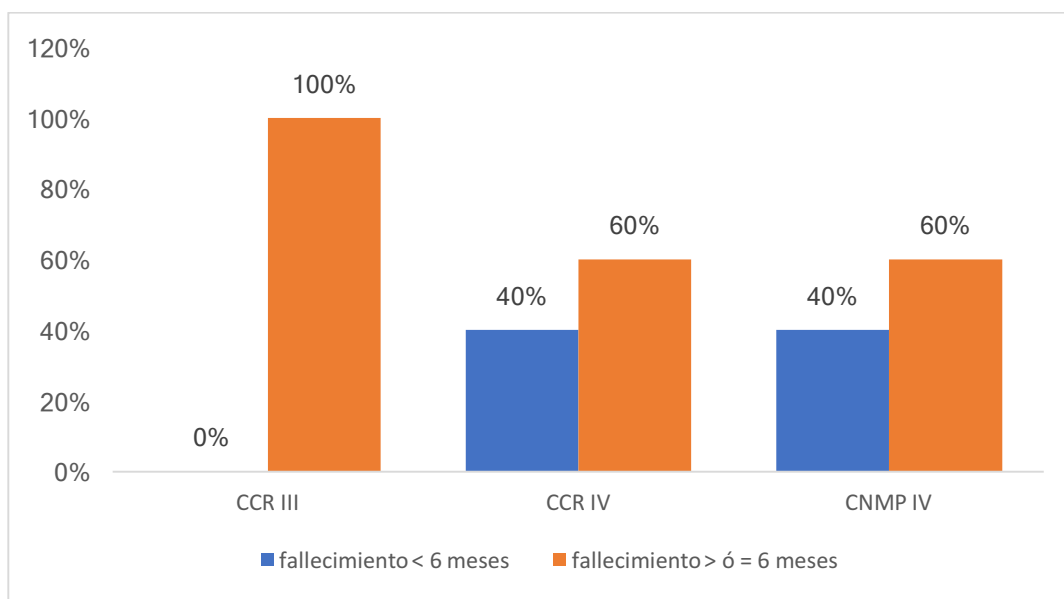
7.6.1.4.2. Ingresos hospitalarios: Grupo histórico

Se observó que 2 (20%), 1 (10%) y 4 (40%) pacientes con diagnóstico de CCR III, CCR IV y CNMP IV respectivamente, presentaron ingresos hospitalarios

7.6.1.5: Mortalidad del grupo histórico

Al documentar el fallecimiento de los pacientes registrados en el grupo histórico en los 6 primeros meses, tras el diagnóstico oncológico se observó que el 0% de los pacientes con CCR III, 40% con CCR IV y 40% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV fallecieron en los 6 primeros meses tras el diagnóstico (figura 7.6.1.5.a).

Figura 7.6.1.5.a: Mortalidad en el grupo histórico

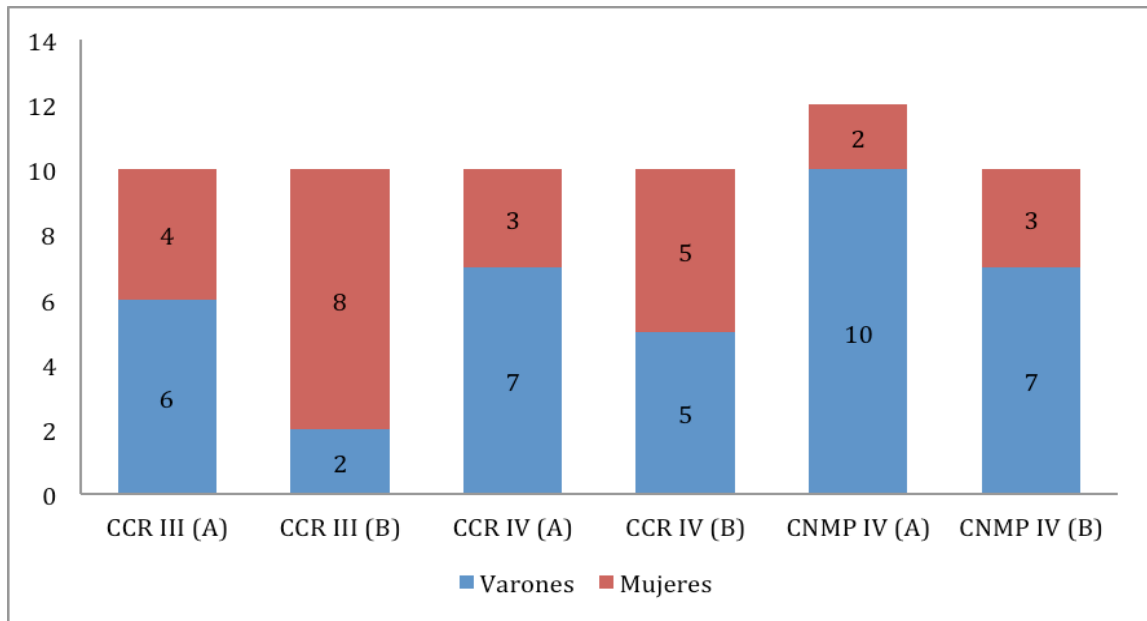


7.6.2 Comparación de los resultados del grupo histórico frente al grupo EGI

7.6.2.1 Comparación de resultados: datos epidemiológicos

Se evaluaron 23 varones y 9 mujeres del grupo evaluado con la EGI frente a los 16 varones y 14 mujeres del grupo histórico (figura 7.6.2.1.a). La edad media del grupo evaluado con la EGI fue 79,3 años frente a los 79 años del grupo histórico.

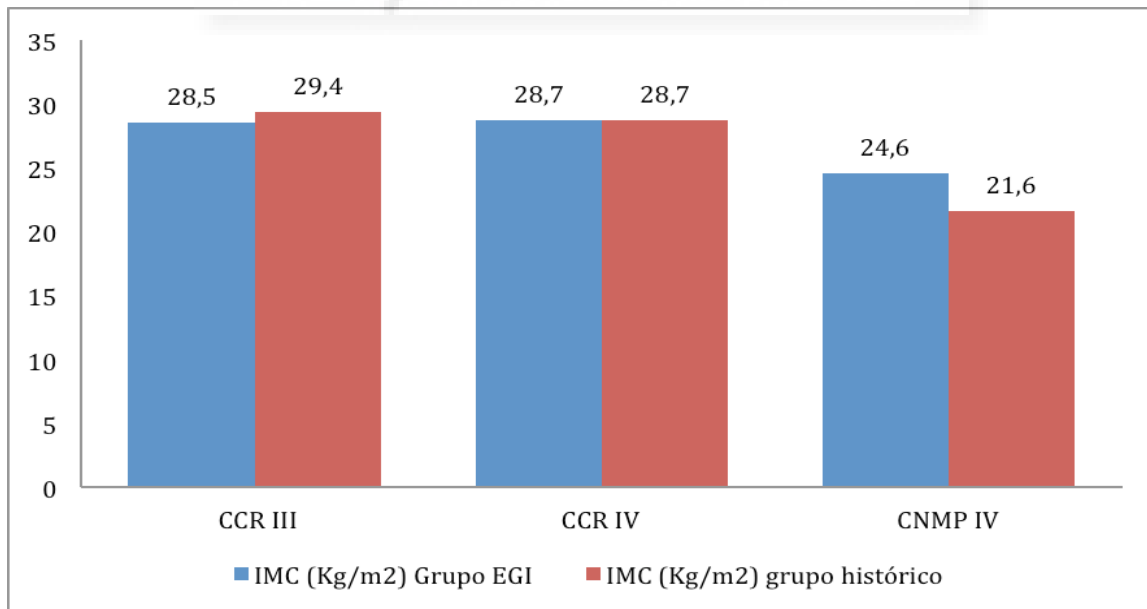
Figura 7.6.2.1.a: Comparativa respecto a la distribución por género



Legenda: (A): grupo de pacientes evaluados mediante la EGI, (B): Registro exploratorio de historias clínica

La media de IMC (global) en el grupo evaluado con EGI fue de 27,9 Kg/m² frente a los 26,5 Kg/m² del grupo histórico (Figura 7.6.2.1.b)

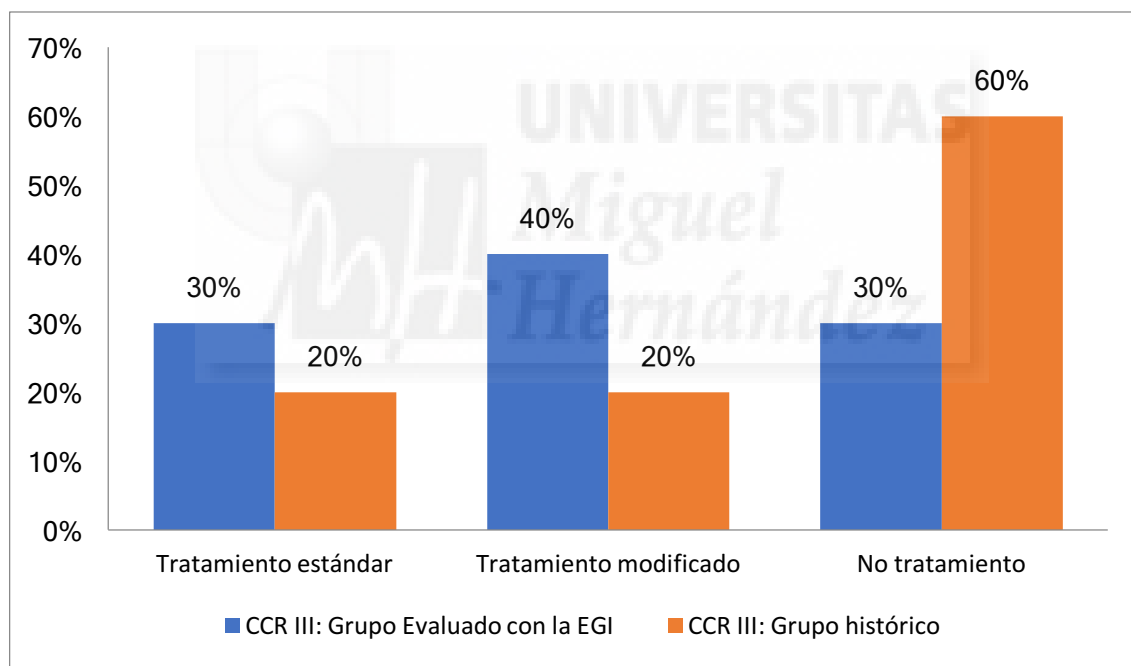
Figura 7.6.2.1.b: Comparativa respecto al índice de masa corporal



7.6.2.2 Comparación de resultados: recomendación del tratamiento

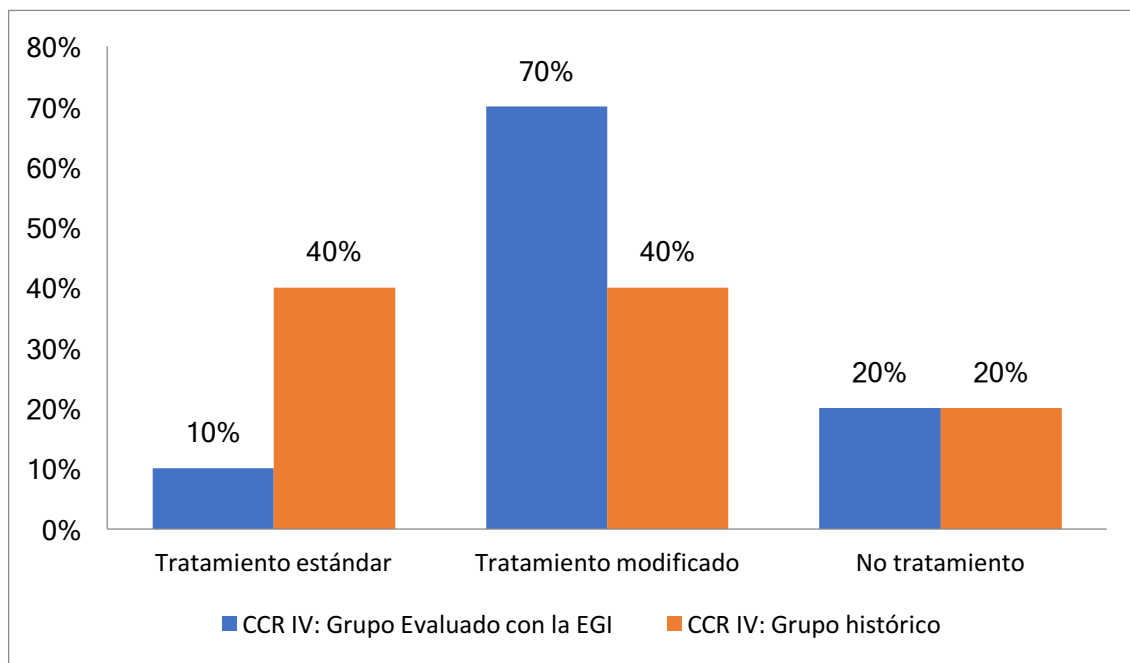
Al intentar comparar las recomendaciones del tratamiento del grupo evaluado mediante la EGI y el grupo histórico mediante la prueba estadística Chi cuadrado, obtenemos un valor de 0,164 que indicaría que las recomendaciones de ambos grupos son diferentes y no hay relación entre ambas; igualmente, cuando se aplica la prueba estadística de Cramer, el valor obtenido es 0,164, por lo que se interpreta que no hay asociación entre las recomendaciones de tratamiento de ambos grupos (figuras 7.6.2.2.a- 7.6.2.2.c).

Figura 7.6.2.2.a: Comparativa en la recomendación del tratamiento: CCR III



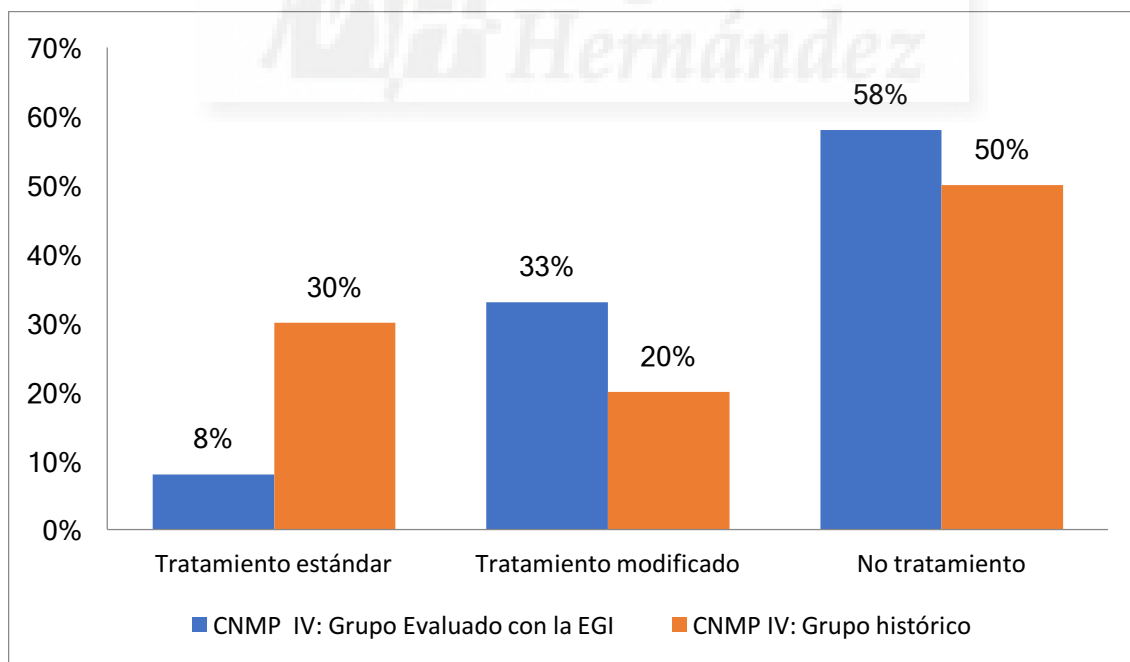
Legenda; CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV: cáncer no microcítico de pulmón estadio IV

Figura 7.6.2.2.b: Comparativa en la recomendación del tratamiento: CCR IV



Leyenda; CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV: cáncer no microcítico de pulmón estadio IV

Figura 7.6.2.2.c: Comparativa en recomendación del tratamiento: CNMP IV



Leyenda; CCR III: cáncer colorrectal estadio III, CCR IV: cáncer colorrectal estadio IV, CNMP IV: cáncer no microcítico de pulmón estadio IV

Se aplicó el Test de Montecarlo para determinar relación entre la recomendación del tratamiento entre el grupo evaluado mediante la EGI y el grupo de registro exploratorio, según el tumor primario (CCR III, CCR IV y CNMP IV) por separado, no observando relación al compararlos.

7.6.2.3: Comparación de resultados: Variables de la EGI

Respecto al ECOG al diagnóstico en el grupo evaluado con la EGI, 23 (71,8%) pacientes tuvieron un ECOG 0-2 y 9 (28,1%) pacientes tuvieron un ECOG mayor de 3. En el grupo de control histórico 28 (93,3%) pacientes tuvieron un ECOG 0-2 y 2 (6,7%) pacientes tuvieron un ECOG mayor de 3 (tabla 7.6.2.3.a).

Tabla 7.6.2.3.a: Comparativa respecto al performance status

ECOG	CCR III	CCR III	CCR IV	CCR IV	CNMP IV	CNMP IV
	(A) (%)	(B) (%)	(A) (%)	(B) (%)	(A) (%)	(B) (%)
	n: 10	n: 10	n: 10	n: 10	n: 12	n: 10
ECOG 0-1	8 (80)	7 (70)	6 (60)	7 (70)	2 (16)	5 (50)
ECOG 2	1 (10)	2 (20)	3 (30)	3 (30)	3 (25)	4 (40)
ECOG 3-4	1 (10)	1 (10)	1 (10)	0 (0)	7 (58)	1 (10)

Leyenda: (A): pacientes evaluados mediante la EGI; (B) Registro exploratorio de historias clínicas

Respecto a la polifarmacia, observamos que, en el grupo histórico, 18 (60%) pacientes presentaban más de 3 fármacos al diagnóstico frente a los 14 (43,7%) pacientes del grupo evaluado mediante la EGI.

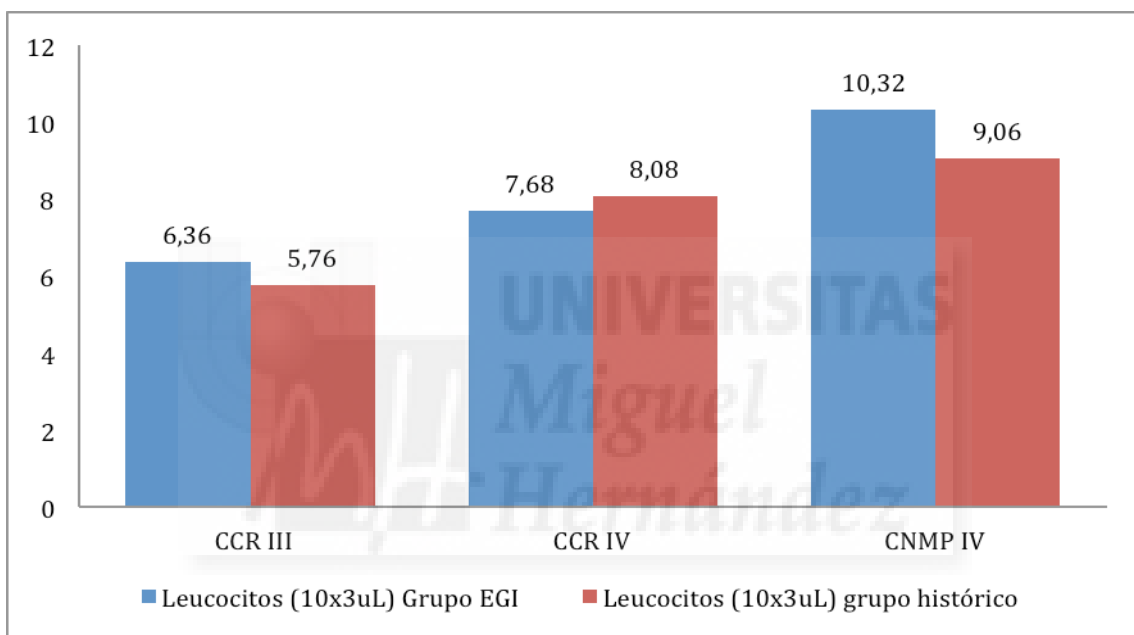
En relación a la localización de las metástasis al diagnóstico, 5 (50%) con diagnóstico de CCR IV del grupo evaluado con la EGI presentaron metástasis hepáticas frente a 6 (60%) del grupo histórico con el mismo diagnóstico. Respecto

al CNMP IV, 2 (16%) pacientes presentaron metástasis a nivel pleural frente a 2 (20%) con lesiones óseas del grupo histórico con diagnóstico de CNMP IV.

7.6.2.3.1: Comparación de resultados: parámetros analíticos.

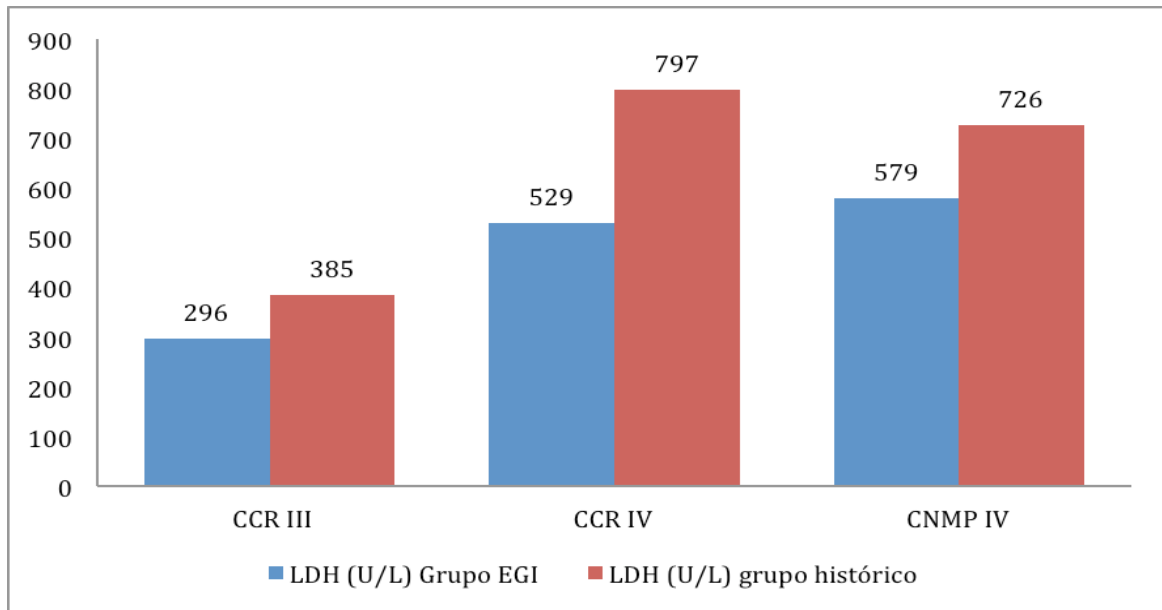
El promedio de leucocitos en los pacientes evaluados con la EGI fue de 8,12 x10³uL frente al 7,6 x10³uL del grupo histórico (figura 7.6.2.3.1.a).

Figura 7.6.2.3.1.a: Leucocitos en sangre periférica



La media de aclaramiento de creatinina y LDH del grupo evaluado con la EGI fue de 65 mL/min y 468 U/L respectivamente frente a las medias del grupo histórico: 78,3 mL/min y 636 U/L respectivamente. (figura 7.6.2.3.1.b).

Figura 7.6.2.3.1.b: LDH en sangre periférica

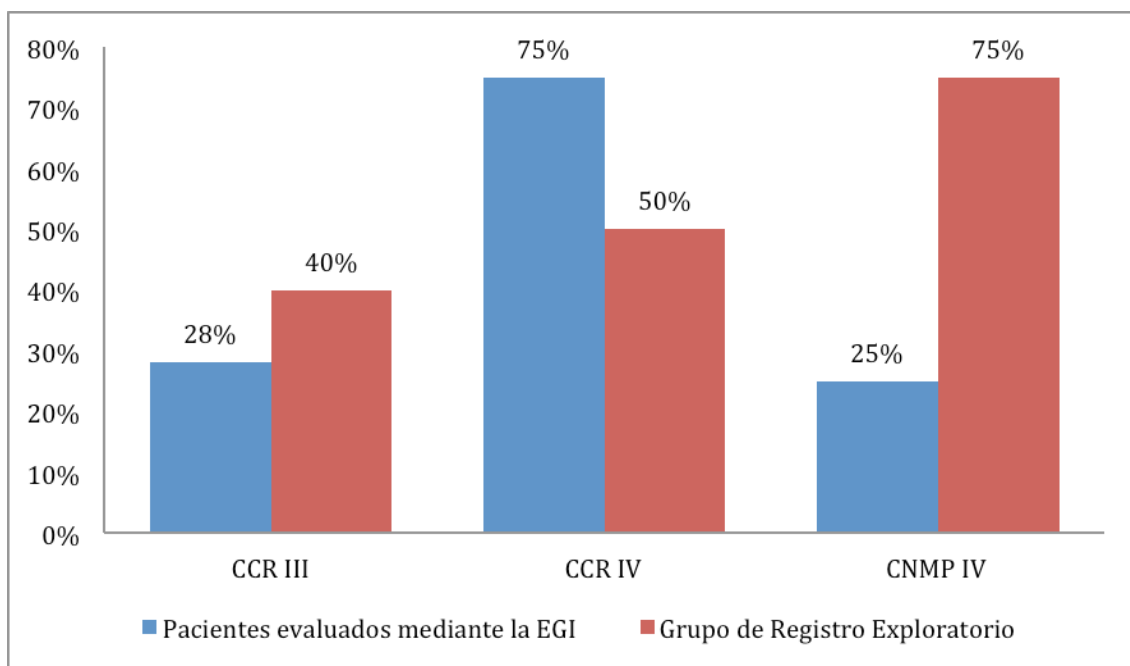


7.6.2.4: Comparación de resultados: Efectos adversos

Comparando los efectos adversos graves (AEs) grado 3-4 del grupo evaluado mediante la EGI y el grupo de registro exploratorio, aplicando la prueba estadística Chi cuadrado, obtenemos un valor de 0,026, que indicaría que los AEs de ambos grupos son diferentes y no hay relación entre ambas. Además, cuando se aplica la prueba estadística de Cramer, el número obtenido es 0,021, por lo que se interpreta que no hay asociación entre los efectos adversos del tratamiento oncológico en ambos grupos (figura 7.6.2.4.a).

Utilizando la técnica estadística de Mann-Whitney, no hubo diferencias en el número de ingresos hospitalarios (por tumor primario o toxicidad) entre el grupo evaluado mediante la EGI y el grupo histórico

Figura 7.6.2.4.a: Comparativa en los AEs grado 3-4 del tratamiento



Leyenda: Total de pacientes tratados en el grupo evaluado mediante la EGI CCR III: 7, CCR IV: 8, CNMP IV

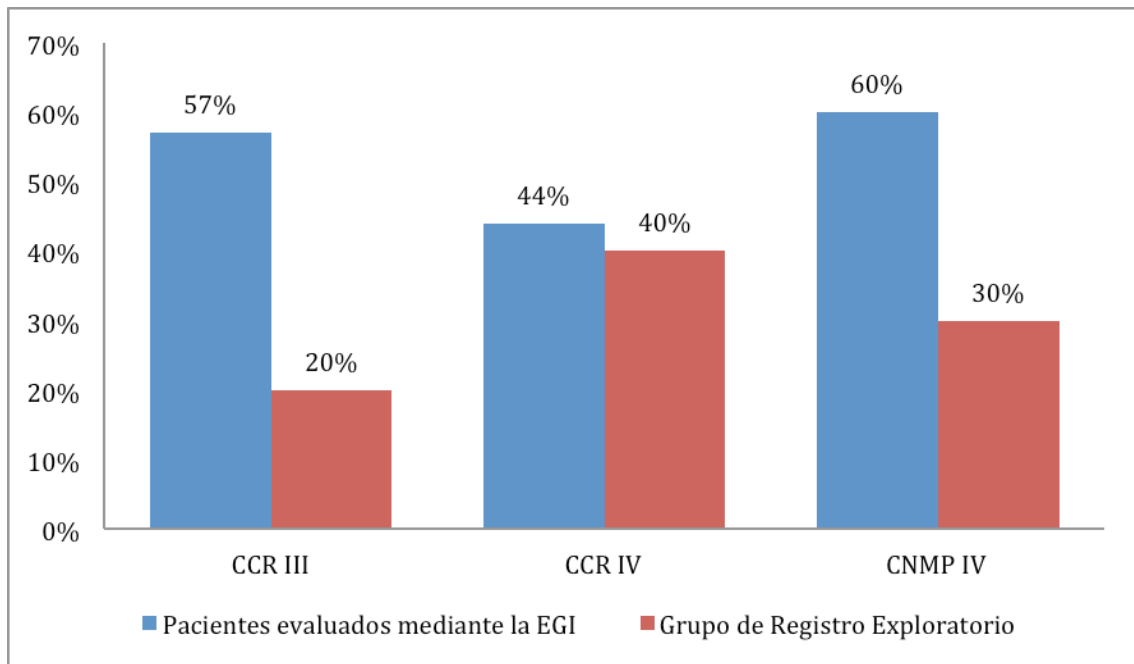
5. Total, de pacientes tratados en el grupo de registro exploratorio: CCR III: 5, CCR IV: 8, CNMP IV 8

7.6.2.5 Comparación de resultados: modificación del tratamiento

En relación a las modificaciones del tratamiento del grupo evaluado mediante la EGI y el grupo de registro exploratorio y aplicando la prueba estadística Chi cuadrado, obtenemos un valor de 0.024, que indicaría las modificaciones de tratamiento de ambos grupos son diferentes y no hay relación entre ambas. Cuando se aplica la prueba estadística de Cramer a esta variable, el número obtenido es 0.026, por lo que se interpreta que no hay asociación en las modificaciones del tratamiento oncológico en ambos grupos (figura 7.6.2.5.a).

Se aplicó el Test de Montecarlo para determinar relación entre la los AEs y las modificaciones del tratamiento entre el grupo evaluado mediante la EGI y el grupo histórico, según el tumor primario (CCR III, CCR IV y CNMP IV) por separado, no observando relación al compararlos.

Figura 7.6.2.5.a: Comparativa en la modificación del tratamiento



Leyenda: Total de pacientes tratados en el grupo evaluado mediante la EGI CCR III: 7, CCR IV: 8, CNMP

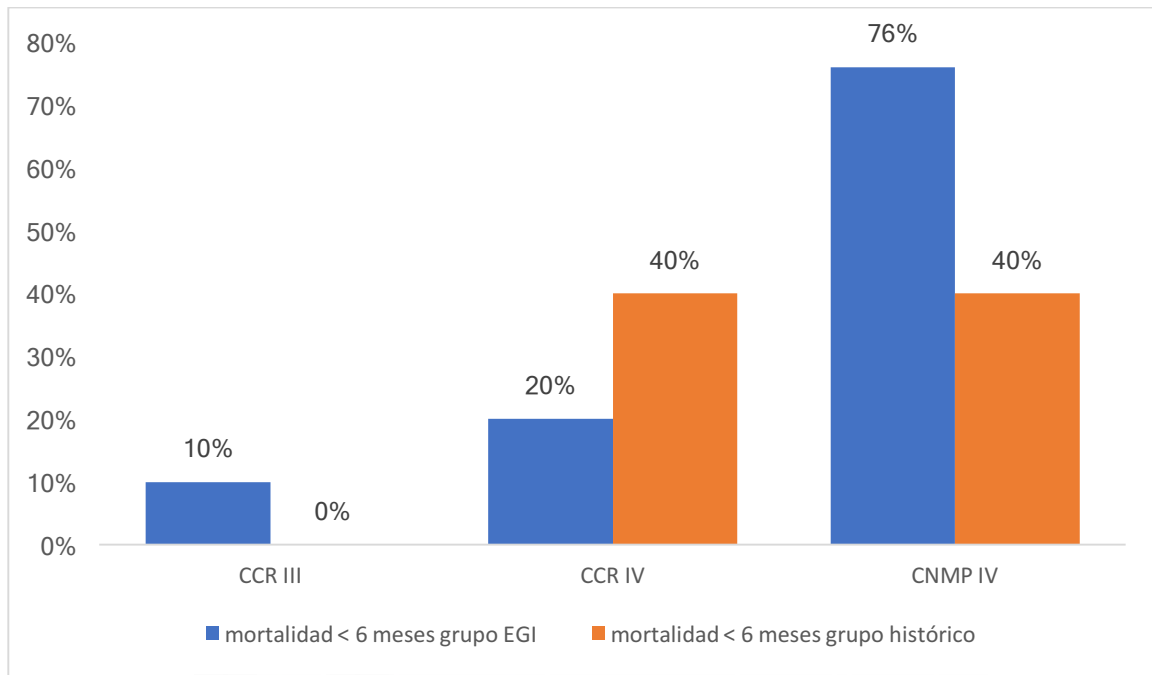
IV 5. Total, de pacientes tratados en el grupo de registro exploratorio: CCR III: 5, CCR IV: 8, CNMP IV 8

7.6.2.6 Comparación de resultados: mortalidad

Los pacientes fallecidos durante los 6 primeros meses, tras el diagnóstico oncológico del grupo evaluado con la EGI y el grupo histórico, son diferentes según el tumor primario y el estadio.

En el CNMP IV la mortalidad a los 6 meses del grupo EGI fue del 76% frente al 40% del grupo histórico. En el CCR III la mortalidad fue del 10% del grupo EGI frente al 0% del grupo histórico y en el CCR IV, la mortalidad fue del 20% del grupo evaluado con la EGI frente al 40% del grupo histórico (figura 7.6.2.6.a)

Figura 7.6.2.6.a: Comparativa en la modificación del tratamiento



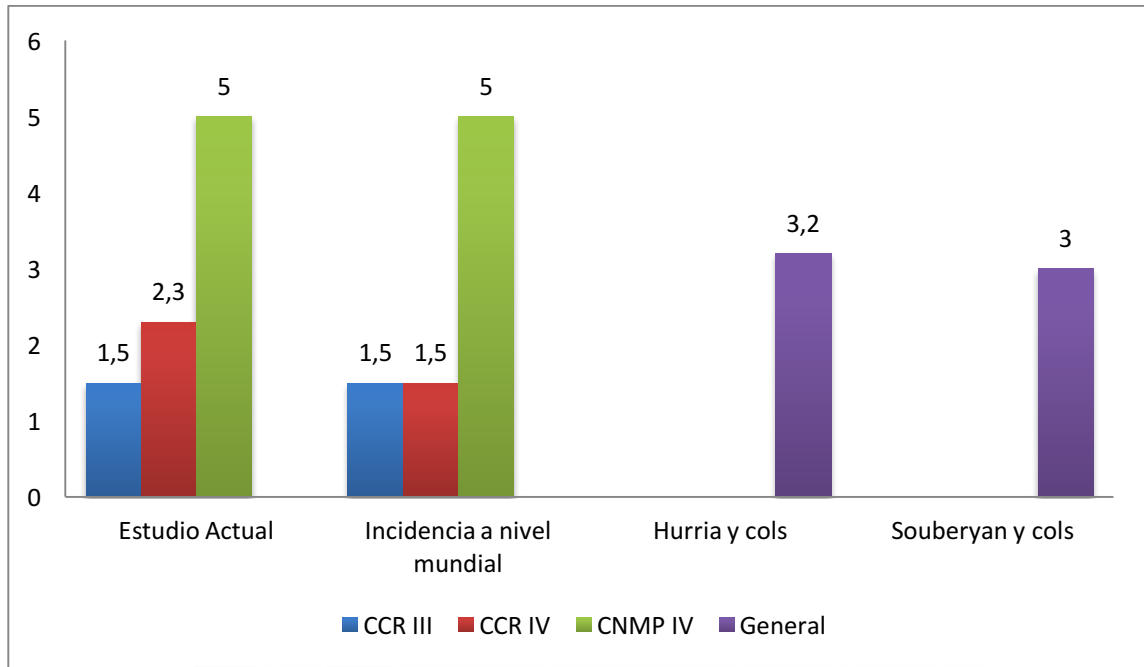
8. DISCUSIÓN

8.1 Datos epidemiológicos

Se incluyeron, en total, 32 pacientes con diagnóstico de CCR estadio III, CCR estadio IV y CNMP estadio IV. Dichos pacientes fueron evaluados y tratados según los criterios de la EGI, y seguidos en su evolución clínica.

Respecto a la distribución por sexo, observamos que en el reclutamiento de los pacientes se incluyó un mayor porcentaje de varones en los 3 grupos y con mayor diferencia en el CNMP IV. La relación varón/mujer en nuestro estudio fue: CCR III: 1,5/1, CCR IV: 2,3/1 y CNMP estadio IV: 5/1. Según la literatura de distribución por sexo a nivel europeo en CCR es de aproximadamente 1,5/1 y en CNMP IV la relación aproximada es 5/1 (4). La distribución por sexo en los estudios de toxicidad descrito por Hurria (200) y mortalidad precoz descrito por Souberyan (220) fueron 1,5/1 y 3/1 respectivamente a favor del paciente de sexo masculino. En global la distribución por sexo en nuestra serie fue similar a la habitual descrita en los estudios mencionados previamente, por lo que se podría considerar, teniendo en cuenta la limitación del tamaño muestral como representativa (figura 8.1.a).

Figura 8.1.a: Distribución por género (relación varón/mujer) (4,200,220)



En relación a la pérdida ponderal, observamos que más de la mitad (71%) de los pacientes con diagnóstico de CCR IV y la mitad de los pacientes con CCR III presentaron una pérdida ponderal mayor al 5% en los 3 meses previos al diagnóstico, explicable entre otras causas a los trastornos digestivos de estos pacientes previo al tratamiento con quimioterapia (tabla 7.2.1).

A lo largo del tiempo un 10% con CCR III, ningún paciente con CCR IV y un 25% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV presentaron caquexia (pérdida ponderal mayor al 10% en los 6 meses previos al diagnóstico) que podría ser explicado, entre otras causas, por la sarcopenia asociado a la enfermedad, específicamente en el CNMP, y las comorbilidades (tabaquismo y EPOC) que padecen estos pacientes (tabla 7.2.1).

En el estudio de Hurria (200) se observó que un 38% del global de los pacientes perdieron un 5% del peso durante 6 meses. Las diferencias con nuestro estudio, probablemente se deban, entre otros factores, a que en el estudio de Hurria, se incluyeron otras patologías oncológicas como el cáncer de mama y tumores ginecológicos que son diagnosticados muchas veces en estadios precoces y de forma asintomática en muchos casos.

La pérdida ponderal y caquexia (especialmente en el CNMP IV) observada en nuestro estudio se asocia a un peor pronóstico, añadido al propio de los pacientes mayores con enfermedad avanzada, además de un mayor riesgo de toxicidad y mortalidad (175).

En la misma línea, los pacientes con CCR en estadio III y IV presentaron una media de IMC del 27 Kg/m² y 28 Kg/m² respectivamente al diagnóstico. Los pacientes con CNMP IV, tuvieron un IMC promedio de 24 Kg/m², explicado también en mayor medida por el antecedente de tabaquismo, caquexia y enfermedad obstructiva crónica (EPOC) que acompaña frecuentemente a estos pacientes. En el estudio de toxicidad elaborado por Hurria y cols. (200) se observó un 18% de obesidad (IMC mayor o igual a 30 Kg/m²) frente a y 12% de bajo peso (IMC menor a 20 Kg/m²) frente al 4 (13,2%) con obesidad, y 2 (6,25%) pacientes con bajo peso de nuestro estudio, explicando las diferencias por la mayor variedad de patologías oncológicas con distintos estadios que se incluyeron en el trabajo de Hurria (figura 6.1.2).

Los pacientes con CCR III y CCR IV perdieron peso de forma menos notable que el CNMP IV y presentaron mayor sobrepeso al diagnóstico; por lo tanto, los pacientes con CNMP IV del estudio a diferencia del CCR III y CCR IV, tienen en

su IMC un factor añadido de toxicidad y mortalidad con el consecuente mayor impacto en su supervivencia.

En cuanto a la polifarmacia, se determinó que el 50% de los pacientes con CCR IV y CNMP IV tomaban 3 o más fármacos al diagnóstico oncológico. Estos resultados son superiores a los que indica la literatura, en donde el 35% mayores de 70 años lo presentaron y hasta un 41% en mayores de 90 años (16). Las diferencias indican una mayor comorbilidad en este grupo de pacientes y por consecuencia un mayor riesgo e interacción de estos fármacos con la quimioterapia, comprometiendo la eficacia y adherencia al mismo y el porcentaje de mortalidad y toxicidad en este grupo de pacientes con enfermedad avanzada.

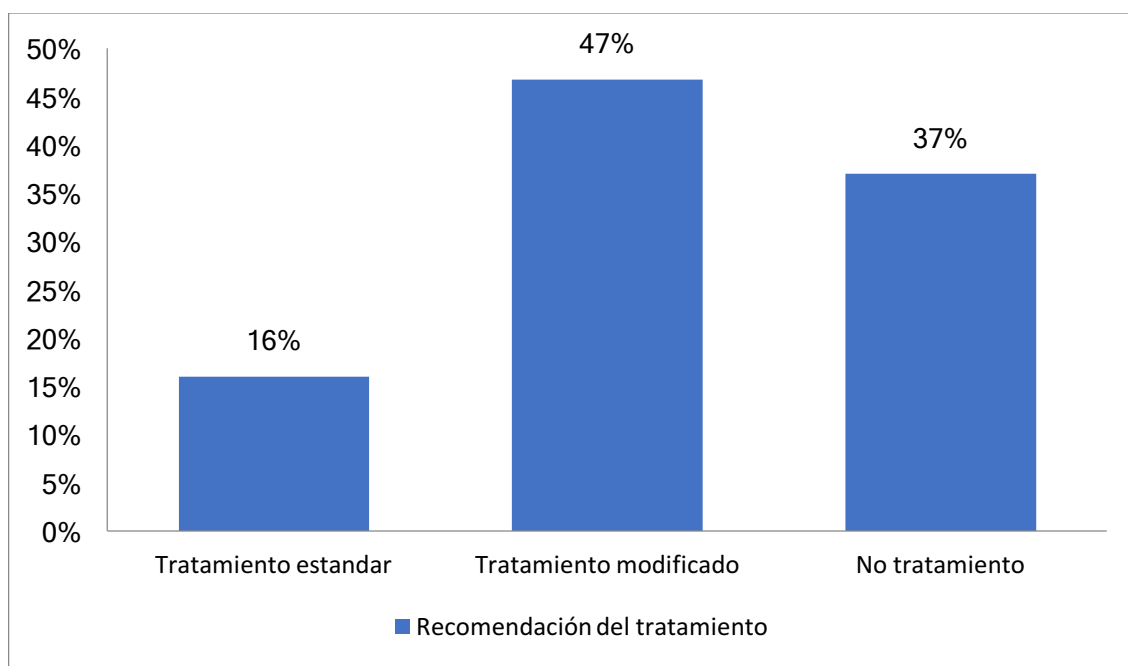
Globalmente los datos epidemiológicos indican una distribución por sexo similar a la recogida por la literatura; sin embargo, los pacientes mayores incluidos en nuestro estudio presentaron una mayor pérdida de peso previo al diagnóstico oncológico y presentaron mayor comorbilidad, reflejado a través de la polifarmacia y de la obesidad. Especial atención merece la marcada caquexia en los pacientes con CNMP IV que refleja un mayor riesgo de toxicidad y potencial mortalidad derivada del tratamiento. Dadas las diferencias en las características de la muestra, se debe tener en cuenta que estas podrían influir en el análisis comparativo con estudios previos por describir una población diferente a la representada en los estudios publicados. Estas características poblacionales debieran ser confirmadas en muestras más amplias para evitar los sesgos inherentes a un estudio con pequeño tamaño muestral monocéntrico.

8.2. Recomendación del tratamiento en los pacientes evaluados con EGI

Según la literatura, la recomendación del tratamiento en el paciente mayor tiene entre uno de sus pilares fundamentales el ECOG y el IK (116-118); sin embargo, los ensayos que avalan dichos test incluyen en menor medida a los pacientes mayores. Además, las enfermedades oncológicas y comorbilidades crónicas asociadas producen diferentes efectos en la calidad y esperanza de vida de las personas y con mayor énfasis en el paciente mayor, por ello muchos estudios ponen en duda el valor real de estas escalas (200), creando nuevos test para determinar la edad biológica con mayor fidelidad. Uno de los objetivos del estudio fue observar la recomendación del tratamiento según las recomendaciones del artículo publicado por Khöne y cols. (203), modificándolo según los resultados del riesgo de toxicidad y mortalidad precoz, y observar sus diferencias con las escalas tradicionales antes mencionadas.

En líneas generales observamos, en nuestro estudio, que los grupos de Khöne y cols. (203) asociados a los riesgos de toxicidad y mortalidad tienden a ser restrictivos, observando que un 84,3% de la muestra se le recomienda un tratamiento diferente al estándar y un 37,5% de los pacientes evaluados se les recomendó no recibir un tratamiento específico al considerarlo como paciente frágil; sin embargo, existen diferencias, en el estudio, entre tumor primario y estadio (figura 8.2.a).

Figura 8.2.a: Recomendación de tratamiento en pacientes con EGI



En relación al CCR III observamos que a un 40% de los pacientes se les recomienda un tratamiento modificado y 30% de ellos no se les recomienda tratamiento por fragilidad. Es interesante observar que el 80% de este grupo fue catalogado como ECOG 0-1 e índice de Karnofsky (IK) mayor a 80, en los que teóricamente podrían recibir un tratamiento estándar. Probablemente la escala de Khöne asociada a toxicidad y mortalidad precoz tiende a recomendar un tratamiento modificado en muchos pacientes por tener en consideración mayores aspectos de la edad biológica del paciente mayor, como el estado funcional, la comorbilidad y la asociación con síndromes geriátricos (203, anexo 19). Además, posiblemente el hecho de ejecutar un test que fue avalado para pacientes con enfermedad avanzada y no con intención adyuvante sea un factor importante a tener en cuenta. A pesar de todo ello, parece ser que los grupos de recomendación del tratamiento del estudio permiten tratar a un mayor grupo de pacientes con CCR III que en la práctica clínica habitual en donde según series históricas,

aproximadamente el 50% de los pacientes mayores con dicha patología no reciben tratamiento (270-272).

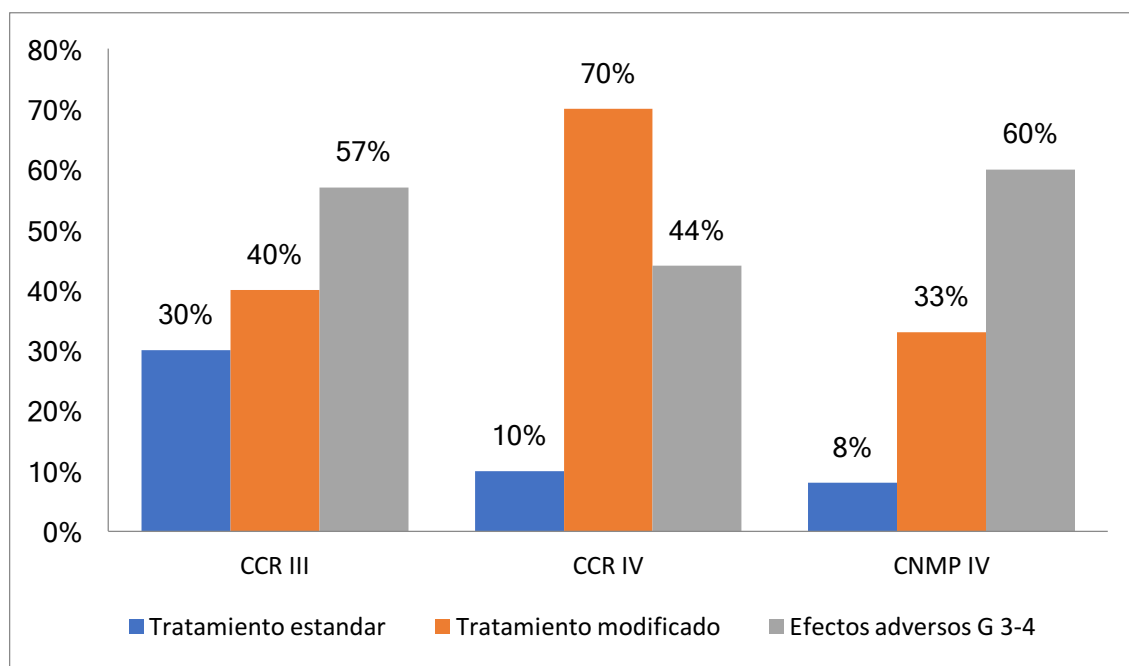
En cuanto al paciente con diagnóstico de CCR IV, un 80% de los pacientes se les recomendó un tratamiento oncológico diferente al estándar y un 20% de los pacientes se les recomendó no recibir tratamiento. Al observar la escala ECOG e IK en este grupo de pacientes vemos que el 60% de estos fueron catalogados como ECOG 0-1 y un 90% con IK mayor a 60, en teoría aptos para poder recibir tratamiento. En relación al tratamiento modificado, un 70% de los pacientes fueron asignados a este grupo en nuestro estudio. En la misma línea, el 30% y 10% de los pacientes fueron catalogados como ECOG 2 e IK menor de 60 respectivamente. Actualmente en el CCR IV, los test ECOG e IK no son los únicos factores para determinar la composición de un tratamiento oncológico. La localización y número de las metástasis, la posibilidad de reseccabilidad quirúrgica de las lesiones y la afectación funcional del paciente debido a ellas, son factores importantes a tener en cuenta.

Respecto al pacientes con diagnóstico de CNMP IV, la escala de Khöne asociada a mortalidad precoz y toxicidad tiende a ser más restrictiva. Observamos que a un 58% se les recomendó no recibir tratamiento y al 8% se les recomendó un tratamiento estándar. Comparándolo con la escala ECOG e IK, observamos que un 16% fue catalogado como ECOG 0-1 y 67% presentaron un IK mayor de 60, en los que se podría, según estas escalas, tener en cuenta para algún esquema de tratamiento. Como observamos en el CNMP IV, al igual que el CCR IV, los resultados, de nuestro estudio, tiende a favorecer el tratamiento modificado o simplemente no recibir tratamiento, pero en el CNMP IV las restricciones son

mayores por las comorbilidades, el estado funcional y los síndromes geriátricos inherentes a la patología pulmonar. Se tiene que tener en cuenta, al igual que en el CCR III, que los grupos de Khöne no fueron diseñados para pacientes con patología pulmonar por lo que hacen falta mayores estudios para consolidar estos resultados en este grupo de pacientes.

Se intentó buscar una correlación estadística entre la recomendación del tratamiento de nuestro estudio, con la modificación del tratamiento oncológico posterior y con el riesgo de toxicidad sin encontrar una correlación estadísticamente significativa. Estos resultados probablemente se deban por el tamaño muestral del estudio. Sin embargo, observamos un resultado estadísticamente significativo al correlacionar la recomendación del tratamiento con los efectos adversos grado 3-4 producido por los mismos. Por lo que a mayor porcentaje de tratamiento estándar recomendado se produjo mayores efectos adversos. Estos resultados ponen de manifiesto que, a pesar de seleccionar pacientes con diferentes estrategias, la toxicidad al mismo es importante con especial impacto en el CNMP IV (figura 8.2.b).

Figura 8.2.b: Recomendación de tratamiento y efectos adversos grado 3-4



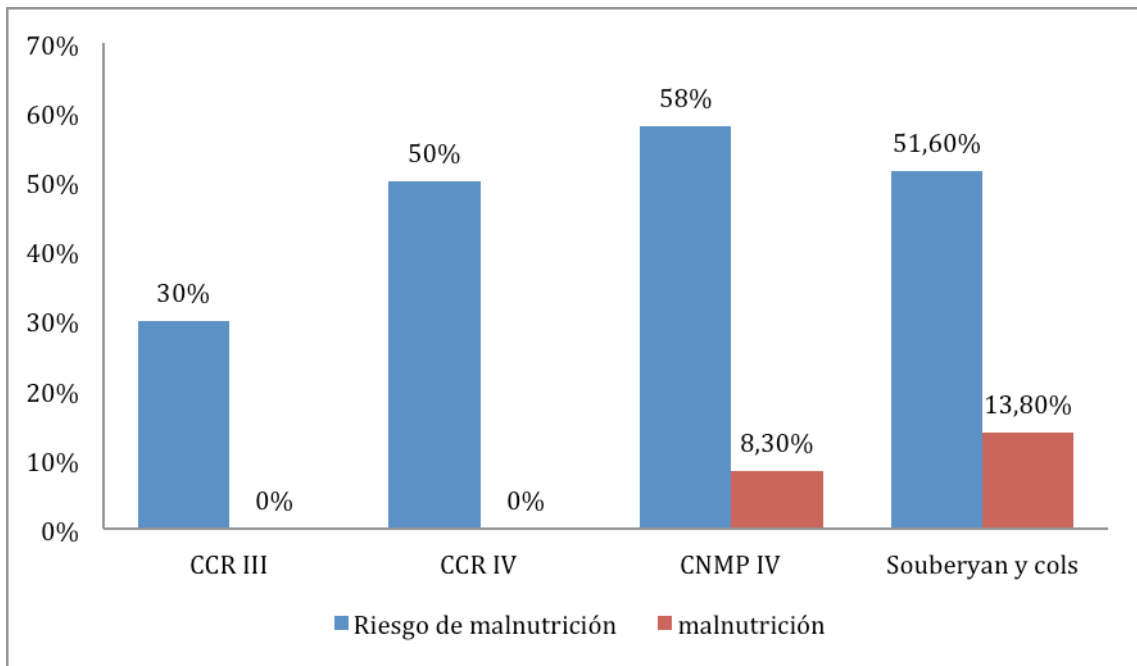
Al evaluar la recomendación del tratamiento con el riesgo de mortalidad observamos una relación directamente proporcional significativa, por lo que una recomendación de tratamiento estándar se correlacionó a mayor mortalidad. Puesto que el riesgo de mortalidad se tiene en cuenta en la recomendación final del tratamiento, podría concluirse que el riesgo de mortalidad es una de los factores determinantes en la decisión de la recomendación del tratamiento.

Con la finalidad de obtener factores independientes que tengan importancia en la recomendación del tratamiento se intentó. realizar el análisis de regresión logística en este grupo de pacientes, que no fue concluyente probablemente debido al tamaño muestral del estudio.

8.3 Evaluación geriátrica integral (EGI)

En el test Mini Nutritional Assessment (MNA), observamos que el 8,3% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV presentaron malnutrición al diagnóstico mientras que ningún paciente con CCR III y CCR IV lo presentó. Además, el 58%, 50% y 30% de los pacientes con CNMP IV, CCR IV Y CCR III respectivamente, presentaron riesgo de malnutrición. Estos datos son similares a los del estudio de mortalidad precoz de Souberyan y cols (220), en donde el 51.6% de los pacientes presentaron riesgo de malnutrición y 13.8% presentaban malnutrición al diagnóstico. El test MNA está relacionado muy estrechamente a la predicción de mortalidad precoz en nuestro estudio por lo tanto dicho test es un potencial indicador de supervivencia. Por este motivo creemos que su realización es de especial relevancia en la práctica clínica habitual en este grupo de pacientes. También se definen claramente las diferencias a nivel nutricional entre la enfermedad avanzada y la enfermedad localizada, por lo que probablemente este test tenga menor sensibilidad para definir un tratamiento adyuvante en el CCR III. Merece una consideración especial el grupo de pacientes con CNMP IV, en los que la confluencia de una mayor proporción de caquexia, pérdida de peso y malnutrición podrían ser las responsables de las diferencias de la recomendación, en el impacto del tratamiento y en las perspectivas de supervivencia. (figura 8.3.a).

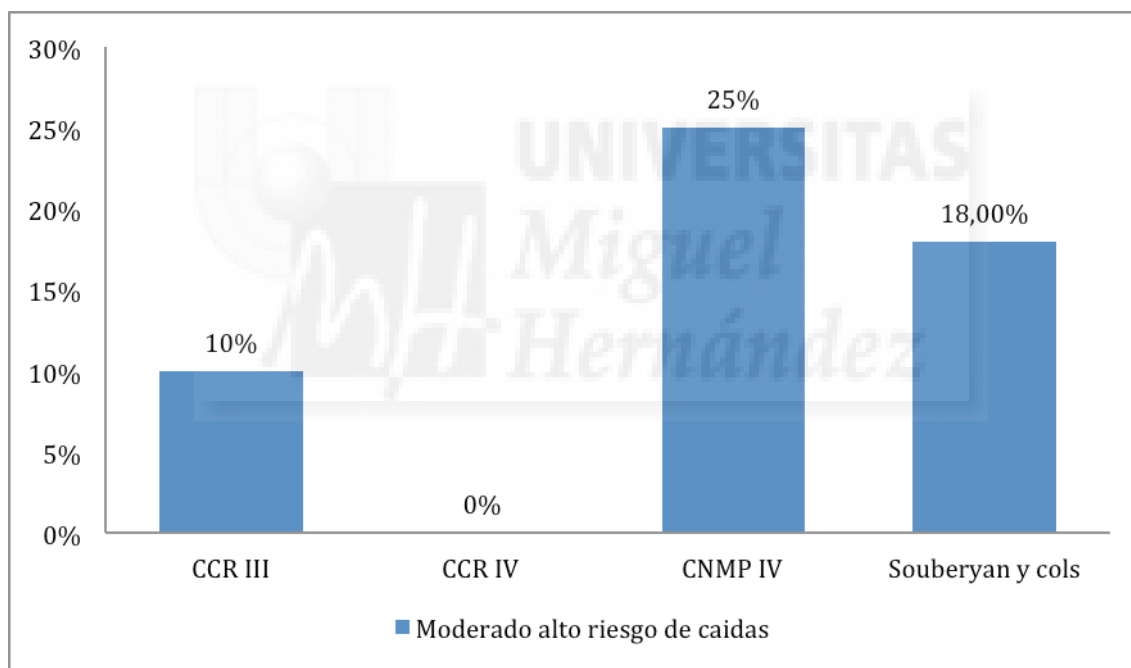
Figura 8.3.a: Test MNA en el grupo evaluado con EGI (220)



En cuanto a los resultados del test GUG, el 90% de los pacientes con CCR III, 90% con CCR IV y el 75% de los pacientes con CNMP IV presentaron bajo a moderado riesgo de caídas por alteraciones en la marcha y el equilibrio. El 25% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV presentaron un alto riesgo. Probablemente las diferencias observadas con el análisis de Souberyan y cols. (220), en donde se describe un 18,1% con alto riesgo de caídas, se deba a que la cerca de la mitad de los pacientes de dicho estudio fueron diagnosticados de neoplasias hematológicas (Linfoma No Hodgkin) y no tumores sólidos avanzados como en nuestro estudio. Una vez más se observan diferencias, en porcentaje, entre la patología digestiva y la pulmonar y entre la enfermedad avanzada y la localizada. Además, el CNMP IV presenta pacientes con mayor deficiencia en la movilidad por comorbilidad, frente al CCR IV. Lo que implica tener mayor dependencia y tener menor posibilidad de recibir tratamiento específico, con el consiguiente impacto pronóstico.

El test GUG es importante en nuestro estudio para determinar la mortalidad precoz, conjuntamente con el MNA. Observamos que el paciente con enfermedad avanzada es el que más se podría beneficiar de añadir estos test en la práctica clínica y en especial el paciente con CNMP IV. Sería conveniente estudios con mayor tamaño muestral en los que estuvieran adecuadamente representados los diferentes tipos y estadios tumorales que nos permitieran confirmar la efectividad de estos test como herramienta útil para determinar una recomendación adecuada de tratamientos oncológicos (figura 8.3.b)

Figura 8.3.b: Test GUG en el grupo evaluado con EGI (220)



Leyenda: moderado alto riesgo de caídas: puntuación mayor a 20 segundos

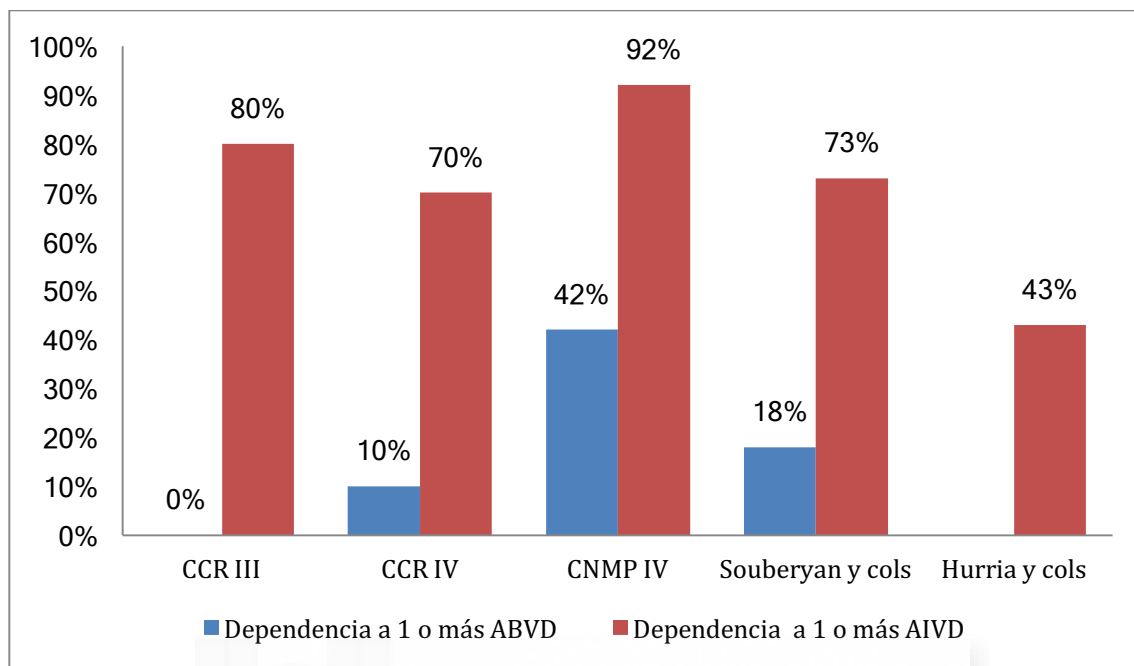
Mediante el test de Katz se evaluaron 6 funciones de las actividades de la vida diaria (lavado, vestido, uso del retrete, movilización, continencia y alimentación). El 10% de los pacientes con diagnóstico de CCR estadio IV fueron catalogados como dependientes para las 6 funciones y el 30% fueron dependientes para 1 a 5 funciones. Todos los pacientes con diagnóstico de CCR III fueron independientes

para las ABVD y un 42% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV fueron dependientes para 1 a 5 funciones, mostrando mayor fragilidad para las ABVD al igual que los pacientes con CCR IV. El test de Katz es importante en nuestro estudio porque forma parte de las diferentes variables para la recomendación de tratamiento. Claramente se observa que el test aplicado a los pacientes con CCR III, a diferencia de la enfermedad avanzada, no es capaz de determinar con mayor precisión el estado funcional al diagnóstico; sin embargo, en el CCR IV y CNMP IV es una variable importante a tener en cuenta. En los pacientes con CNMP IV y CCR IV, el test de Katz parece ser una herramienta útil e importante para la elección de tratamientos específicos, por lo que se recomendaría su uso en la práctica clínica habitual (figura 8.2.c).

En relación al test que determina las actividades instrumentales de la vida diaria (Lawton and Brody) se observó, a diferencia del test de Katz que sólo un 30% de los pacientes con CCR III fueron catalogados como totalmente independientes para dichas actividades y solo 1 paciente con CNMP IV fue independiente para todas las actividades instrumentales. El 80% de los pacientes con diagnóstico de CCR IV fue dependiente en 1 o más funciones instrumentales de la vida diaria (figura 8.3.c)

Figura 8.3.c: Test de Katz y Lawton and Brody en el grupo evaluado con EGI

(220, 200)



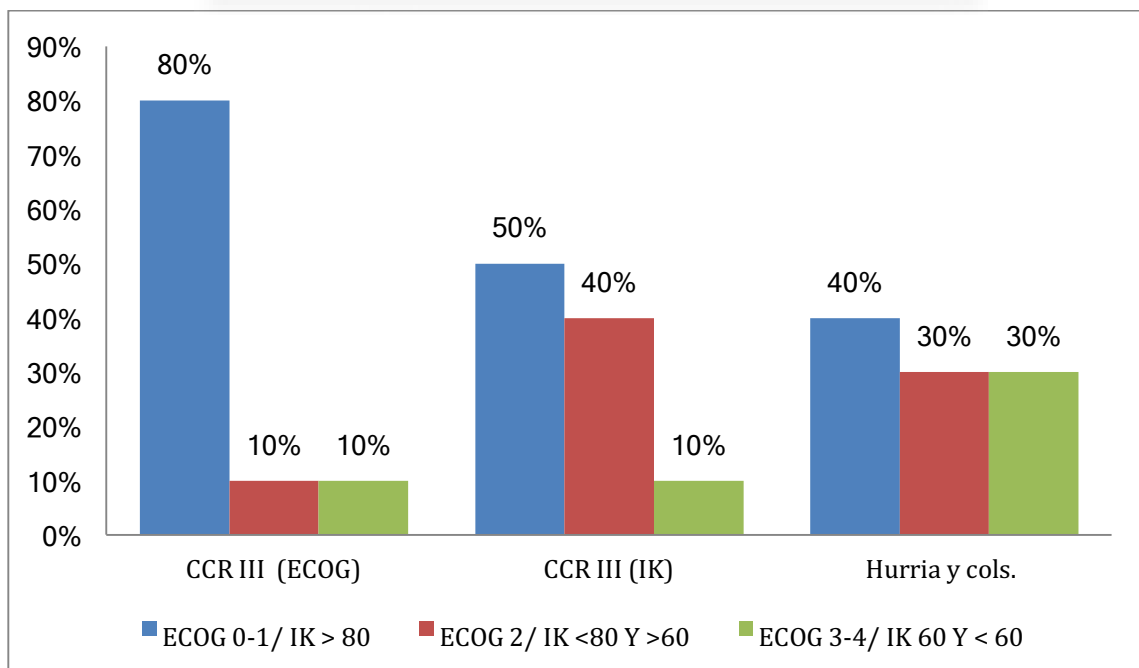
Leyenda: ABVD: Actividades básicas de la vida diaria, AIVD: actividades instrumentales de la vida diaria

Estos resultados podrían reflejar que si bien la gran mayoría de pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en estadios III y IV pueden ser independientes a nivel de cuidado personal y actividades básicas, una gran mayoría de ellos no lo son para actividades instrumentales y sociales como utilizar dinero, responsabilidad sobre su propia medicación, el usar medios de transporte ir de compras, prepararse la comida o usar el teléfono, indicando que probablemente estos aspectos a nivel social tengan que tomarse en cuenta al indicar un tratamiento con quimioterapia y la gestión posterior de la toxicidad que pudiese ocurrir. En el CNMP IV el déficit en actividades básicas e instrumentales es aún más acusado, probablemente debido a que las AIVD y ABVD son precozmente menoscabadas por la sintomatología oncológica del propio tumor y en su comorbilidad previa. Los datos obtenidos son similares al análisis de Souberyan

(220) en donde el 18% presento algún déficit en las ABVD y un 73% lo presentó en las AIVD, y al análisis de Hurria (200) en donde un 43% de la muestra requería asistencia para las AIVD. Ambos test son importantes en determinar el estado funcional del paciente mayor y probablemente pueda ser recomendable en el escenario de la enfermedad avanzada, así como en la localizada subsidiaria de tratamiento adyuvante.

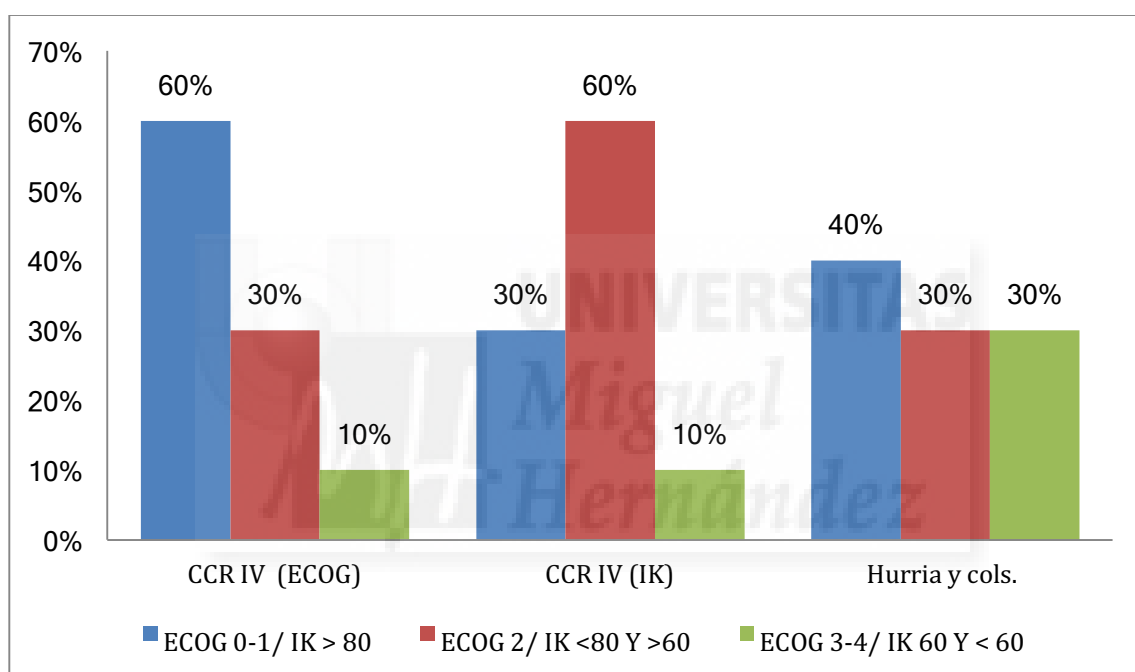
En relación al ECOG y el IK observamos que el 10% de los pacientes con diagnóstico de CCR III y el 10% con CCR IV tuvieron un ECOG mayor o igual a 3. Estos datos están relacionados con los hallazgos del IK, en donde el 10% de los pacientes con CCR III y el 10% con CCR IV tuvieron un IK menor a 60. Según los resultados, y en relación a las guías clínicas de la ESMO (271) sobre cáncer colorrectal metastásico, estos pacientes no serían candidatos a tratamiento con quimioterapia y serían aptos para iniciar un control sintomático (figura 8.3.d).

Figura 8.3.d: Test ECOG y Karnofsky en el CCR III (239, 200)



El 10% de los pacientes con CCR III y el 30% de los pacientes con CCR IV fueron catalogados como ECOG 2, a diferencia del IK, en donde el 40% con CCR III y el 60% con CCR IV presentaron un IK menor de 80 pero mayor a 60. Trasladando los resultados a las guías clínicas actuales (271), estos pacientes serían designados como pacientes frágiles, recibiendo un tratamiento ajustado a la extensión de la enfermedad y fragilidad de los pacientes (figura 8.3.e).

Figura 8.3.e: Test ECOG y Karnofsky en el CCR IV (239, 200)

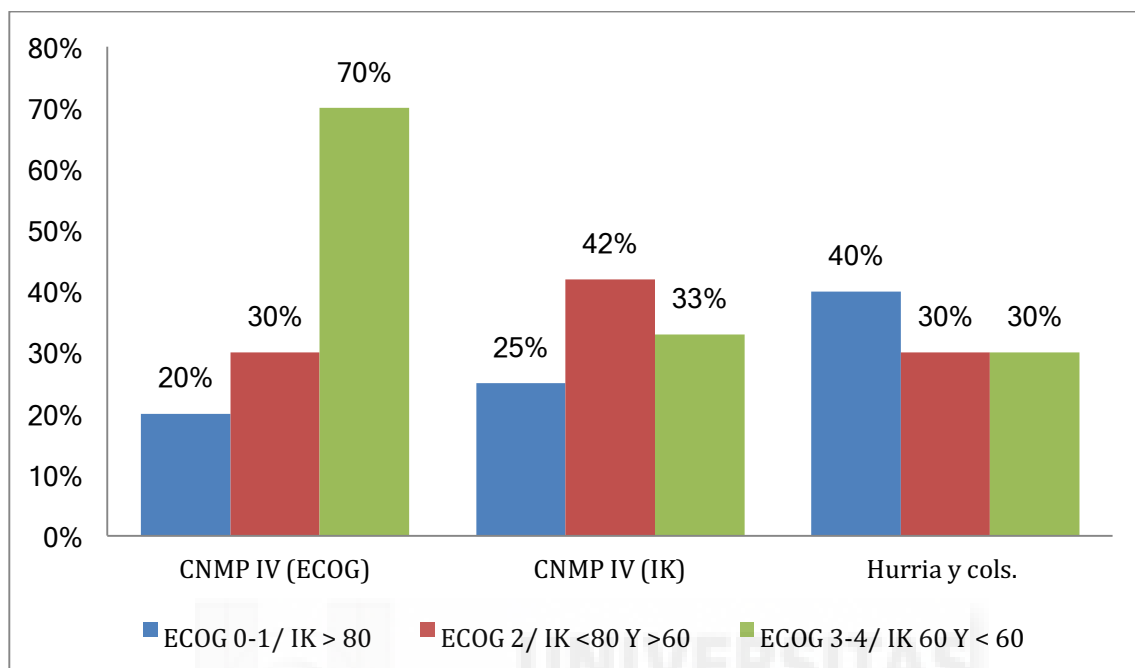


Como observamos, el ECOG y el IK presentan coincidencias al identificar pacientes claramente no aptos para tratamiento en los tumores digestivos.

Respecto al CNMP IV, sólo el 16% y 25% de los pacientes con CNMP IV tuvieron un ECOG 0-1 e IK mayor a 80 al diagnóstico respectivamente. Según lo estipulado por las guías clínicas actuales de CNMP avanzado, sólo este porcentaje de pacientes de la muestra serían aptos para recibir tratamiento con quimioterapia. También en este grupo de pacientes el IK se correlaciona directamente con el

ECOG en mayor medida que el cáncer colorrectal (CCR). (figura 8.3.f)

Figura 8.3.f: Test ECOG y Karnofsky en el CNMP IV (239, 200)



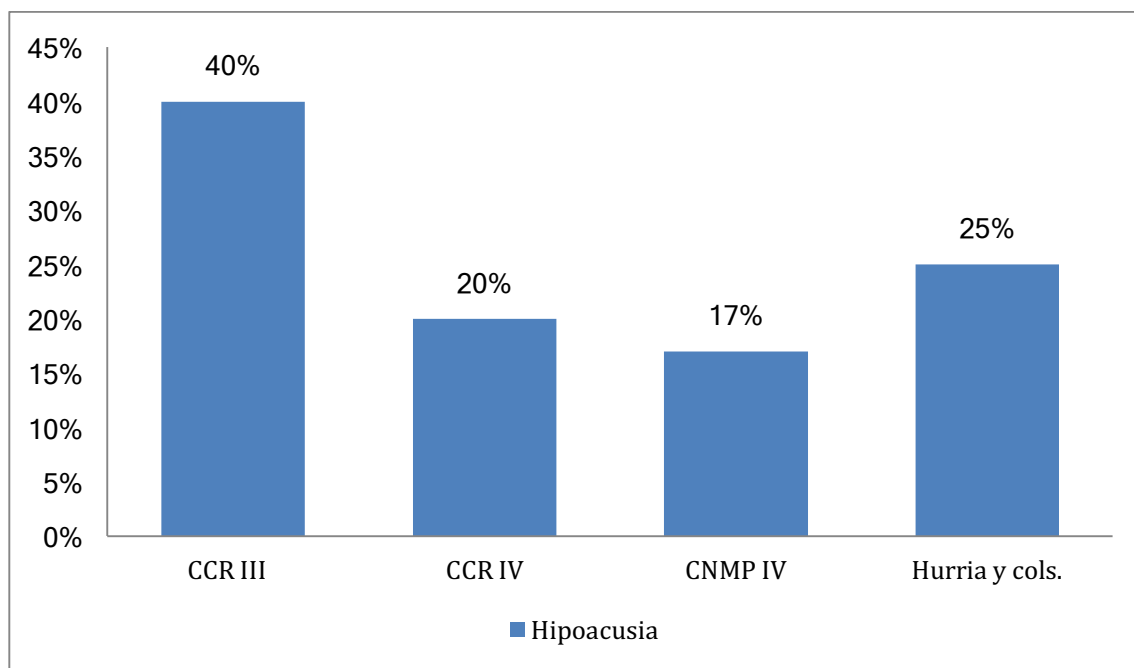
Globalmente y según la literatura, en el análisis de toxicidad de Hurria (200) 40% de los pacientes tuvieron un IK de 100 y el 70% tuvieron un IK mayor a 70. Las diferencias respecto a nuestro estudio probablemente se deban a que en el estudio de Hurria y cols. se reclutaron otras patologías oncológicas como el cáncer de mama, el ginecológico o el genitourinario y a que muchos pacientes de la muestra no eran estadios avanzados. Sin embargo, se tiene que tener en cuenta que los resultados de toxicidad de Hurria y cols. tampoco tuvieron una correlación proporcional con el IK (tabla 1.3.3.b), en donde el test de toxicidad elaborado fue más sensible que el IK en predecir toxicidad al tratamiento (200).

En relación al test de caídas en los últimos 6 meses previos al diagnóstico, sólo 1 (10%) paciente con diagnóstico de CCR III respondió afirmativo. En el análisis de Hurria y cols. el 18% de los 91 pacientes evaluados respondió afirmativo. En

nuestro estudio se incluyó el test de caídas como parte importante de la escala de toxicidad, teniendo en cuenta que es un buen indicador de fragilidad, comorbilidad y discapacidad (230). Probablemente el tamaño muestral impida el mejor rendimiento del test y extraer mejores conclusiones en nuestro estudio. El test de caídas podría incluirse como parte del test GUG con la finalidad de poder ser aplicado en la práctica clínica habitual, reduciendo tiempos en la ejecución de los diferentes test con los pacientes.

Curiosamente un 40% de los pacientes con diagnóstico de CCR III afirmó tener una pérdida de la audición al diagnóstico. Menos del 20% de los pacientes con CCR IV y CNMP IV refirieron tenerla. El dato es interesante porque en el análisis de Hurria (200), en donde el 25% de los pacientes lo presentaban y de ellos el 62% tuvo toxicidad al tratamiento grado 3-5, la pérdida de audición es un factor importante de predicción de toxicidad, probablemente por no entender las instrucciones del tratamiento, incorrectos datos en la anamnesis, problemas en el cumplimiento de la medicación y el aislamiento social que la hipoacusia supone. Sin embargo, el test presenta la limitación de ser una medición subjetiva en el que el paciente tiende a sobreestimar su audición cuando el déficit no es muy severo (figura 8.3.g).

Figura 8.3.g: Test de audición en el paciente mayor evaluado con EGI (200)



El test de subir escaleras puede relacionarse con los resultados de los test ECOG, Katz (en CCR III y CNMP IV) y el IK. Sólo 20% y 10% pacientes con CCR III y CCR IV, respectivamente, afirmaron tener limitaciones al subir escaleras, a diferencia del 66% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV. En el análisis de Hurria y cols. el 22% de los pacientes lo presentaban. Las diferencias observadas en el grupo con diagnóstico de CNMP IV se explica por la patología pulmonar crónica que casi siempre acompaña a estos pacientes. Sin duda es un test importante para establecer fragilidad y predecir toxicidad en nuestro estudio, pudiéndose incluir fácilmente en la práctica clínica habitual. De forma interesante los resultados de este test son diferentes con los resultados del test de Katz para los pacientes con CCR IV. Probablemente estos pacientes presentan otros problemas en las ABVD y no sólo la movilidad.

En relación a la evaluación de la comorbilidad, mediante el test de Charlson, se evidenció que el 80% y 60% de los pacientes con CCR III y CCR IV respectivamente no presentaron comorbilidad al diagnóstico oncológico. Ningún paciente con cáncer colorrectal presentó comorbilidad alta según el test. Diferente situación se observó con el CNMP IV, donde el 58% de los pacientes presentaron comorbilidad baja y el 25% de los pacientes presentaron comorbilidad alta al diagnóstico. Los datos obtenidos podrían tener un impacto en el resultado de la mortalidad. En la mayor parte de pacientes con CCR III y CCR IV con ausencia de morbilidad, la mortalidad esperada a 1 año sería de aproximadamente 12% (según el test de Charlson) lo que permitiría, a la mayoría de ellos la posibilidad de recibir un tratamiento específico. Diferente situación ocurre en el CNMP IV, en donde 58% de los pacientes tendrían un riesgo de mortalidad al año del 26%, y el 16% de los pacientes tendrían un riesgo de mortalidad al año del 52 - 85%. Probablemente estos resultados sean uno de los factores de mayor relevancia para restringir el tratamiento oncológico a estos pacientes (249) (tabla 8.3.h).

Tabla 8.3.h: Test Charlson en el paciente mayor evaluado con EGI (249)

Test Charlson	Puntaje: 0	Puntaje 1-2	Puntaje 3 o >3
CCR III	80%	20%	0%
CCR IV	60%	40%	0%
CNMP IV	16%	60%	25%

Leyenda: Puntaje 0: ausencia de morbilidad, Puntaje 1-2: Comorbilidad baja, puntaje 3 o > a 3: comorbilidad alta

Los resultados de la evaluación de la comorbilidad, mediante el test ACE-27, mostraron que el 10% con CCR IV y el 30% con CCR III no presentaron ninguna comorbilidad, a diferencia de la totalidad de los pacientes con CNMP IV que la

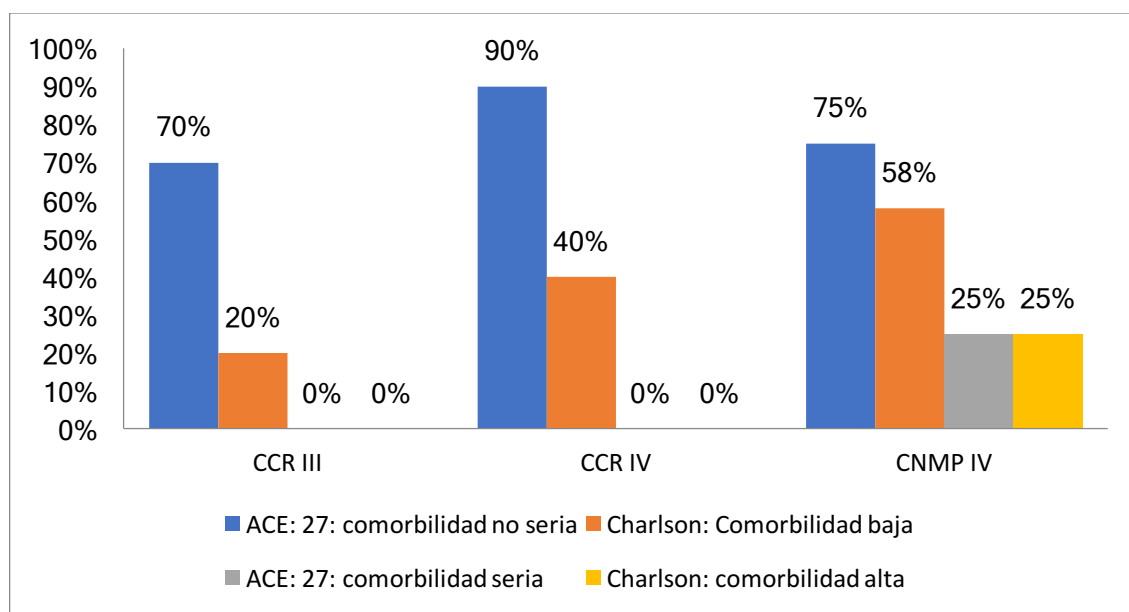
presentaron en algún grado. A pesar que la gran mayoría de pacientes con CCR III y CCR IV presentaron comorbilidad, ninguno fue catalogado como grave, a diferencia del 25% con del CNMP IV, que presentaron comorbilidades catalogadas como severas.

El test ACE- 27 pretende reflejar la gravedad de las comorbilidades, mediante un test muy detallado, con la finalidad de identificar candidatos a recibir diferentes tratamientos (230). En el análisis de toxicidad de Hurria y cols. (200), un 90% de los pacientes presentaron más de una enfermedad asociada al diagnóstico, pero no se estableció la severidad de estas para predecir toxicidad.

En nuestro estudio los resultados de los dos test en el cáncer digestivo fueron similares al identificar comorbilidad grave, pero diferentes en la detección de enfermedades que, si bien es cierto no son catalogadas como serias, podrían afectar un posible tratamiento oncológico. Probablemente se deban a que en el test de Charlson, el tener 1 o ninguna enfermedad se cataloga como ausencia de comorbilidades y en el test ACE-27 es suficiente con tener una enfermedad para ser catalogado como paciente con comorbilidad leve. Sin duda los test reflejan que los pacientes con enfermedades digestivas presentan escasa comorbilidad asociada y el test ACE-27 puede identificarlos con mayor exactitud.

En el CNMP IV, los dos test son capaces de identificar la severidad de las comorbilidades en similar porcentaje por lo que en este caso el test de Charlson y ACE-27 igualmente sensibles y útiles para determinar pacientes no potencialmente candidatos a tratamiento activo y perfectamente aplicable en la práctica clínica asistencia (figura 8.3.i).

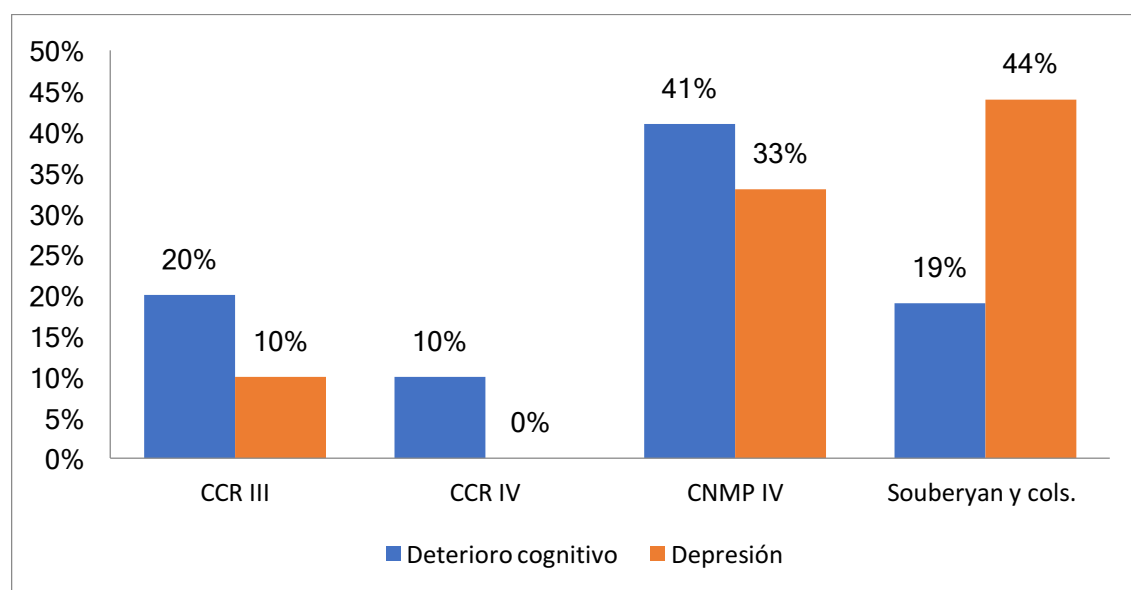
Figura 8.3.i: Test de Charlson y ACE-27 en el paciente evaluado con EGI (249)



Al evaluar el deterioro cognitivo mediante el test de Mini-mental, observamos que el 41% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV presentaron deterioro cognitivo frente al 10 y 20% del CCR estadio III y IV respectivamente. En el análisis de Souberyan y cols. se registró un 19% de los pacientes con deterioro cognitivo (220). El test cognitivo evalúa un gran espectro de la actividad intelectual del paciente mayor, entre ellos la memoria la percepción, comprensión, resolución de problemas, entre otros, que son básicos para entender y ser consciente de un tratamiento oncológico y de sus potenciales toxicidades, y además, permite al clínico evaluar la validez de otros tests como la escala de depresión o G-DS. El deterioro cognitivo en estos pacientes predispone a mayor riesgo y peor manejo de la toxicidad, mayor mortalidad y menor adherencia a tratamientos futuros, teniendo en cuenta el advenimiento de los tratamientos orales (230, 236), por lo que creemos que es importante incluir el test MMSE-30 en la práctica clínica habitual de los pacientes mayores con patología pulmonar avanzada.

En relación a la alteración anímica, observamos que el 33% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV tuvieron diagnóstico de depresión mediante el test de Yesavage y estos resultados son directamente proporcionales al grado de deterioro cognitivo observados previamente, tanto para el CCR III y IV y el CNMP IV. En el estudio de Souberyan y cols (220) se describió un porcentaje de depresión del 44%. Dicha proporción puede tener repercusiones terapéuticas decisivas al inicio y durante el tratamiento oncológico y puede ser explicado por el impacto negativo del deterioro físico, cognitivo y emocional que la enfermedad oncológica pulmonar y las comorbilidades precedentes afectan al paciente mayor. El 10% de pacientes con CCR III y 10% con CCR IV tuvieron diagnóstico de depresión en el estudio, por lo que probablemente hace falta mayor tamaño muestral, en este grupo, para consolidar estos resultados. Estos hallazgos podrían tener un potencial impacto en la práctica clínica habitual por el riesgo que supone tratar activamente a un paciente con depresión, pudiendo repercutir en la adherencia al tratamiento, la toxicidad en la mortalidad derivada del mismo (figura 8.3.k).

Figura 8.3.k: Deterioro cognitivo y depresión en paciente con EGI (220)



Respecto al estado social evaluado mediante el test de MOS, observamos que ningún paciente con CCR III, CCR IV y CNMP IV presentaron una puntuación que definiera falta de apoyo social. El puntaje obtenido por gran parte de ellos, sin diferencias en tumor primario, ni estadio, fue de buen o aceptable apoyo social. Dichos resultados debieran ser tomados con cautela ya que probablemente la información recogida (en presencia del paciente) fué sólo verbal sin confirmación de la situación social posterior en el domicilio. En el análisis de Hurria y cols (200), el test MOS fue uno de los de mayor importancia en la predicción de toxicidad, por lo que probablemente haga falta mayor tamaño muestral para obtener resultados concluyentes. En la práctica clínica habitual, talvez la opinión por parte de los trabajadores sociales combinado con el test de Lawton and Brody podría traducir con mayor exactitud la actividad y soporte social del paciente

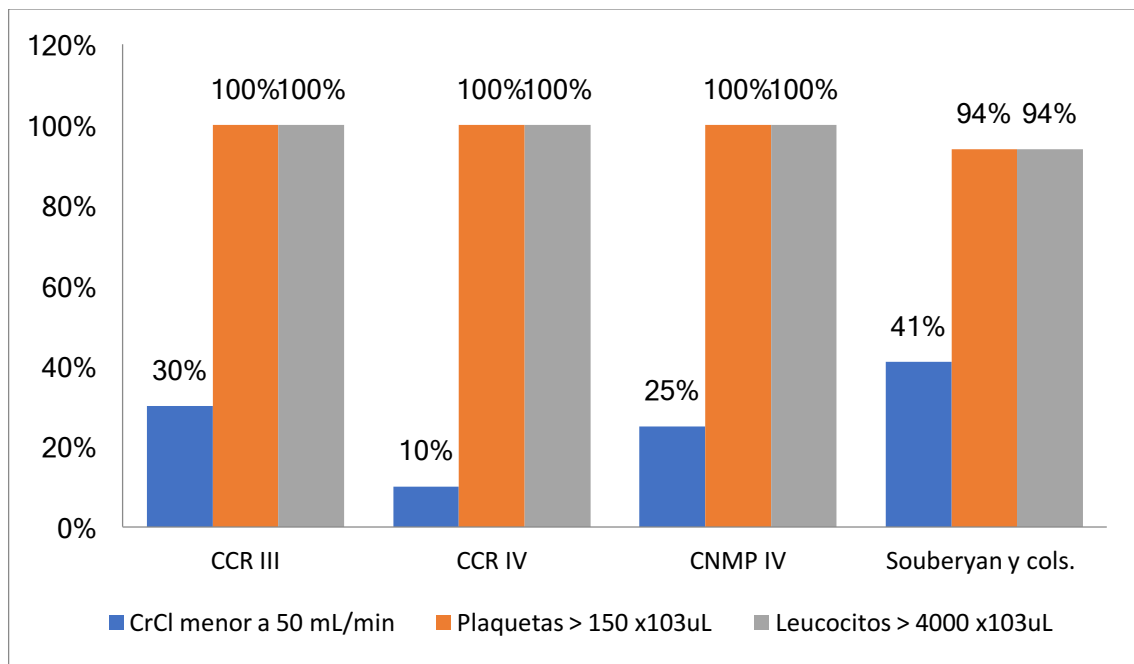
Como observamos el aspecto cognitivo, social y emocional del paciente mayor son factores a tener en cuenta al decidir iniciar un tratamiento oncológico. No se realiza de forma rutinaria fuera de una EGI y como lo hemos analizado tiene una especial importancia en el tratamiento, toxicidad y por ende mortalidad de este grupo en pacientes.

Respecto a los parámetros analíticos, el daño renal leve, reflejado por el aclaramiento de creatinina menor a 50 mL/min, fue interesantemente mayor en el CCR III (30%), seguido por el CNMP IV con un 20% de los pacientes. En el caso del CCR III pueda deberse probablemente a las secuelas de la cirugía oncológica a nivel colorrectal; sin embargo, hace falta mayor tamaño muestral para confirmar estos resultados.

El 16% de los pacientes con diagnóstico de CNMP IV presentaron un daño renal moderado (aclaramiento menor a 30 mL/min) en probable relación con la severidad de la enfermedad oncológica que se deduce del análisis de Souberyan (220), en donde el aclaramiento de creatinina así como la plaquetopenia fueron factores importantes de mortalidad precoz, pero que no fueron utilizados como herramienta de mortalidad al no alcanzar la significación estadística, además de no ser un factor independiente en su análisis multivariante. Dado el impacto de la función renal en el tratamiento oncológico, creemos que es necesario observar la evolución de la función renal durante el tratamiento y correlacionarlo con la edad y el sexo de los pacientes, como posible factor predictor de mortalidad y su implicación en la suspensión o modificación de la terapia oncológica.

También se observaron diferencias en cuanto a recuento de leucocitos (10.02 y 7,32) y cifras de LDH (413 y 539) en pacientes con diagnóstico de patología pulmonar y colorrectal respectivamente. De forma interesante, el recuento de leucocitos en el CCR III fue menor que en la enfermedad avanzada colorrectal y pulmonar, lo que podría reflejar menor inflamación sistémica que puede estar corroborado por la leve diferencia en el recuento de plaquetas y LDH como reactantes de fase aguda. Sin embargo, el resultado de leucocitos fue mayor que en el análisis de Souberyan (220) en donde el corte de relevancia estuvo en 4,000 x10³uL, por lo que no se podrían extraer conclusiones relevantes en cuanto a predicción de mortalidad (figura 8.3.m)

Figura 8.3.m: Parámetros analíticos en pacientes con EGI (220)



Leyenda: CrCl: aclaramiento de creatinina

8.4 Riesgo de toxicidad y mortalidad del tratamiento: grupo EGI

8.4.1 Análisis del riesgo de toxicidad: Grupo EGI

Con la finalidad de determinar el riesgo de toxicidad al tratamiento quimioterápico en la muestra evaluada se utilizó la escala obtenida por Hurria y cols (200).

En líneas generales, se observó que el 71,9% de la muestra presentó un riesgo moderado - alto de toxicidad. Fueron catalogados como pacientes con riesgo alto de toxicidad un 21% de los pacientes evaluados.

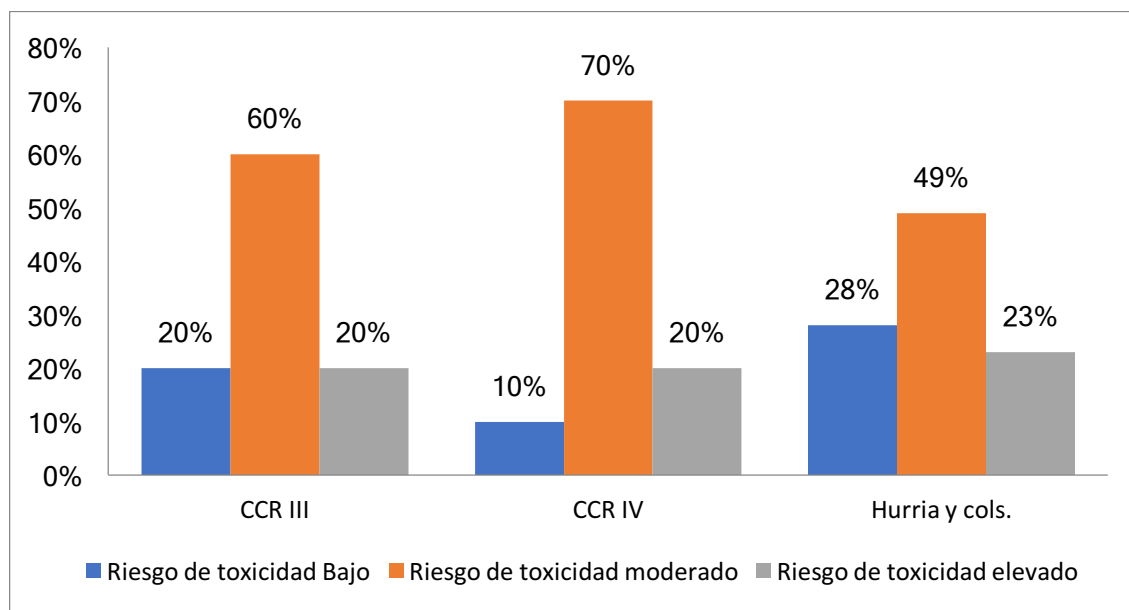
En relación al CCR III observamos que el 60% de la muestra obtuvo un riesgo moderado de toxicidad a la quimioterapia y que el 20% obtuvieron un riesgo de toxicidad alto. Al valorar el riesgo de toxicidad a quimioterapia, en monoterapia, las cifras fueron menores, con un 40% con riesgo de toxicidad moderado y un 10%.

de riesgo alto de toxicidad. Dado que en la actualidad no existe un consenso en el tipo de tratamiento y duración del tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes, resulta de especial importancia mayores estudios que determinen el riesgo de toxicidad con un mayor tamaño muestral.

En el grupo de pacientes con diagnóstico de CCR IV un 70% de los pacientes fueron catalogados como riesgo moderado de toxicidad a la quimioterapia y un 20% obtuvieron un riesgo de toxicidad alto. El riesgo de toxicidad de un tratamiento en monoterapia fue similar, 80% riesgo moderado y un 20% asignados a riesgo de toxicidad alto.

Nuestros resultados comparativamente fueron similares con lo descrito por Hurria y cols, en el que un 27,5% tuvieron un riesgo bajo de toxicidad, 48,9 riesgo moderado y un 23,4% un alto riesgo. En nuestro estudio se observó una tendencia en el CCR hacia un riesgo de toxicidad moderado, probablemente debido al mayor puntaje de toxicidad que la escala de Hurria otorga a la quimioterapia del cáncer digestivo, a la mayor pérdida de audición en el CCR III y al elevado porcentaje de pacientes dependientes para las AIVD. En relación a la monoterapia en el CCR III, observamos que al reducir el tratamiento el riesgo disminuye, en especial el riesgo moderado (figura 8.4.1.a).

Figura 8.4.1.a: Riesgo de toxicidad en los pacientes con CCR III y CCR IV

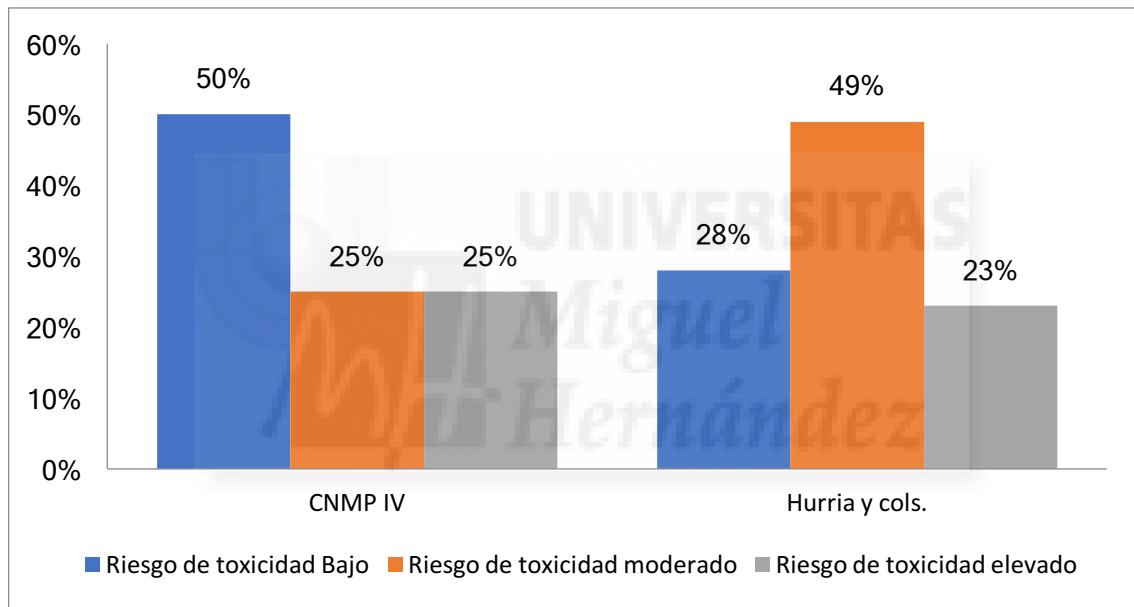


En relación al CNMP IV, el 50% de los pacientes fueron asignados a riesgo de toxicidad leve, 25% a riesgo moderado y 25% de los pacientes a riesgo de toxicidad alto de recibir tratamiento con quimioterapia. Los resultados obtenidos son diferentes a los planteados por Hurria y cols (200), existiendo una tendencia en nuestro estudio a agrupar a los pacientes en bajo riesgo de toxicidad. Probablemente el puntaje para las AIVD, el aclaramiento de creatinina, el no ser patología genitourinaria o digestiva (tienen mayor puntaje de riesgo) en esta patología en concreto, influyen en el resultado final. También se debería tener en cuenta que el tipo de quimioterapia en el cáncer digestivo y pulmonar son diferentes, siendo potencialmente más tóxico en el CNMP IV. Por lo mencionado, cabe destacar que el análisis de Hurria y cols, en el que se incluyeron 143 (29%) pacientes con CNMP sin especificar estadio, sólo evaluaba el carácter de poliquimioterapia o en monoterapia sin tener en cuenta el tipo de tratamiento. Otras escalas como CRASH, se empiezan a utilizar de forma conjunta y proporcionan un

factor de corrección según la quimioterapia específica.

Globalmente podríamos concluir que nuestro estudio, comparativamente con el estudio de Hurria y cols, la distribución de los riesgos de toxicidad es similar para CCR III y IV, no así para el CNMP IV. El test de CRASH es un componente que permitiría evaluar más estrictamente el factor quimioterapia dentro del cálculo del riesgo de toxicidad a un tratamiento determinado (figura 8.4.1.b).

Figura 8.4.1.b: Riesgo de toxicidad en los pacientes con CNMP IV (200)

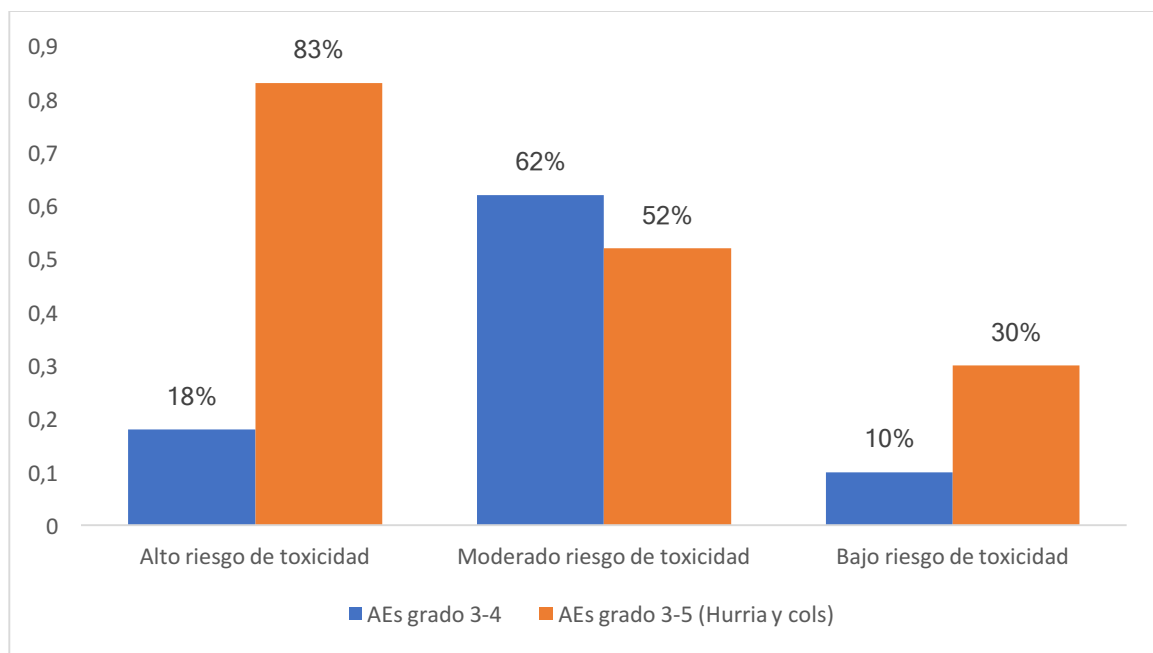


Entre los efectos adversos (AEs) grado 3-4 observamos que más de la mitad (57%) de los pacientes tratados con diagnóstico de CCR III, 55% con diagnóstico CCR IV, y 60% con CNMP IV los presentaron. En el estudio de Hurria y cols (200), 39 (30%), 117 (52%) y 109 (83%) pacientes que fueron catalogados como de bajo, moderado y alto riesgo de toxicidad respectivamente, presentaron AEs grado 3-5, mientras que en nuestro estudio 1 (10%), 7 (62%) y 2 (18%) pacientes que fueron catalogados como de bajo, moderado y alto riesgo de toxicidad respectivamente,

presentaron AEs grado 3-4. Por tumor primario y estadio observamos que 1 (33%), 1 (50%) y ningún paciente con CNMP IV, CCR IV y CCR III respectivamente, con riesgo alto de toxicidad, presentaron algún AEs durante el tratamiento. Respecto al riesgo moderado de toxicidad, observamos que 1 (33%) 2 (30%), y 4 (57%) con diagnóstico de CNMP IV, CCR III y CCR IV respectivamente lo presentaron. Sólo 1 paciente con CNMP IV y riesgo bajo de toxicidad presentó algún efecto adverso grado 3-4 durante su tratamiento (figura 8.4.1.c)

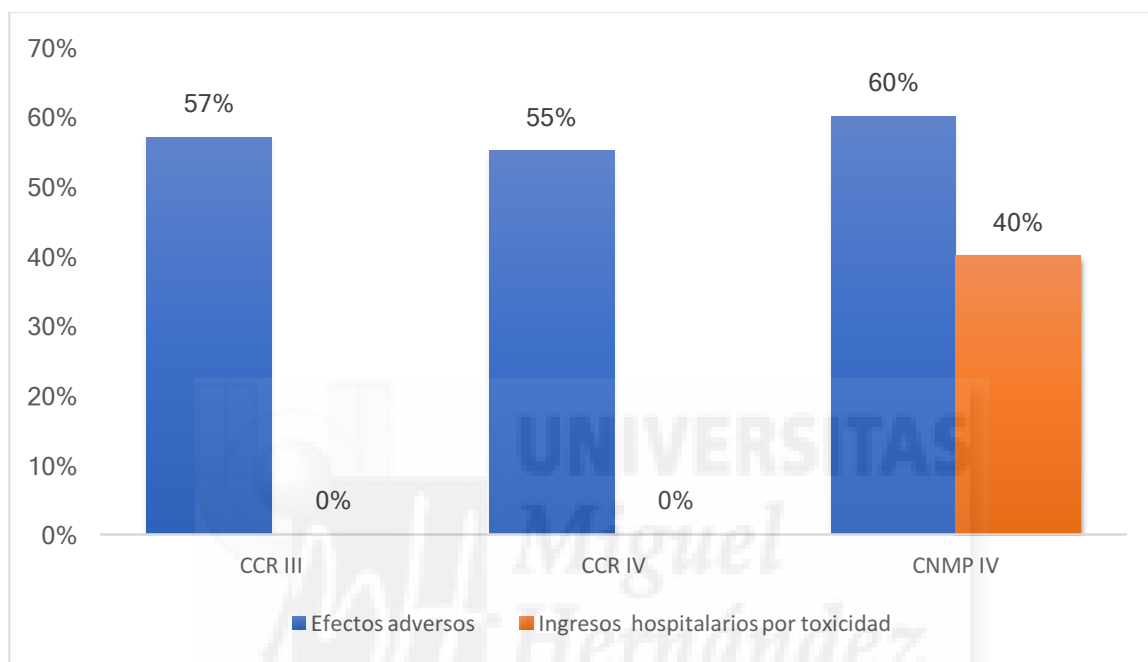
En nuestro estudio el alto riesgo de toxicidad pudo determinar AEs en un alto porcentaje de pacientes con enfermedad avanzada. Los resultados podrían explicarse porque al identificar una predicción de alto riesgo de toxicidad, recomendamos un tratamiento modificado, y consecuentemente la toxicidad fue menor. Es probable que la toxicidad que se predecía podía ser alta, no lo fue por la modificación del tratamiento realizado.

Figura 8.4.1.c Efectos adversos e ingresos por toxicidad



A pesar de las cifras de AEs en el CCR III y CCR IV, ningún paciente de estos grupos tuvo un ingreso hospitalario por toxicidad, siendo diferente en el CNMP IV en donde un 40% fueron ingresados por dicho motivo figura (8.4.1.d)

Figura 8.4.1.d Efectos adversos e ingresos por toxicidad



Intentando establecer una correlación entre el riesgo de toxicidad evaluado por el test de Hurria (200) y los AEs registrados en los pacientes tratados, no se encontró una relación estadística mediante el test de Spearman y Tau-b-Kendall

8.4.2 Análisis de la predicción de mortalidad precoz: grupo EGI

Se realizó el test de Souberyan y cols. (220) para asignar riesgo de mortalidad precoz al grupo de 32 pacientes evaluados según la EGI. Observamos claras diferencias entre el CCR y el CNMP IV. El 76% de los pacientes con CNMP IV presentaron riesgo de mortalidad dentro de los primeros 6 meses al diagnóstico a

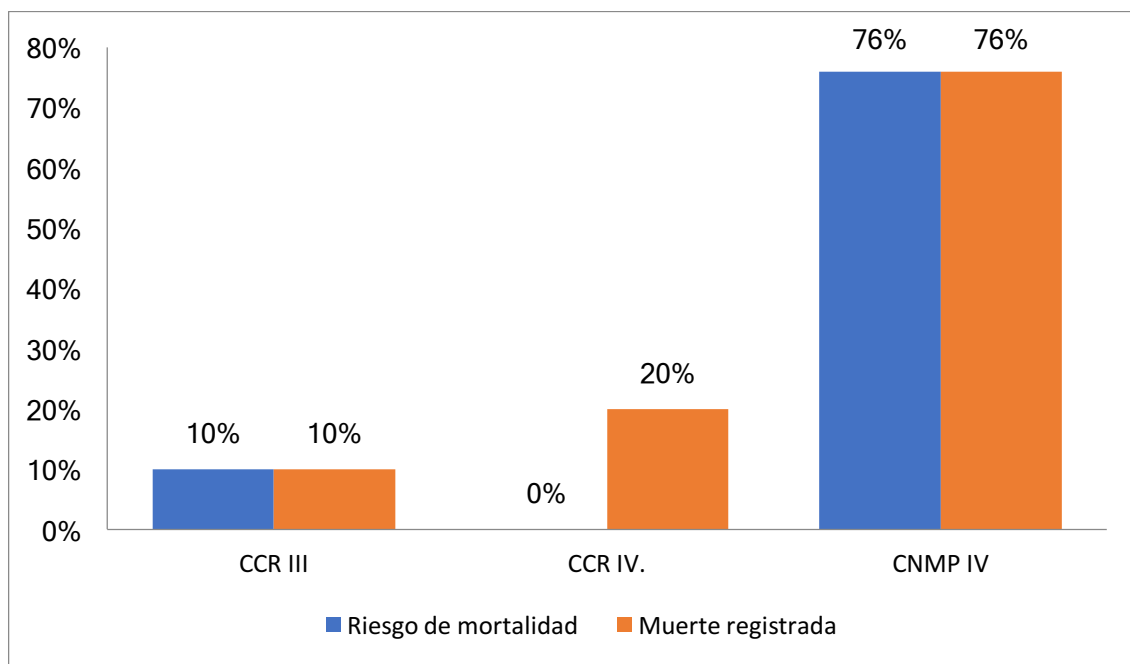
diferencia del 10% del CCR III y de ningún paciente con diagnóstico de CCR IV.

El test se basa en los test MNA y el test GUG en donde el CNMP IV obtiene peores resultados. Hay que tener en cuenta que el análisis de Souberyan fue diseñado en pacientes fundamentalmente con tumores hematológicos (57%) y gástricos (30%) por lo que probablemente los resultados en la patología pulmonar, que presenta mayor comorbilidad, se asocien peores puntajes.

Correlacionando el riesgo de mortalidad precoz con la muerte registrada en el seguimiento observamos marcadas coincidencias. El 76.7% de los pacientes con CNMP estadio IV fallecieron a los 6 meses, frente al 10% y 20% con diagnóstico de CCR estadio III y IV respectivamente, siendo la patología tumoral la causa más frecuente de fallecimiento en el CNMP IV en el 80% de los pacientes, 10% en el CCR IV y ningún paciente con CCR III. En el trabajo de Souberyan el 73% de los pacientes tuvieron como causa de muerte, la enfermedad tumoral.

El riesgo de mortalidad coincide en la mayoría de los casos con la muerte acontecida en los 6 primeros meses tras el diagnóstico. Como lo hemos mencionado anteriormente los resultados se explican porque el test refleja con mayor exactitud la comorbilidad, la situación funcional y nutricional del paciente en los pacientes del estudio. Es una herramienta útil en la práctica clínica habitual y puede ser de importancia en la toma de decisiones respecto a la recomendación de tratamientos oncológicos (figura 8.4.2.a).

Figura 8.4.2.a: Riesgo de mortalidad y muerte registrada: grupo EGI



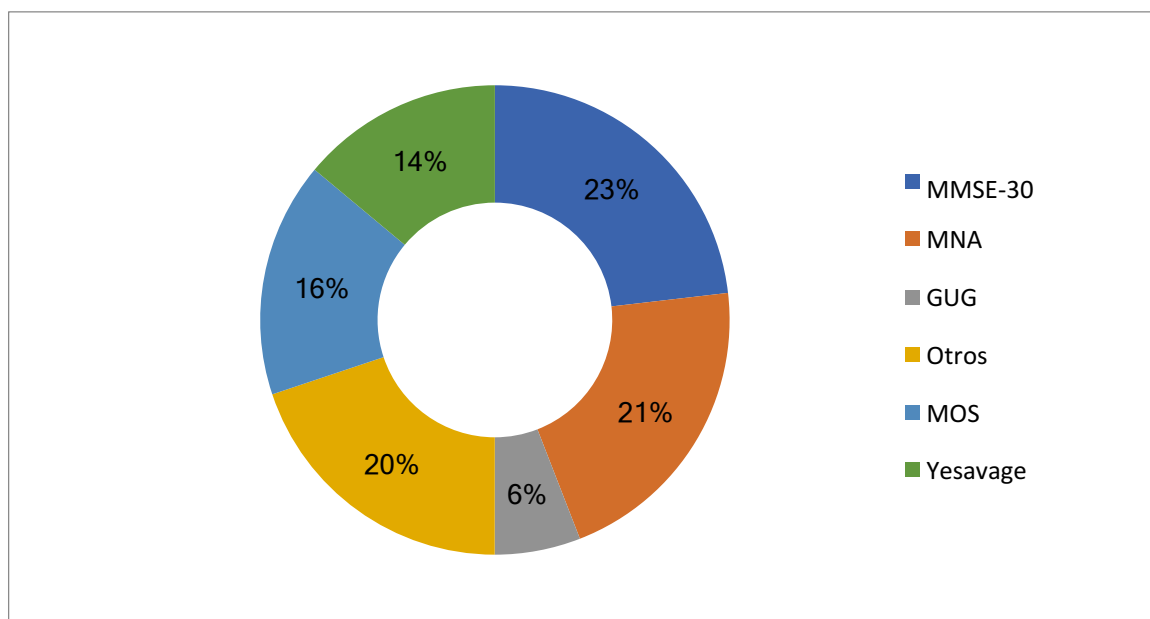
A pesar que se evidencia un alto índice de coincidencia entre la mortalidad precoz y el fallecimiento a los 6 meses, no alcanzó la significación estadística mediante los test de Spearman y Kendall, probablemente debido al tamaño muestral.

8.5 Factibilidad de la evaluación geriátrica integral (EGI)

Con la finalidad de determinar la factibilidad de la evaluación geriátrica integral (EGI) en la práctica clínica habitual, se cuantificó, en minutos, la duración de cada test empleado en los 32 pacientes de la muestra. Probablemente los test que revistieron mayor complejidad en su realización, como el test MMSE-30 o el test MNA fueron los que más minutos con diferencia requirieron para su realización respecto a otros test. En el análisis de Souberyan y cols. (220), utilizaron y recomiendan los test abreviados de MNA y GUG. También recomiendan que dichos test pudieran ser realizados por personal entrenado y de enfermería, antes de la consulta de oncología, abreviando los tiempos de la EGI.

La media de duración de la evaluación geriátrica integral fue de 36 minutos, por lo que conociendo de antemano la duración promedio de una consulta médica, la realización de la EGI requiera de una consulta adicional previa a la recomendación final del tratamiento hasta que probablemente la media de duración se acorte al obtener mayor habilidad al ejecutarla. La realización de la EGI requiere entrenamiento al personal que lo va a ejecutar para tener siempre resultados fiables, independientemente del evaluador, lo que implica una curva de aprendizaje y recursos extras del sistema hospitalario además, de un aumento de visitas a diferentes consultas por parte del paciente y reuniones periódicas de un equipo multidisciplinar para la evaluación de los casos. Sin embargo, los beneficios que se podrían obtener en la reducción del gasto farmacológico, reducción de ingresos hospitalarios, tratamiento de las complicaciones por toxicidad y el planificar un tratamiento sintomático domiciliario, compensaría el gasto de ejecución (figura 8.7).

Figura 8.7: Porcentaje del tiempo empleado en ejecutar los test de la EGI



8.6 Grupo histórico y comparación de resultados con el grupo EGI

8.6.1 Comparación de los datos epidemiológicos

Tras evaluar los resultados de los 32 pacientes, mediante la evaluación geriátrica integral (EGI), se documentaron 30 historias clínicas de forma retrospectiva, denominándolo grupo histórico con la finalidad de intentar comparar los resultados del grupo evaluado con la EGI y este grupo.

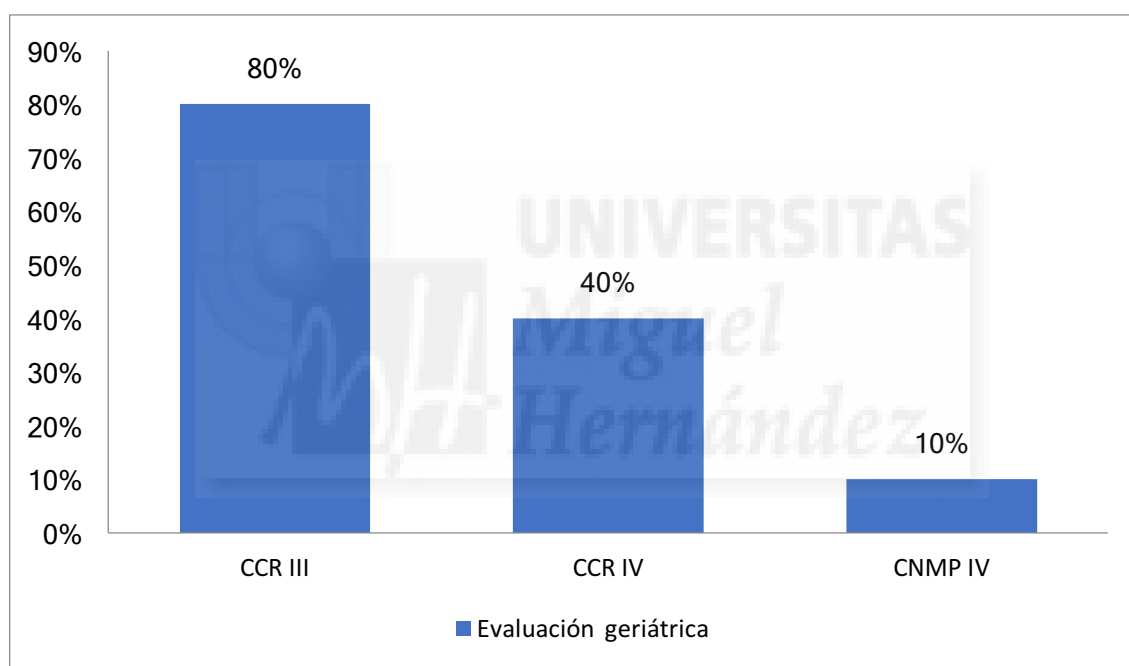
Se documentaron 30 historias clínicas; 10 pacientes con diagnóstico de CNMP estadio IV, 10 pacientes con CCR estadio III y otros 10 con diagnóstico de CCR estadio IV con aproximadamente la misma distribución por sexo y edad, excepto en el CCR III en el que el 80% fueron mujeres, a diferencia del 40% de mujeres con CCR III del grupo evaluado mediante la EGI (Figura 7.6.2.1.a). En el análisis de Souberyan y cols. se determinó que el sexo masculino, entre otros factores, fueron determinantes independientes para mortalidad precoz, posiblemente por la mayor comorbilidad del género masculino (220). El hecho de una mayor proporción de hombres con CCR III en la muestra de EGI puede haber influido en una mayor morbimortalidad relacionada con o sin el tratamiento oncológico en este grupo frente al histórico. Un mayor tamaño muestral en trabajos posteriores podría dilucidar el real impacto de esta variable en nuestro medio.

A pesar de la diferencia de género en el CCR III, entre el grupo histórico frente al evaluado mediante la EGI, no hubo diferencias en relación al IMC, tanto por tumor primario ni por estadio (Figura 7.6.2.1.b).

8.6.2 Comparación de la recomendación del tratamiento

En el grupo histórico se registraron las indicaciones de tratamiento al diagnóstico por el clínico en la consulta de oncología médica. También se documentó la realización de una evaluación geriátrica propia subjetiva realizada por el clínico al inicio del tratamiento en este grupo (figura 8.6.2.a). Observando que un 70% de estos pacientes se indicó un tratamiento diferente al estándar y que a un 43% no se indicó tratamiento.

Figura 8.6.2.a: Evaluación geriátrica realizada en el grupo histórico.



Al comparar la recomendación de tratamiento entre el grupo histórico y el grupo evaluado mediante la EGI se observaron diferencias según el tumor primario y estadio.

En relación a los pacientes con diagnóstico de CCR III observamos, en líneas generales, el tratamiento del grupo histórico tiende a ser más restrictivo en comparación con el grupo evaluado con la EGI. Un 20% de los pacientes del grupo

histórico se les administro un tratamiento modificado frente al 40% del grupo evaluado mediante la EGI y un 60% de los pacientes del grupo histórico fueron considerados no aptos para recibir tratamiento frente al 30% del grupo evaluado con la EGI. Probablemente la EGI puede distinguir al mejor candidato para recibir un tratamiento en su mayoría modificado al englobar más de un aspecto de la edad biológica del paciente, a diferencia de la evaluación geriátrica realizada por el clínico del grupo histórico (7.6.2.2.a-7.6.2.2.c).

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de CCR IV, el grupo histórico, tiende en líneas generales, a ser más permisivo frente al grupo evaluado con la EGI. A un 40% de los pacientes del grupo histórico se les administró un tratamiento estándar frente a sólo el 10% en el grupo evaluado mediante la EGI. Sin embargo, los pacientes del grupo evaluado mediante la EGI fueron, en su gran mayoría, a recibir un tratamiento modificado (70%), frente al 40% del grupo de registro histórico. Se puede concluir que los dos grupos en similar porcentaje acceden a administrar algún tratamiento, con diferencias en que la EGI sugiere una mayor modificación del tratamiento que el grupo histórico. Esto posiblemente se deba a que la EGI en los pacientes con CCR IV más prudente para reconocer a los pacientes aptos para un tratamiento específico, teniendo en cuenta los posibles efectos secundarios del mismo.

Respecto al CNMP IV, observamos que el grupo histórico y el grupo evaluado con la EGI difieren, no solo en la indicación del tratamiento, sino también en la modificación del mismo. Observamos que un 8% y 33% fueron asignados a recibir tratamiento estándar y modificado respectivamente, en el grupo evaluado con la EGI, frente al 30% y 20% del grupo histórico. Es interesante tener en cuenta que

en el grupo histórico sólo el 10% con CNMP IV recibió una evaluación geriátrica previo al inicio del tratamiento lo que podría explicar parte de las diferencias observadas. Además, a pesar de que en el grupo histórico se incluyeron un porcentaje menor de pacientes con ECOG 3-4 (58% del grupo EGI frente al 10% del grupo histórico), el porcentaje de no indicación del tratamiento fue prácticamente similar en ambos grupos (58% del EGI frente al 50% del grupo histórico), explicándose posiblemente por la mayor sensibilidad que presenta la EGI para determinar fragilidad de los pacientes mayores con CNMP IV.

En el análisis de Hurria, se observó que, en líneas generales, un 76% de los pacientes recibieron un tratamiento estándar frente al 15,6% de nuestro estudio. Como lo hemos mencionado anteriormente puede que el tamaño muestral, la inclusión de otros tumores y la presencia de pacientes sin enfermedad metastásica en la muestra del análisis de Hurria (200), sean factores que influyen en los resultados.

Al someter los resultados al análisis estadístico mediante el test Chi cuadrado y Cramer, observamos que ambos grupos son diferentes en la recomendación de tratamiento y no hay relación ni asociación entre ambas. Probablemente, una vez más, el tamaño muestral sea una limitante para confirmar estos resultados.

8.6.3 Comparación en las variables de la EGI

En cuanto al ECOG del grupo histórico, no hubo grandes diferencias cuando se comparó con el grupo evaluado mediante la EGI en los pacientes con CCR III y IV. Por el contrario, en el CNMP IV si hubo diferencias: sólo 1(10%) paciente fue catalogado como ECOG 3-4 en el grupo histórico frente al 58% de los pacientes

del grupo evaluado con la EGI. La mitad de los pacientes del grupo histórico con diagnóstico CNMP IV fue catalogado como ECOG 0-1 frente al 16% del grupo EGI. Estas diferencias en ECOG de los pacientes entre ambos grupos podrían justificar diferencias entre la recomendación de tratamiento y predicción de toxicidad a favor del grupo histórico, dado que existe un mayor porcentaje de potenciales pacientes para recibir tratamiento específico.

Mientras el ECOG favorecía un mejor pronóstico de los pacientes en grupo histórico, la polifarmacia ha sido mayor por tumor primario y estadio en el grupo histórico que en el grupo evaluado mediante la EGI. Estos resultados pueden impactar de forma negativa en la adherencia al tratamiento, mortalidad y toxicidad de este grupo de pacientes (16).

No hubo diferencias en los dos grupos al comparar la localización de las metástasis en los pacientes con diagnóstico de CCR IV y CNMP IV (tabla 7.1.d y 7.6.1.1.c).

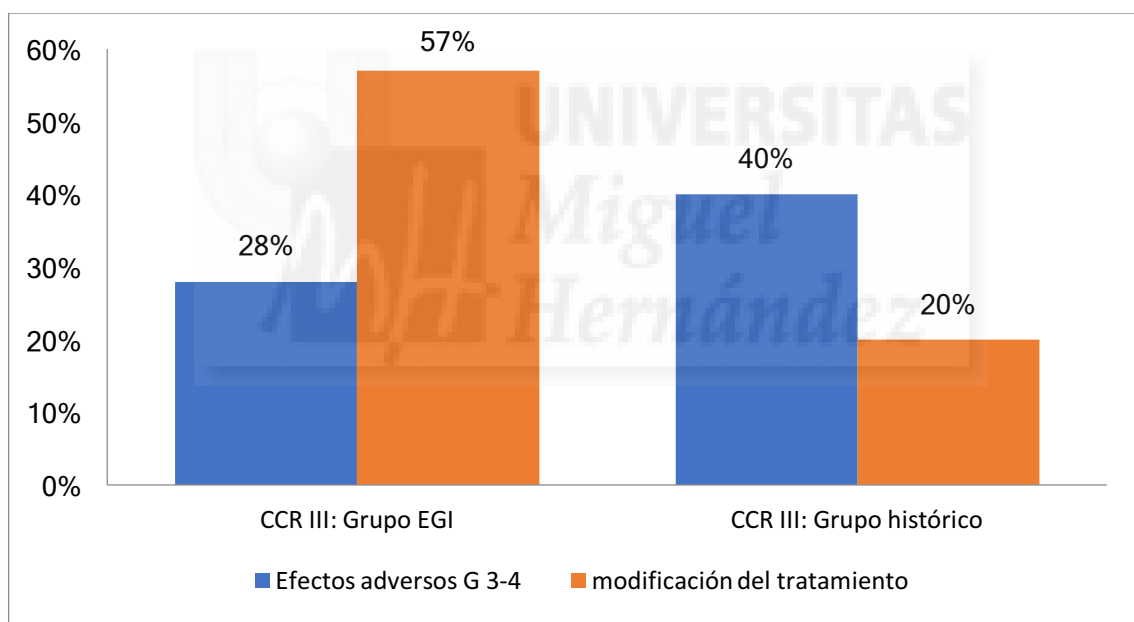
En cuanto a los parámetros analíticos, las cifras de leucocitos, aclaramiento de creatinina y hemoglobina, no se observaron diferencias entre el grupo evaluado con la EGI y el grupo histórico (tabla 7.3.7.a y 7.6.1.3.a), por lo que estos datos no deberían afectar en la evaluación de los efectos adversos o modificación del tratamiento en los dos grupos. Se observó una ligera diferencia en las cifras de LDH a favor del grupo histórico (figura 7.6.2.3.1.a).

8.6.4 Comparación de los efectos adversos y modificación del tratamiento

Los efectos adversos grado 3-4 y la modificación del tratamiento quimioterápico en los 17 pacientes tratados en el grupo de registro exploratorio fueron documentados, evidenciando diferencias respecto a los 21 pacientes que

recibieron tratamiento y fueron evaluados previamente mediante la EGI. A pesar que en el CCR III, el grupo histórico tuvo una tendencia a tratar menos, observamos que los que se trataron tuvieron mayores efectos adversos que los del grupo evaluado con la EGI (28% frente a 40%), probablemente el mayor número de tratamiento estándar administrado (20% frente a 30%) y el menor porcentaje de modificación en el curso del tratamiento observado frente al grupo evaluado mediante la EGI (20% frente a 57%), son factores de importancia en los resultados obtenidos (figura 8.6.4.a).

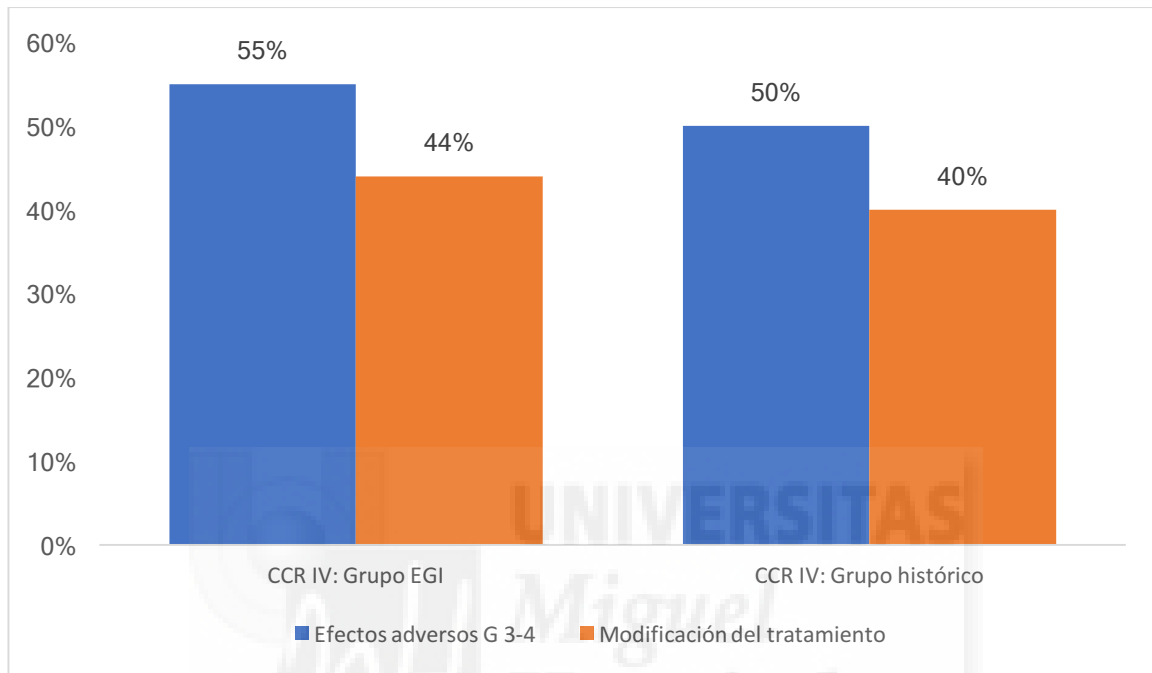
Figura 8.6.4.a: Efectos adversos y modificación del tratamiento: CCR III



En cuanto al CCR IV, se observó que el grupo evaluado mediante la EGI tuvo similares efectos adversos (55% frente a 50%) con similar modificación en el curso del tratamiento frente al grupo histórico (44% vs 40%). Estos resultados se obtienen a pesar que el grupo evaluado con EGI obtuvo un porcentaje mayor de recomendación de tratamiento modificado que el grupo histórico. Los hallazgos se podrían justificar por el posible factor de confusión a favor del grupo histórico, al

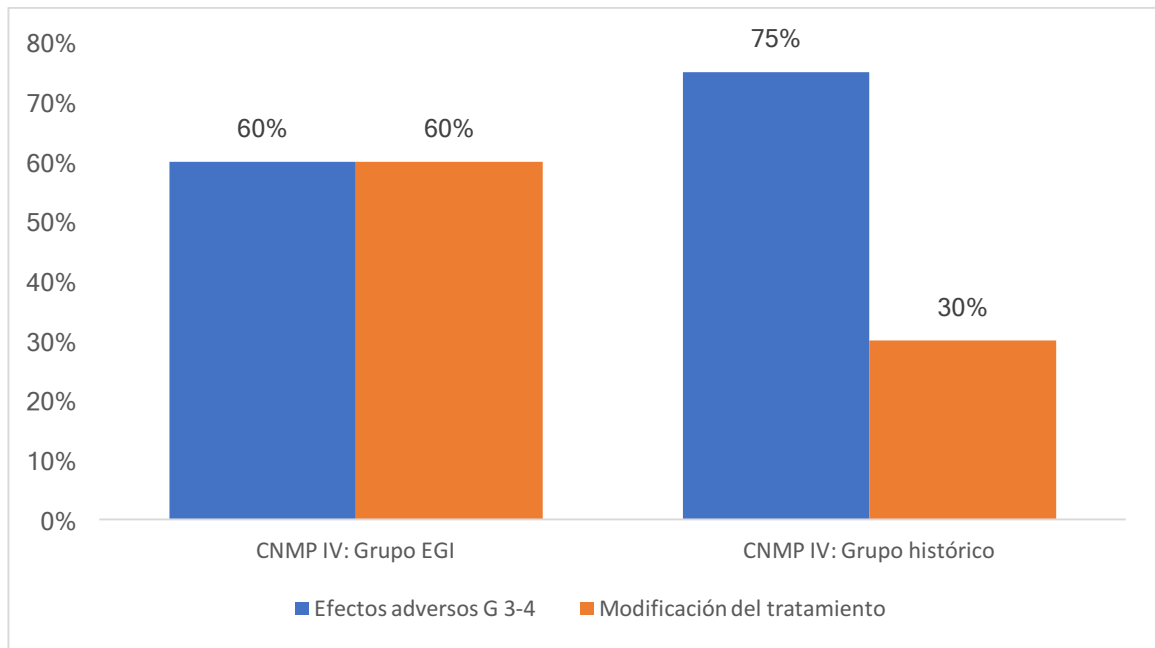
haberse realizado en algunos (43%), una evaluación integral previa al inicio del tratamiento (figura 8.6.4.b)

Figura 8.6.4.b: Efectos adversos y modificación del tratamiento: CCR IV.



En relación al CNMP IV, observamos que los pacientes evaluados con la EGI tuvieron una recomendación de tratamiento estándar menor (8% vs 30%), presentaron menores efectos adversos (60% vs 75%) y se les modificó el tratamiento en el curso de su enfermedad con mayor frecuencia frente al grupo histórico (60% vs 30%). Estos resultados orientan la utilidad de la EGI en este grupo de pacientes con alta comorbilidad asociada, por lo que esta herramienta podría ser de utilidad en discriminar pacientes candidatos a tratamientos específicos, teniendo en cuenta el costo de los mismos, reduciendo ingresos hospitalarios por toxicidad y preservando la calidad de vida de este grupo (figura 8.6.4.c).

Figura 8.6.4.c: Efectos adversos y modificación del tratamiento: CNMP IV.



Una vez más al intentar relacionar los efectos adversos grado 3-4 y las modificaciones del tratamiento entre ambos grupos mediante pruebas estadísticas como Chi cuadrado, Cramer, y separándolo por tumores primarios mediante el test de Montecarlo, no observamos diferencias estadísticamente significativas, a pesar de que en porcentaje parece haberlas. También se podría explicar la no correlación estadística por el tamaño muestral.

8.6.5 Comparación de la Mortalidad precoz del grupo EGI frente al grupo histórico

Se evidenciaron claras diferencias en relación a la incidencia de mortalidad precoz por tumor primario y estadio entre ambos grupos. En el CCR III, no se observaron diferencias tanto el grupo evaluado mediante la EGI (10%) como el grupo histórico (0%). En el estudio de Brunello y cols (219), el estadio avanzado fue considerado un factor de riesgo independiente de mortalidad al año tras el diagnóstico, aunque este grupo de pacientes sólo tuvo una representación del 5% del tamaño muestral.

En el estudio de Souberyan (220), la patología colorrectal y gástrica juntas, en estadio no avanzado, tuvieron una representación del 11.2% del total de pacientes con lo que este dato iría en contra de la aplicabilidad del test en este escenario. Los resultados muestran que, aunque la ejecución de la EGI en pacientes con CCR III no modifica el acontecimiento de mortalidad precoz a los 6 meses, si podría hacerlo en el aumento de calidad de vida, como se ha comentado antes. Hacen falta mayores datos y tamaño muestral para asegurarlo.

En cuanto al CCR IV, se observó una diferencia en la incidencia de mortalidad del 40% frente a 20% del grupo evaluado mediante la EGI. El riesgo de mortalidad estimado según el estudio de Souberyan no pudo predecir el fallecimiento en este tipo de pacientes. En dicho estudio se reclutaron 90 (26%) pacientes con dicha patología (conjuntamente con la gástrica) (220). El estudio de Brunella y cols (219), incluyó 21% pacientes con tumor estadio IV y 22% con patología colorrectal, por lo que harían falta otros estudios para comprobar la real sensibilidad del onco-MIPI en estos pacientes.

Respecto al CNMP IV, la mortalidad a 6 meses fue mayor en el grupo evaluado mediante la EGI (78% frente al 40%). Como lo hemos mencionado previamente, el riesgo de mortalidad estimado en el grupo evaluado con la EGI, se correlacionó estrechamente con las muertes observadas en este grupo, hecho remarcable dado que en el estudio de Souberyan, se incluyeron tan sólo 27 (7,8%) pacientes (220). A pesar de estas diferencias entre ambos grupos, se observó que en el grupo histórico la mortalidad anual estuvo cerca del 80%, por lo que la diferencia en mortalidad entre ambos grupos pudo deberse en muchos casos de escasos meses. Factores importantes como el ECOG 3-4 (10% frente al 58%

respectivamente) a favor del grupo histórico parecen determinantes en estos resultados, por lo que un estudio excluyendo a estos pacientes (276), podría esclarecer el real beneficio de la EGI en este grupo de pacientes.



9. CUALIDADES DEL ESTUDIO Y LIMITACIONES

Nuestro estudio intentó evaluar a los pacientes con muchos de los test que permiten reflejar la edad biológica del paciente mayor con el fin de determinar el real beneficio real de la recomendación de quimioterapia en estos pacientes. Existen pocos estudios que hayan realizado dicha evaluación; que incluyan aspectos tan variados como el estado emocional, soporte social, datos de laboratorio o capacidad funcional entre otros; en la práctica clínica habitual para determinar la recomendación de tratamiento en base fragilidad, a riesgos de toxicidad, de mortalidad precoz y posteriormente hayan seguido en el tiempo para evaluar los resultados. Por otro lado, el estudio demuestra, mediante la evaluación de la factibilidad, que es posible realizar dicha evaluación dentro de la práctica clínica asistencial en un grupo que muchas veces es excluido de nuevos tratamientos o ensayos clínicos.

Se han reflejado datos en la EGI que, asociados a las escalas tradicionales como el ECOG o el IK, pueden impactar en la posible recomendación de tratamiento y evaluación del riesgo de toxicidad. El test MNA, las AIVD, el estado depresivo y el test GUG, en el CNMP IV, parecen ser factores importantes a considerar previos a la recomendación de tratamiento. La obesidad y la pérdida de la audición en el CCR III, son factores que podrían cambiar la actitud terapéutica y por tanto deberían ser considerados en estudios posteriores. Además, se perciben diferencias en la recomendación tratamiento y de evaluación del riesgo de toxicidad entre el grupo de registro histórico y los pacientes evaluados con la EGI que podría traducirse en la real utilidad de dicha evaluación y el impacto en el manejo y evolución de estos pacientes.

De los resultados de la EGI, podría concluirse que tiene un impacto real en la reducción de los efectos adversos del tratamiento, en el CCR III y CNMP IV, y en la reducción de la mortalidad precoz en pacientes con CCR IV. Hacen falta estudios adicionales y con mayor tamaño muestral para confirmarlo.

El estudio en su análisis estadístico no ha podido demostrar las diferencias que se alcancen la significación estadística en los porcentajes estudiados debido probablemente a la limitación del tamaño muestral al tratarse de un trabajo exploratorio realizado en el Hospital de Elche. Sería recomendable homogenizar y aumentar el tamaño muestral, en estudios posteriores, con la finalidad de confirmar estadísticamente estos resultados y además de darle un carácter multicéntrico.

Este estudio, por otra parte, consigue de forma exploratoria demostrar la factibilidad de la evaluación y calcular las necesidades para su implementación, además de abrir una línea de investigación posterior y de mayor envergadura para confirmar dichos resultados, incluyendo patologías oncológicas en los que la decisión del inicio o no de tratamiento resulta de especial trascendencia como en el cáncer gastroesofágico o el cáncer de cabeza y cuello, entre otros, en el paciente mayor; además, de permitir homogenizar tratamientos en la práctica clínica evitando el carácter subjetivo de la recomendación de tratamientos oncológicos.

10. SUGERENCIAS DEL ESTUDIO Y DIRECCIONES FUTURAS

Como lo hemos mencionado previamente, se encuentra en marcha una ampliación del tamaño muestral del proyecto, actualmente en el Hospital de Elche, que incluye pacientes con otras patologías oncológicas con la finalidad de entender la real magnitud en los pacientes de dicha evaluación geriátrica. Probablemente, el prescindir de algunos test y enfocar los esfuerzos en otras que interpreten con mayor fidelidad la edad biológica del paciente mayor, ampliar el estudio a un carácter multicéntrico y el despertar el interés de herramientas de cribado, son retos a futuro que se pueden implementar en el próximo estudio.





11. CONCLUSIONES

La realización de la EGI en pacientes con diagnóstico de CCR III, CCR IV y CNMP IV nos permiten establecer una recomendación de tratamiento considerando la fragilidad del paciente, el riesgo de toxicidad del tratamiento y la predicción de mortalidad precoz.

La información alcanzada mediante la EGI permite evaluar al paciente más allá de su edad y estado general en pacientes con adenocarcinoma de colon estadio III, IV y carcinoma no microcítico de pulmón estadio IV.

La evaluación del impacto de tratamiento en términos de toxicidad y mortalidad precoz nos puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes con diagnóstico de CCR III, CCR IV y CNMP IV

Es factible y potencialmente útil en la práctica clínica habitual el realizar la EGI, con tiempos que se podrían mejorar y simplificar con una curva de aprendizaje constante.

Las diferencias observadas en el presente estudio exploratorio, entre los pacientes evaluados mediante la EGI y el grupo histórico hacen conveniente el estudio comparativo, incrementando el tamaño muestral, para poder establecer conclusiones definitivas.



12. BIBLIOGRAFIA:

1. CRUK. Cancer research UK cancer incidence by age. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/incidence/age/# Cancer> (accessed 2 July 2014).
2. Mistry M, Parkin DM, Ahmada S et al. Cancer incidence in the United Kingdom: projections to the year 2030. *Br J Cancer* 2011; 105: 1795–1803.
3. Aapro MS, Duffy S. Ageism in cancer care. 2014; 1614: 1–2.
4. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):23-34.
5. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 16/01/16]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
6. SEOM, Las cifras del cáncer en España 2017. <http://www.SEOM.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2017>
7. Willer B, et al. Introduction, *Esmo Handbook of Cancer in the Senior Patient*; ESMO, 2010; 1, 1-2
8. Arking R. *The Biology of Aging: Observations and Principles*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
9. Finkel T, Serrano M, Blasco MA. The common biology of cancer and ageing. *Nature* 2007; 448:767–774
10. Clegg A, Young J, Iliffe S et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013; 381:752–762.

11. Song X, Mitnitski A, Rockwood K. Prevalence and 10-year outcomes of frailty in older adults in relation to deficit accumulation. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58: 681–687
12. Cronin-Fenton DP, Nørgaard M, Jacobsen J, et al. Comorbidity and survival of Danish breast cancer patients from 1995 to 2005. *Br J Cancer*. 2007;96(9):1462–1468.
13. Iversen LH, Nørgaard M, Jacobsen J, Laurberg S, Sørensen HT. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006 – a population-based cohort study. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(1):71–78.
14. Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist* 2010; 15: 507–522.
15. Jorgensen TL, Herrstedt J, Friis S et al. Polypharmacy and drug use in elderly Danish cancer patients during 1996 to 2006. *J Geriatr Oncol* 2012; 3: 33–40.
16. Balducci, et al. Polypharmacy and the management of the older cancer patient. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii36–vii40, 2013
17. Sabata E; on behalf of the WHO. Adherence to long-term therapies: Evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003.
18. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2011; 86(6): 471–474.
19. Mazzeo F, Duck L, Joosens E et al. Nonadherence to imatinib treatment in patients with gastrointestinal stromal tumors: the ADAGIO study. *Anticancer Res* 2011; 31 (4): 1407–1409.
20. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women

with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 529–537.

21. McCowan C, Shearer J, Donnan PT et al. Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(11): 1763–1768.

22. Srokowski TP, Fang S, Duan Z et al. Completion of adjuvant radiation therapy among women with breast cancer. *Cancer* 2008; 113: 22–29.

23. brahim AR, Eliasson L, Apperley JF et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011; 117(14): 3733–3736.

24. Allemani C, Storm H, Voogd AC et al. Variation in 'standard care' for breast cancer across Europe: A EURO CARE-3 high resolution study. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1528–1536.

25. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 481–496.

26. Marin D, Bazeos A, Mahon FX et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2381–2388.

27. Puts, MTE, et al. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: a systematic review. *Annals of Oncology* 00: 1–14, 2013

28. Kenis C. Hans W. Practice Guideline Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients, SIOG guidelines; 2011, 3.9, 74-76

29. Labianca R. Et al. Early colon cancer: ESMO Clinical practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow –up. *Ann. of oncology*. S(6) V64- V72 2013

30. Ors Castaño M. et al. Impacto del programa de prevención de cancer colorectal (PPCCR) en el departamento del Hospital General de Elche. Libro de comunicaciones SEOM 2016 secc. orales. vol. prevencion pag 18.
31. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2012*. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>. Atlanta, GA. Accessed March 7, 2013.
32. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2003;21:1383- 1389.
33. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol* 2009; 20: 5–16
34. Andre T, Boni C, Navarro M et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3109–3116.
35. Andre T, Colin P, Louvet C et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 23: 2896–2903. 69.
36. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352–358.
37. O’Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ et al. Controlled trial of fluorouracil and lowdose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 246–250.
38. . Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ et al. Oral uracil and tegafur plus

leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059–2064.

39. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3353–3360.

40. Haller DG, Tabernero J, Maroun J et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1465–1471.

41. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2198–2204.

42. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3768–3774

43. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Eng J Med* 2005; 352: 2696–2704.

44. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final

45. McCleary NJ, Odejide O, Szymonifka J et al. Safety and effectiveness of oxaliplatin-based chemotherapy regimens in adults 75 years and older with colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2013; 12: 62–69.

- 46 . McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2600–2606.
47. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol* 2009; 27(15S): Abstract 4010.
48. Haller D, O’Connell M, Cartwright TH et al. Impact of age and medical comorbidity (MC) on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer (CC): a pooled analysis of individual data from four randomized trials. *J Clin Oncol* 2012; 30(15 suppl): Abstract 3522.
49. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1999–2007.
50. Mols F, Beijers T, Lemmens V et al. Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2699–2707.
51. Tofthagen C. Surviving chemotherapy for colon cancer and living with the consequences. *J Palliat Med* 2010; 13: 1389–1391.
52. Allegra CJ, Yothers G, O’Connell MJ et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol* 2011; 29: 11–16.
53. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3

randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1225–1233.

54. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA* 2012; 307: 1383–1393.

55. . Taieb J, Tabernero J, Mini E et al. Adjuvant FOLFOX-4 with or without cetuximab (CTX) in patients (PTS) with resected stage III colon cancer: DFS and OS results and subgroup analyses of the PETACC-8 Intergroup phase III trial. *Ann Oncol* 2012; 23(suppl 9): abstr # LBA4.

56. Benson Al B, Venook A. NCCN Guidelines in colon Cancer, <http://www.nccn.org/guidelines/coloncancer>. Version 2. 2016

57. Grunfeld E, Earle CC, Stovall E. A framework for cancer survivorship research and translation to policy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20: 2099–2104.

58. Grande R, Natoli C, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Patients !75 Years Old in Clinical Practice: A Multicenter Analysis. *PLoS ONE* 11(7): e015775. 2016

59. Sorbye H, Cvancarova M, Qvortrup C et al. Age-dependent improvement in median and long-term survival in unselected population-based Nordic registries of patients with synchronous metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 2354–2360

60. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1464–1470.

61. Cunningham D, Lang I, Marcuello E et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic

colorectal cancer (AVEX): an open-label randomized international phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077–1085.

62. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an openlabel, randomised factorial trial. *Lancet* 2011; 377: 1749–1759.

63 Hurwitz H. et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335-2342 junio 2004.

64. Van Cutsem E. Et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:1408-1417 abril 2009

65. Heinemann V. Et al FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial *Lancet Oncology* Vol 15 número 10, septiembre 2014

66. Douillard Y. Et al Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *Clin Oncol.* 2010 Nov 1;28(31):4697-705. 2010

67. 271. Van cutsem E, Cervantes A. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann. Oncol.* 0; 1-38. 2016

68. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Köhne CH. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443-1451 [

69. Ershler WB. Capecitabine use in geriatric oncology: an analysis of current safety, efficacy, and quality of life data. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 58: 68-78
70. Millan M, et al. Treatment of colorectal cancer in the elderly. *World J Gastrointest Oncol* 2015 October 15; 7(10): 204-220
71. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Gasmi M, Castaing M, Abbas M, Michel P, Gargot D, Azzedine A, Lombard-Bohas C, Geoffroy P, Denis B, Pignon JP, Bedenne L, Bouché O. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1032-1044
72. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, O'Mahony MS, Maughan TS, Parmar M, Langley RE. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label,
73. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulis V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5- fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94: 798-805
74. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second- line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 807-814
75. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, Cretin J, Locher

C, Bouché O, Breysacher G, Charneau J, Seitz JF, Gasmi M, Stefani L, Ramdani M, Lecomte T, Mitry E. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1464-1470

76. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, et al. Combination of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II trial. *Oncology* 2005;69:384–90.

77. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, et al. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors study. *J Clin Oncol* 2005;23:3545–51.

78. Francois E, Berdah J, Chamorey E, et al. Use of the folinic acid/5-fluorouracil/irinotecan (FOLFIRI 1) regimen in elderly patients as a first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a Phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;62:931–6.

79. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23:4866–75.

80. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229–37.

81. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Gasmi M, Castaing M, Abbas M, Michel P, Gargot D, Azzedine A, Lombard-

Bohas C, Geoffroy P, Denis B, Pignon JP, Bedenne L, Bouché O. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1032-1044

82. Ducreux M, Malka D, Mendiboure J, Etienne PL, Texereau P, Auby D, Rougier P, Gasmi M, Castaing M, Abbas M, Michel P, Gargot D, Azzedine A, Lombard-Bohas C, Geoffroy P, Denis B, Pignon JP, Bedenne L, Bouché O. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1032-1044

83. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, Maughan TS, Van Cutsem E, Rougier P, Mitry E, Schubert U, Köhne CH. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1443-1451

84. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A, Kakolyris S, Tsousis S, Kouroussis Ch, Vamvakas L, Kalykaki A, Samonis G, Mavroudis D, Georgoulas V. FOLFOXIRI (folinic acid, 5- fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94: 798-805

85. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second- line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 807-814

86. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, Cretin J, Locher C, Bouché O, Breysacher G, Charneau J, Seitz JF, Gasmi M, Stefani L, Ramdani M, Lecomte T, Mitry E. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1464-1470
87. Souglakos E, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer*. 2006 Mar 27;94(6):798-805.
88. Massi E. et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jan 5;103(1):21-30.
89. Loupakis F, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 23;371(17):1609-18
90. Rosati G, Cordio S, Bordonaro R, Caputo G, Novello G, Reggiardo G, Manzione L. Capecitabine in combination with oxaliplatin or irinotecan in elderly patients with advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *Ann Oncol* 2010; 21: 781-786
91. Kabbinnar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2009; 27: 199-205
92. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinnar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis

of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 737-743

93. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinavar FF, Purdie DM, Ashby MA, Dong W, Sugrue MM, Grothey A. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study. *Oncologist* 2009; 14: 862-870

94. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, Jonker D, Osborne S, Andre N, Waterkamp D, Saunders MP. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077-1085

95. Taberero J, Van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, Moiseyenko VM, Ferry DR, McKendrick JJ, Soussan-Lazard K, Chevalier S, Allegra CJ. Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer* 2014; 50: 320-331

96. Jehn CF, Böning L, Kröning H, Possinger K, Lüftner D. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2012; 106: 274-278

97. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Taberero J, Burkes R, Barugel M, Humblet Y, Bodoky G, Cunningham D, Jassem J, Rivera F, Kocákova I, Ruff P, Błasińska-Morawiec M, Smakal M, Canon JL, Rother M, Oliner KS, Tian Y, Xu F, Sidhu R. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1346-1355

98. Sastre J, Grávalos C, Rivera F, Massuti B, Valladares-Ayerbes M, Marcuello E, Manzano JL, Benavides M, Hidalgo M, Díaz-Rubio E, Aranda E. First-line cetuximab plus capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer: clinical outcome and subgroup analysis according to KRAS status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist* 2012; 17: 339-345 [
99. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-312
100. Saito R, Suzuki H, Yamada T, Endo S, Moriwaki T, Ueno T, Hirose M, Hirai S, Yamato K, Mizokami Y, Hyodo I. Predicting skin toxicity according to EGFR polymorphisms in patients with colorectal cancer receiving antibody against EGFR. *Anticancer Res* 2013; 33: 4995-4998
101. Vakiani E, Solit DB. KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers. *J Pathol* 2011; 223: 219-229
102. Sastre J, Aranda E, Gravalos C et al. First-line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish group for digestive tumor therapy (TTD). *Crit Rev Oncol Hematol*
103. Folprecht G, Köhne CH, Bokemeyer C et al. Cetuximab and 1st-line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (MCRC): a pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 8): Abstract 597P.

104. Sastre J, Massuti B, Gomez A et al. Phase II study of first-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced wild-type KRAS colorectal cancer with poor prognostic factors. Eur Cancer Congress 2013; Abstract 2379
- 105 NCCN: Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon_blocks.pdf
106. Mattioli R, Lippe P, Recchia F, et al. Advanced colorectal cancer in elderly patients: tolerance and efficacy of leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion. Anticancer Res 2001;21:489–92.
107. Souglakos J, Pallis A, Kakolyris S, et al. Combination of irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFIRI regimen) as first line treatment for elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II trial. Oncology 2005;69:384–90.
108. Mattioli R, Massacesi C, Recchia F, et al. High activity and reduced neurotoxicity of bi-fractionated oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin for elderly patients with advanced colorectal cancer. Ann Oncol 2005;16:1147–51
109. Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an Oncopaz Cooperative Group study. J Clin Oncol 2005;23:3104–11.
110. Comella P, Natale D, Farris A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma. Cancer 2005;104:282–9.
111. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. JAMA 2004; 291: 2441–2447.
112. Lees J, Chan A. Polypharmacy in elderly patients with cancer: clinical

implications and management. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1249–1257.

113. Jørgensen TL, Hallas J, Land LH, Herrstedt J. Comorbidity and polypharmacy in elderly patients. The significance on treatment outcome and tolerance. *J Geriatr Oncol* 2010; 1: 87–102.

114. Young A. Ageing and physiological functions. *Phil Trans R Soc Lond* 1997; 352: 1837–1843.

115. Balducci L. Aging, frailty and chemotherapy. *Cancer Control* 2007; 14:7–12.

116. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1618–1626.

117. Repetto L, Fratino L, Audisio RA et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494–502.

118. Maione P, Perrone F, Gallo C et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6865–6872.

119. Maestu I, Muñoz J, Gómez-Aldaraví L et al. Assessment of functional status, symptoms and comorbidity in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) treated with gemcitabine and vinorelbine. *Clin Trans Oncol* 2007; 9: 99–105.

120. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, Soubeyran P, Bourdel-Marchasson I. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention.

Crit Rev Oncol Hematol 2008; 67: 243–254.

121. Arrieta O, Michel Ortega RM, Villanueva-Rodriguez G et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel cisplatin chemotherapy: a prospective study. BMC Cancer 2010; 10: 50.

122. Veronesi et al. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 66–72.

123. 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.

124. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol 2006; 24: 3657–3663.

125. Ramalingam SS, Khuri FR. The role of taxanes in the treatment of older patients with advanced stage non-small cell lung cancer. Oncologist 2009; 14: 412–424.

126. Lilenbaum R, Rubin M, Samuel J et al. A randomized phase II trial of two schedules of docetaxel in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 2007; 2: 306–311.

127. Ohe Y, Niho S, Kakinuma R et al. A phase II study of cisplatin and docetaxel administered as three consecutive weekly infusions for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients. Ann Oncol 2004; 15: 45–50.

128. Yoshimura N, Kudoh S, Kimura T et al. Phase II study of docetaxel and

carboplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: Final results. *J Clin Oncol* 2007;25:18161.

129. Simon G R, Extermann M, Chiappori A et al. Phase 2 trial of docetaxel and gefitinib in the first-line treatment of patients with advanced nonsmall-cell lung cancer (NSCLC) who are 70 years of age or older. *Cancer* 2008;112: 2021–2029.

130. Hainsworth JD, Erland JB, Barton JH et al. Combination treatment with weekly docetaxel and gemcitabine for advanced non-small-cell lung cancer in elderly patients and patients with poor performance status: Results of a Minnie Pearl Cancer Research Network phase II trial. *Clin Lung Cancer* 2003;5:33–38. 131.

131. Hesketh PJ, Chansky K, Lau DH et al. Sequential vinorelbine and docetaxel in advanced non-small cell lung cancer patients age 70 and older and/or with a performance status of 2: A phase II trial of the Southwest Oncology Group (S0027). *J Thorac Oncol* 2006;1:537–544.

132. Leong SS, Toh CK, Lim WT et al. A randomized phase II trial of single-agent gemcitabine, vinorelbine, or docetaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer who have poor performance status and/or are elderly. *J Thorac Oncol* 2007;2:230 –236.

133. Karampeazis A, Vamvakas L, Agelidou A et al. Docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A randomized phase II Hellenic Oncology Research Group trial. *J Clin Oncol* 2007;25(18 suppl):7615.

134. Syrigos KN, Karapanagiotou E, Charpidou A et al. Biweekly administration of docetaxel and gemcitabine for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. *J Chemother* 2007;19:438 – 443.

135. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *J Clin Oncol* 2006;24:3657–3663.
136. Hainsworth JD, Spigel DR, Farley C et al. Weekly docetaxel versus docetaxel/gemcitabine in the treatment of elderly or poor performance status patients with advanced nonsmall cell lung cancer: A randomized phase 3 trial of the Minnie Pearl Cancer Research Network. *Cancer* 2007;110: 2027–2034.
137. Belani C P, Fossella F. Elderly subgroup analysis of a randomized phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for first-line treatment of advanced nonsmall cell lung carcinoma (TAX 326). *Cancer* 2005;104:2766–2774.
138. Langer CJ, Vangel M, Schiller J et al. Age-specific subanalysis of ECOG 1594: Fit elderly patients (70 – 80 YRS) with NSCLC do as well as younger pts (< 70). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:Abstract 2571.
139. Fossella F, Pereira J R, von Pawel J et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: The TAX 326 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:3016 –3024.
140. Douillard J, Laporte S, Fossella F et al. Comparison of docetaxel and vinorelbine-based chemotherapy in the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: A meta-analysis of seven randomized clinical trials. *J Thorac Oncol* 2007;2:939 –946.
141. Laporte S, Buyse M, Baroux N et al. Meta-analysis comparing docetaxel and

vinca-alkaloids in the first-line treatment of NSCLC. Comparison of results based on individual patient data, study report data, and published data. Presented at the European Cancer Conference 14 (ECCO 14), Barcelona, Spain, September 23–27, 2007.

142. Fidas P, Supko JG, Martins R et al. A phase II study of weekly paclitaxel in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:3942–3949.

143. Nakamura Y, Sekine I, Furuse K et al. Retrospective comparison of toxicity and efficacy in phase II trials of 3-h infusions of paclitaxel for patients 70 years of age or older and patients under 70 years of age. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000;46:114–118.

144. Giorgio CG, Pappalardo A, Russo A et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel as first line chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2006;51:357–362.

145. Okamoto I, Moriyama E, Fujii S et al. Phase II study of carboplatin-paclitaxel combination chemotherapy in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:188–194.

146. Choi S, Kim B S, Park S R et al. Efficacy of modified regimen with attenuated doses of paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy in elderly and/or weak patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003;39:99–101.

147. Pujol JL, Milleron B, Molinier O et al. Weekly paclitaxel combined with monthly carboplatin in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: A multicenter phase II study. *J Thorac Oncol* 2006;1:328–334.

148. Inoue A, Usui K, Ishimoto O et al. A phase II study of weekly paclitaxel

combined with carboplatin for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006;52:83– 87.

149. Chen YM, Perng RP, Tsai CM et al. A phase II randomized study of paclitaxel plus carboplatin or cisplatin against chemo-naive inoperable non-small cell lung cancer in the elderly. *J Thorac Oncol* 2006;1:141–145.

150. Marsland T A, Garfield D H, Khan M Metal. Sequential versus concurrent paclitaxel and carboplatin for the treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients and patients with poor performance status: Results of two phase II, multicenter trials. *Lung Cancer* 2005;47:111–120.

151. Jatoi A, Stella P J, Hillman S et al. Weekly carboplatin and paclitaxel in elderly non-small-cell lung cancer patients (65 years of age): A phase II North Central Cancer Treatment Group study. *Am J Clin Oncol* 2003;26: 441– 447.

152. Ramalingam S, Barstis J, Perry MC et al. Treatment of elderly non-small cell lung cancer patients with three different schedules of weekly paclitaxel in combination with carboplatin: Subanalysis of a randomized trial. *J Thorac Oncol* 2006;1:240 –244.

153. Comella P, Putzu C, Massidda B et al. Intra-patiental ternated dose escalation of paclitaxel and gemcitabine versus paclitaxel followed by fixed dose rate infusion of gemcitabine in fit elderly non-small cell lung cancer patients. A Southern Italy Cooperative Oncology Group randomised phase II trial. *Lung Cancer* 2007;56:263– 271.

154. Comella P, Frasci G, Carnicelli P et al. Gemcitabine with either paclitaxel or vinorelbine vs paclitaxel or gemcitabine alone for elderly or unfit advanced non-small-cell lung cancer patients. *Br J Cancer* 2004;91:489 – 497.

155. Ramalingam S, Perry MC, Larocca RV et al. Outcome of elderly (70 years)

non-small cell lung cancer (NSCLC) patients on a multicenter, phase III randomized trial comparing weekly vs. standard schedules of paclitaxel (P) plus carboplatin (C). *J Clin Oncol* 2005;23(16 suppl):7149.

156. Hensing T A, Peterman A H, Schell M J et al. The impact of age on toxicity, response rate, quality of life, and survival in patients with advanced, stage IIIB or IV nonsmall cell lung carcinoma treated with carboplatin and paclitaxel. *Cancer* 2003;98:779–788.

157. Lilenbaum R C, Herndon J E 2nd, List MA et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: The Cancer and Leukemia Group B (study 9730). *J Clin Oncol* 2005;23:190–196.

158. Ansari RH, Gonin R, Socinski M et al. Elderly subgroup analysis of a randomized phase 3 trial of gemcitabine (G) in combination with carboplatin (Cb) or paclitaxel (P) compared to paclitaxel plus carboplatin in advanced (stage IIIB, IV) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2007; 25(18 suppl):7665.

159. Langer CJ, Manola J, Bernardo P et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:173–181.

160. Pallis AG, Gridelli C, van Meerbeeck JP et al. EORTC Elderly Task Force and Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology (SIOG) experts' opinion for the treatment of non-small cell lung cancer in an elderly population. *Ann Oncol* 2010; 21: 692–706.

161. Blanchard EM, Moon J, Hesketh PJ et al. Comparison of platinum-based chemotherapy in patients older and younger than 70 years: an analysis of

Southwest Oncology Group Trials 9308 and 9509. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 115–120.

162. Sederholm C, Hillerdal G, Lamberg K et al. Phase III trial of gemcitabine plus carboplatin versus single-agent gemcitabine in the treatment of locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: the Swedish Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8380–8388

163. Quoix E, Zalcman G, Oster J-P. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1079–1088

164. Brunello A, Loaldi E, Balducci L. Dose adjustment and supportive care before and during treatment. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 493–498.

165. Merino-Sanjuán M, Monteiro JF, Porta-Oltra B et al. Effect of age on systemic exposure and haematological toxicity of carboplatin in advanced non-small cell lung cancer patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2011;109:457–464.

166. Qi W-X, Tang L-N, He A-N. Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lung* 2012; 190: 477–485.

167. Corre R, Decroistte C, Grellier L et al. Phase III, randomized, multicenter study comparing in elderly patients (≥ 70 years) with stage IV non small-cell lung cancer (NSCLC) a standard strategy of treatment allocation (carboplatin based bitherapy or monotherapy with docetaxel) based on performance status (PS) and age with an experimental strategy allocating the same chemotherapies or best supportive care (BSC) according to a comprehensive geriatric assessment (CGA). *J Thorac Oncol* 2013; 8(Suppl 2): S192.

168. Maemondo M, Minegishi Y, Inoue A et al. First-line gefitinib in patients aged 75 or older with advanced non-small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations: NEJ 003 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1417–1422.
169. Tateishi I, Ichiyama T, Hira K et al. Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor receptor mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group study. *Med Oncol* 2013; 30: 450.
170. Lin C-C, Yang C-H. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in elderly or poor performance status patients with advanced non-small cell lung cancer. *Targ Oncol* 2009; 4: 37–44.
171. Quoix E, Westeel V, Moreau L et al. Second-line therapy in elderly patients with advanced nonsmallcell lung cancer. *Eur Respir J* 2014; 43: 240–249.142.
172. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer in the elderly: an analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2350–2357.
173. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
174. M. Reck, S. Popat, N. Reinmuth, D. De Ruyscher, K. M. Kerr, S. Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines Peters *Ann Oncol* (2014) 25 (suppl 3): iii27-iii39.
175. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12:489-495.
176. Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:M924-M929.
177. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. Anabolic signaling deficits underlie

- amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J.* 2005;19: 422-444.
178. Willox JC, Corr J, Shaw J, et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Br Med J.* 1984;288:27.
179. Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut.* 2003;52:1479-1486.
180. Rodríguez Rodríguez JR. Evaluación geriátrica. Primer seminario colombo-cubano. Digni cando la salud del adulto mayor. Universidad de Cartagena de Indias, Colombia. Mayo 2006. Disponible en: <http://www.elveedor.com>
181. Lucas MV. Compilación de técnicas para una evaluación multidimensional en vejez. Un ejemplo de protocolo de evaluación. [Internet] [acceso: 12 de octubre de 2008]. Disponible en: marivi12@-globalum.com
182. Extermann M, et al. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *JCO*, VOL. 25 N 14 MAY 10, 2007
183. Stafford RS, Cyr PL: The impact of cancer on the physical function of the elderly and their utilization of health care. *Cancer* 80:1973-1980, 1997
- 184 . Keating NL, Norredam M, Landrum MB, et al: Physical and mental health status of older long-term cancer survivors. *J Am Geriatr Soc* 53:2145-2152, 2005
185. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al: Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 20:494-502, 2002
- 186 Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al: Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol* 16:1582-1587, 1998

187. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al: Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: A prognostic analysis of the multi-center Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 23:6865-6872, 2005
188. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al: Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: A GINECO study. *Ann Oncol* 16:1795-1800, 2005
189. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, et al: Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist* 10:262-268, 2005
- 190 British Geriatrics Society. Comprehensive Assessment of the Frail Older Patient; <http://www.bgs.org.uk/index.php/topresources/publicationfind/goodpractice/195-gpgcassessment> (26 November 2013, date last accessed).
191. Extermann M, Hurria A. Comprehensive Geriatric Assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 14: 1824–1831.
192. Mohile SG, Klepin HD, Rao AV. Considerations and controversies in the management of older patients with advanced cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2012; 321–328.
- 193 Wildiers H, Kenis C. Comprehensive geriatric assessment (CGA) in older oncological patients: why and how. *J Geriatr Oncol* 2012; 3: 174–176.
- 194 Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22: 272–276.
195. Wedding U, Ködding D, Pientka L, Steinmetz HT, Schmitz S. Physicians' judgement and comprehensive geriatric assessment (CGA) select different patients as fit for chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 64: 1–9.

196. Decoster L. Fall predictors in older cancer patients. A multicenter prospective study BMC Geriatr. 2014 Dec 15;14(1):135
197. Zubrod C, Schneiderman M, Frei E III, et al: Appraisal of methods for the study of chemotherapy of cancer in man: Comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. J Chron Dis 11:7-33, 1960
198. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, et al: Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. J Clin Oncol 17:3173-3181, 1999
199. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al: Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 22:454-463, 2004
200. 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.
- 201 Extermann M. Et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy risk assessment scale for high- age patients (CRASH) score. Cancer. 3377-3383 July 1 2002
202. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2003;21:1383–1389.
203. Kohne CH, et al. Chemotherapy in Elderly Patients with Colorectal Cancer. The Oncologist. 13:390–402; 2008
- 204 Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. J Clin Oncol 2003;21:1383–1389.
- 205 Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis

1987;40:373–383.

206. Aparicio T, Desrame J, Lecomte T et al. Oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer in the elderly. *Br J Cancer* 2003;89:1439–1444.

207. Repetto L, Balducci L. A case for geriatric oncology. *Lancet Oncol* 2002; 3:289–297.

208. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: A practical approach. *The Oncologist* 2000;5:224–237.

209. Balducci L, Stanta G. Cancer in the frail patient. A coming epidemic. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000;14:235–250

210. Romain Corre, Laurent Greillier, et al. Use of a Comprehensive Geriatric Assessment for the Management of Elderly Patients With Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III Randomized ESOGIA- GFPC-GECP 08-02 Study, *JCO*. Vol 34, N 13, Mayo 1, 2016

211. Fried LP, Guralnik JM: Disability in older adults: Evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc* 45:92-100, 1997

212. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, et al: Association of comorbidity with disability in older women: The Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol* 52:27-37, 1999

213 Guralnik JM: Assessing the impact of comorbidity in the older population. *Ann Epidemiol* 6:376- 380, 1996

214. Yancik R, Wesley MN, Ries LA, et al: Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: A population-based study. *Cancer* 82:2123-2134, 1998

215. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, et al: Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. JAMA 295:801-808, 2006
216. Walter LC, Brand RJ, Counsell SR, et al: Development and validation of a prognostic index for 1-year mortality in older adults after hospitalization. JAMA 285:2987-2994, 2001
- 217 Carey EC, Covinsky KE, Lui LY, et al: Prediction of mortality in community living frail elderly people with long-term care needs. J Am Geriatr Soc 56:68-75, 2008
218. Droz JP, Aapro M, Balducci L: Overcoming challenges associated with chemotherapy treatment in the senior adult population. Crit Rev Oncol Hematol 68:S1-S8, 2008 (suppl 1)
- 219 Brunello A, Fontana A, et al. Development of an oncological-multidimensional prognosis index (Onco-MIPI) for mortality prediction in older cancer patients. J Cancer Res. Clin Oncol. 142; 1069-1077. 2016
220. Soubeyran P, Fonck M. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. J Clin Oncol; 2012. 30:1829-1834.
221. Rodríguez JR, et al. Evaluación geriátrica integral, importancia, ventajas y beneficios en el manejo del adulto mayor. Panorama Cuba y Salud 2014;9 (1):35-41
222. Sanjoaquín AC, Fernández E, Mesa MP, García-Arilla E. Valoración geriátrica integral. En: Tratado de geriatría para residentes. Madrid: Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. 2008. 59-68. Consulta: 3 de marzo 2012
223. Cascudo Barral N. Instrumentos de evaluación en geriatría. GEROINFO. 2007. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/gericuba/>.

224. Kameyama Fernández L. Valoración geriátrica integral. El Residente. 2010;5(2):55-65. Disponible en: www.medigraphic.org.mx
225. Kameyama F, Evaluación Geriátrica Integral: Revisión- Punto de vista. El Residente. Vol. V Número 2-2010: 55-65
226. Fleming KC, Evans JM, Weber DC, Chutka DS. Practical functional assessment of elderly persons: A primary-care approach. *MayoClinProc* 1995; 70. 895- 710
227. Baath, C., Hall-Lord, M., Idvall, E., Wiberg-Hedman, K., & Larsson, B. W. (2008). Interrater Reliability Using Modified Norton Scale, Pressure Ulcer Card, Short Form-Mini Nutritional Assessment By Registered And Enrolled Nurses In Clinical Practice. *Journal Of Clinical Nursing*, 17, 618-626.
228. Bauer, J. M., Vogl, T., Wicklein, S., Trogner, J., Muhlberg, W., & Sieber, C. C. (2005). Comparison Of The Mini Nutritional Assessment, Subjective Global Assessment, And Nutritional Risk Screening (Nrs 2002) For Nutritional Screening And Assessment In Geriatric Hospital Patients. *Z.Gerontol .Geriatr.*, 38, 322-327.
229. Bleda, M. J., Bolibar, I., Pares, R., & Salva, A. (2002). Reliability of the mini nutritional assessment (MNA) in institutionalized elderly people. *J.Nutr.Health Aging*, 6, 134-137.
- 230 Kenis C. Hans W. Practice Guideline Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) in oncological patients, SIOG guidelines; 2011, 3.9, 74-76
- 231 164 Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.
232. Alvarez Solar M, Alaiz Rojo A, Brun Gurpeguit. Capacidad funcional de pacientes mayores de 65 años, según el índice de Katz. Fiabilidad del método. *Atención Primaria*, 1992; 10: 12-18

233. Triguas F. Ferreira L. Escalas de valoración funcional en el anciano. *Galicia Clin* 2011; 72 (1): 11-16
- 234 Cho BL., Scarpace B., Alexander B. Test of Stepping as Indicators of Mobility, Balance and Fall Risk in Balance-Impaired Older Adults. *JAGS*. 2004; 52: 1168-1173
235. Karnofsky DA, Abelman WH, Graver LF, et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinom. *CANCER* 1948; 1: 634-56.
236. Folstein, M. F., Folstein, S. E., and McHugh, P. R. 1975. "Mini-Mental State". A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician." *J.Psychiatr.Res.* 12(3):189-98.
237. D'Ath, P., Katona, P., Mullan, E., Evans, S., and Katona, C. 1994. "Screening, Detection and Management of Depression in Elderly Primary Care Attenders. I: The Acceptability and Performance of the 15 Item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the Development of Short Versions." *Fam.Pract.* 11(3):260-266.
238. R. De Dios del Valle, A.M. Hernández Sánchez, L.I. Rexach Cano, A.J. Cruz Jentoft. Validación de una versión de cinco ítems de la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage en población española. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*, Volume 36, Issue 5, Pages 276-280
239. Oken, M. Et al. *Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group.* *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982
240. Nancy L. Keating, Mary Beth Landrum, Carrie N. Klabunde, Robert H. Fletcher, Selwyn O. Rogers, William R. Doucette, Diana Tisnado, Steven Clauser, and Katherine L. Kahn. Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer: Do Physicians Agree About the Importance of Patient Age and Comorbidity?. *J Clin Oncol* 2008, 26: 2532-2537.

241. Jessup JM, Stewart A, Greene FI, Minsky BD. Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer Implications of Race/Ethnicity, Age, and Differentiation. *JAMA* 2005, 294: 2703-2711.
242. Joleen Hubbard, David M. Thomas, Greg Yothers, Erin Green, Charles Blanke, Michael J. O'Connell, Roberto Labianca, Qian Shi, Archie Bleyer, Aimery de Gramont, and Daniel Sargent. Benefits and Adverse Events in Younger Versus Older Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer: Findings From the Adjuvant Colon Cancer Endpoints Data Set. *J Clin Oncol* 2012, 30: 2334-2339.
- 243.L. N. van Steenbergen, V. E. P. P. Lemmens, H. J. T. Rutten, A. N. M. Wymenga, J. W. R. Nortier & M. L. G. Janssen-Heijnen. Increased adjuvant treatment and improved survival in elderly stage III colon cancer patients in The Netherlands. *Ann Oncol* 2012, 23: 2805-2811.
244. Hanna K. Sanoff, William R. Carpenter, Til Stürmer, Richard M. Goldberg, Christopher F. Martin, Jason P. Fine, Nadine Jackson McCleary, Jeffrey A. Meyerhardt, Joyce Niland, Katherine L. Kahn, Maria J. Schymura, and Deborah Schrag. Effect of Adjuvant Chemotherapy on Survival of Patients With Stage III Colon Cancer Diagnosed After Age 75 Years. *J Clin Oncol* 2012, 30: 2624-2634.
245. Hyman B. Muss, Debra L. Bynum. Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An Underused Lifesaving Treatment. *J Clin Oncol* 2012, 30: 2576-2578.
246. Matthew T Seymour, Lindsay C Thompson, Harpreet S Wasan, Gary Middleton, Alison E Brewster, Stephen F Shepherd, M Sinead O'Mahony, Timothy S Maughan, Mahesh Parmar, Ruth E Langley, on behalf of the FOCUS2 Investigators* and the National Cancer Research Institute Colorectal Cancer Clinical Studies Group. Chemotherapy options in elderly and frail patients with

metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet* 2011, 377: 1749-1759.

247. Pierre Soubeyran, Marianne Fonck, Christèle Blanc-Bisson, Jean-Fre´de´ric Blanc, Joe¨l Ceccaldi, Ce´cile Mertens, Yves Imbert, Laurent Cany, Luc Vogt, Jeroˆme Dauba, Francis Andriamampionona, Nadine Houe´de´, Anne Floquet, Francois Chomy, Ve´ronique Brouste, Alain Ravaud, Carine Bellera, and Muriel Rainfray. Predictors of Early Death Risk in Older Patients Treated With First-Line Chemotherapy for Cancer. *J Clin Oncol* 2012, 30: 1829-1834.

248. Philippe Caillet, Florence Canoui-Poitrine, Johanna Vouriot, Muriel Berle, Nicoleta Reinald, Sebastien Krypciak, Sylvie Bastuji-Garin, Stephane Culine, and Elena Paillaud. Comprehensive Geriatric Assessment in the Decision-Making Process in Elderly Patients With Cancer: ELCAPA Study. *J Clin Oncol* 2011, 29: 3636-3642.

249. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. Mary E. Charlson, Peter Pompei, Kathy I. Ales and C. Ronald Mackenzie. *J Chron Dis* 1987, 40: 373-383.

250. Arti Hurria, Kayo Togawa, Supriya G. Mohile, Cynthia Owusu, Heidi D. Klepin, Cary P. Gross, Stuart M. Lichtman, Ajeet Gajra, Smita Bhatia, Vani Katheria, Shira Klapper, Kurt Hansen, Rupal Ramani, Mark Lachs, F. Lennie Wong, and William P. Tew. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2011, 29: 3457-3465.

251. Katherine L. Kahn; John L. Adams; Jane C. Weeks; et al. Adjuvant Chemotherapy Use and Adverse Events Among Older Patients With Stage III Colon Cancer. *JAMA* 2010, 303: 1037-1045.

252. Claus-Henning Köhne, A Gunnar Folprecht, B Richard M. Goldberg, C

Emmanuel Mitry, D Philippe Rougier. Chemotherapy in Elderly Patients with Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2008, 13: 390-402.

253. Martine Extermann and Arti Hurria. Comprehensive Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25: 1824-1831.

254. Linda Lee, Winson Y. Cheung, Esther Atkinson, and Monika K. Krzyzanowska. Impact of Comorbidity on Chemotherapy Use and Outcomes in Solid Tumors: A Systematic Review. *J Clin Oncol* 2010, 29: 106-117.

255. By Supriya Gupta Mohil, Heidi D. Klepin, and Arati V. Rao. Considerations and Controversies in the Management of Older Patients with Advanced Cancer. *ASCO Educ Book* 2012: 321-328.

256. K. W. J. Hoeben, L. N. van Steenbergen, A. J. van de Wouw, H. J. Rutten, D. J. van Spronsen, M. L. G. Janssen-Heijnen. Treatment and Complications in elderly stage III colon cancer patients in the Netherlands. *Ann Oncol*, 00: 1-6, 2012

257. Martí D, Miralles R, Llorach I et al. Trastornos depresivos en una unidad de convalecencia: experiencia y validación de una versión española de 15 preguntas de la escala de depresión geriátrica de Yesavage. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000; 35: 7-14.

258. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "up and go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 142-148

259. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. « Mini-Mental State » A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.

260. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179-86.

261. Sanjoaquín Romero, A. C., Fernández Arín, E., Mesa Lampré, M. P., García-

Arilla Calvo, E. et al. "Tratado de Geriátria para residentes". Sociedad Española de Geriátria y Gerontología, 2007

262. Extermann M, Zanetta S, Chen H. Are older french patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy *Proc. Am Soc Clin Oncol*, 2001;403,1603(abstr)

263. Yabroff R, et al. Cost of Care for Elderly Cancer Patients in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:630–641

264. Elche, información demográfica: <https://es.wikipedia.org/wiki/Elche>

265. Ayuntamiento de Elche: Informes estadísticos anuales Elche 2014: <http://www.elche.com/media/inymages/file/Población2014.pdf>

266. El Hospital General celebra su 35 aniversario». *Laverdad.es*. Edición mayo 2015

267. Hospital General Universitario de Elche. «Ámbito de actuación del Hospital General Universitario de Elche». Consultado el 27 de junio de 2015.

268. Hospital General Universitario de Elche. «Cartera de servicios del Hospital General Universitario de Elche». Consultado el 27 de junio de 2015.

269. <http://alicante.satse.es/secciones-sindicales/hospital-elche>

270. Sundararajan V, Mitra N, Jacobson JS et al. Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med* 2002;136:349 –357.

271. Potosky AL, Harlan LC, Kaplan RS et al. Age, sex, and racial differences in the use of standard adjuvant therapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:1192–1202.

272. Lemmens VEPP, van Halteren AH, Janssen-Heijnen MLG et al. Adjuvant treatment

for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender, and comorbidity. *Ann Oncol* 2005;16:767–772.



13. TEST Y ENCUESTAS UTILIZADAS

ANEXO 1

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

Se le propone su participación en este proyecto de investigación que se está llevando a cabo en el Servicio de Oncología del Hospital General Universitario de Elche. Por ello, le entregamos este documento que junto con las aclaraciones que le hará el personal encargado del mismo, va a proporcionarle toda la información acerca del mismo.

NATURALEZA Y PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Usted puede participar en este proyecto si es mayor de 70 años y acude por primera vez a la consulta del oncólogo debido a un tumor digestivo o de pulmón, y si otorga su consentimiento para participar en el mismo.

Su participación en este proyecto no implicará la toma de ningún medicamento adicional o que se le hagan análisis especiales ni recogida de muestras adicionales. Tampoco supondrá acudir a visitas extra, sólo serán necesarias las requeridas por su oncólogo. Se recogerán los datos de una evaluación de diferentes aspectos de su vida que se realizará una única vez posteriormente a su visita con el oncólogo, y se obtendrán algunos datos de su historia clínica.

Estos datos serán utilizados para ampliar el conocimiento acerca de la asistencia a pacientes de edad igual o superior a 70 años.

DERECHOS DE LOS PACIENTES Y BASES DE PARTICIPACIÓN

Si usted ha tomado la decisión libre y voluntariamente de participar en este proyecto, deberá firmar una hoja de consentimiento informado. Si existiera cualquier circunstancia que le imposibilitara firmar personalmente, podrá otorgar su consentimiento de forma verbal ante algún testigo, quién firmará por usted.

Si decide participar, usted puede retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento sin perjuicio para usted.

PROCEDIMIENTOS

Se realizarán una serie de evaluaciones breves para valorar diferentes aspectos de su vida cotidiana una única vez, posteriormente a su primera visita con el oncólogo. Esta evaluación permitirá a su oncólogo determinar cuál es la manera más adecuada de manejar su enfermedad. Estos datos y algunos datos obtenidos de su historia clínica se recogerán y serán analizados para tratar de ampliar el conocimiento acerca del manejo del cáncer en población de edad avanzada.

Su médico continuará realizando las valoraciones habituales para controlar y tratar su enfermedad

RIESGOS

Su participación en el estudio no implica riesgos adicionales

BENEFICIOS

Los datos anónimos y codificados que se obtendrán ayudarán a conocer y entender mejor su enfermedad, pero no afectarán a las prescripciones de su oncólogo.

Los resultados obtenidos a partir de este proyecto pueden ayudar a obtener información con la que mejorar el conocimiento y la asistencia de pacientes de edad igual o superior a 70 años en el futuro.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El tratamiento de los datos de carácter personal será tratado con respeto a su derecho a la intimidad y de forma confidencial. Este tratamiento se regirá por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal, y su desarrollo a través del Real Decreto 1720/2007.

El acceso a su información personal quedará restringido al equipo investigador responsable del proyecto, comprometido al deber de secreto inherente a su profesión.

Los datos serán recogidos en una base de datos en la que de ninguna manera se recogerá información que pueda identificarle personalmente. Se le identificará mediante un código único y de acceso limitado, exclusivamente para los responsables del estudio.

CONSIDERACIONES FINANCIERAS

Por su participación en el proyecto, usted no recibirá ninguna compensación económica, ni tampoco le va a suponer ningún gasto.

Este estudio se lleva a cabo en el marco de la investigación asistencial promovida en el propio centro, no hay intereses comerciales en el mismo.

Título: “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL PACIENTE

Título:

Yo,

(nombre y apellidos)

He hablado con

(nombre del investigador)

He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Presto libremente mi conformidad a participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

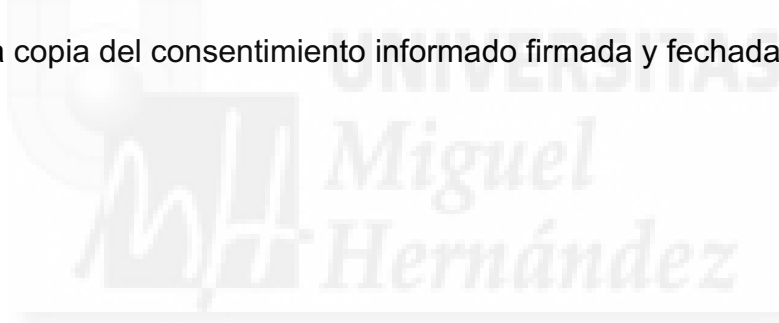
.....

Firma del paciente

Nombre y apellidos del paciente

Fecha

Yo, el abajo firmante, he explicado completamente los detalles relevantes de este estudio al paciente cuyo nombre se ha indicado anteriormente. Entregaré al paciente una copia del consentimiento informado firmada y fechada.



.....

Firma del investigador

Nombre y apellidos del investigador

Fecha

Título: “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO ORAL ANTE TESTIGOS

Título:

Yo,

(nombre y apellidos)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

.....

(nombre y apellidos del

paciente)

Ha recibido la hoja de información que se le ha entregado.

Ha podido hacer preguntas sobre este estudio y han sido respondidas satisfactoriamente.

Comprende que su participación es voluntaria.

Ha prestado libremente su conformidad para participar en el proyecto.

.....

Firma del testigo

Nombre y apellidos del testigo

Fecha

Yo, el abajo firmante, he explicado completamente los detalles relevantes de este estudio al paciente cuyo nombre se ha indicado anteriormente. Entregaré al paciente una copia del consentimiento informado firmada y fechada.

.....

Firma del investigador Nombre y apellidos del investigador Fecha



ANEXO 2:

ANEXO 1

Paciente:

ID:



Apellidos:		Nombre:		
Sexo:	Edad:	Peso, kg:	Altura, cm:	Fecha:

Responda a la primera parte del cuestionario indicando la puntuación adecuada para cada pregunta. Sume los puntos correspondientes al cribaje y si la suma es igual o inferior a 11, complete el cuestionario para obtener una apreciación precisa del estado nutricional.

Cribaje		J. Cuántas comidas completas toma al día?	
A Ha perdido el apetito? Ha comido menos por faltarle apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses? 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual	<input type="checkbox"/>	0 = 1 comida 1 = 2 comidas 2 = 3 comidas	<input type="checkbox"/>
B Pérdida reciente de peso (<3 meses) 0 = pérdida de peso > 3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso	<input type="checkbox"/>	K Consume el paciente	
C Movilidad 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio	<input type="checkbox"/>	• productos lácteos al menos una vez al día? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
D Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses? 0 = sí 2 = no	<input type="checkbox"/>	• huevos o legumbres 1 o 2 veces a la semana? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
E Problemas neuropsicológicos 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos	<input type="checkbox"/>	• carne, pescado o aves, diariamente? <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	
F Índice de masa corporal (IMC = peso / (talla) ² en kg/m ²) 0 = IMC < 19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>	0.0 = 0 o 1 síes 0.5 = 2 síes 1.0 = 3 síes	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Evaluación del cribaje (subtotal máx. 14 puntos)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	L Consume frutas o verduras al menos 2 veces al día? 0 = no 1 = sí <input type="checkbox"/>	
12-14 puntos: estado nutricional normal		M Cuántos vasos de agua u otros líquidos toma al día? (agua, zumo, café, té, leche, vino, cerveza...)	
8-11 puntos: riesgo de malnutrición		0.0 = menos de 3 vasos 0.5 = de 3 a 5 vasos 1.0 = más de 5 vasos	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
0-7 puntos: malnutrición		N Forma de alimentarse	
Para una evaluación más detallada, continúe con las preguntas G-R		0 = necesita ayuda 1 = se alimenta solo con dificultad 2 = se alimenta solo sin dificultad	<input type="checkbox"/>
Evaluación		O Se considera el paciente que está bien nutrido?	
G El paciente vive independiente en su domicilio? 1 = sí 0 = no	<input type="checkbox"/>	0 = malnutrición grave 1 = no lo sabe o malnutrición moderada 2 = sin problemas de nutrición	<input type="checkbox"/>
H Toma más de 3 medicamentos al día? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>	P En comparación con las personas de su edad, cómo encuentra el paciente su estado de salud?	
I Úlceras o lesiones cutáneas? 0 = sí 1 = no	<input type="checkbox"/>	0.0 = peor 0.5 = no lo sabe 1.0 = igual 2.0 = mejor	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		Q Circunferencia braquial (CB en cm)	
		0.0 = CB < 21 0.5 = 21 ≤ CB ≤ 22 1.0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		R Circunferencia de la pantorrilla (CP en cm)	
		0 = CP < 31 1 = CP ≥ 31	<input type="checkbox"/>

Evaluación (máx. 16 puntos)

Cribaje

Evaluación global (máx. 30 puntos)

Evaluación del estado nutricional

De 24 a 30 puntos	<input type="checkbox"/>	estado nutricional normal
De 17 a 23,5 puntos	<input type="checkbox"/>	riesgo de malnutrición
Menos de 17 puntos	<input type="checkbox"/>	malnutrición

Ref Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 456-465.
Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001; 56A: M366-377.
Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 466-487.
© Société des Produits Nestlé, S.A., Vevey, Switzerland, Trademark Owners
© Nestlé, 1994, Revision 2006. N67200 12/99 10M
Para más información: www.mna-elderly.com

ANEXO 3

Timed Up & Go (Levántate y anda)

(Podsiadlo y Richardson, 1991)

Paciente:

ID:

Se cronometra el tiempo que una persona tarda en levantarse de una silla, recorrer tres metros, darse la vuelta y recorrer de nuevo los tres metros para volver a sentarse.

- Paciente bien sentado en una silla, con la espalda apoyada en el respaldo, los brazos colgando a ambos lados y los pies apoyados justo detrás de la línea de salida.
- El evaluador se ubica de pie, a un lado de la trayectoria del paciente, a media distancia entre la salida y el final de la trayectoria.
- Se pide al paciente que se levante de la silla, camine lo más rápido que pueda hasta la señal colocada a tres metros, de la vuelta y vuelva a sentarse en la silla en la misma posición anterior.
- El evaluador cronometra el tiempo que tarda el paciente en realizar la prueba desde que se levanta hasta que vuelve a estar sentado.

Resultados:

- 10 segundos o menos: movilidad sin restricciones, bajo riesgo de caídas.
- 11-19 segundos: movilidad independiente, bajo a moderado riesgo de caídas.
- 20-30 segundos: movilidad variable, moderado a gran riesgo de caídas.
- 30 segundos o más: movilidad variable, gran riesgo de caídas.



ANEXO 4

VALORACIÓN DE LAS ACTIVIDADES DE LA VIDA DIARIA -ÍNDICE DE KATZ

Paciente:

ID:

LAVADO

- No recibe ayuda (entra y sale solo de la bañera si esta es la forma habitual de bañarse)
- Recibe ayuda en la limpieza de una sola parte de su cuerpo (espalda o piernas por ejemplo)
- Recibe ayuda en el aseo de más de una parte de su cuerpo para entrar o salir de la bañera

VESTIDO

- Toma la ropa y se viste completamente sin ayuda
- Se viste sin ayuda excepto para atarse los zapatos
- Recibe ayuda para coger la ropa y ponérsela o permanece parcialmente vestido

USO DE RETRETE

- Va al retrete, se limpia y se ajusta la ropa sin ayuda puede usar bastón, andador y silla de ruedas)
- Recibe ayuda para ir al retrete, limpiarse, ajustarse la ropa o en el uso nocturno del orinal
- No va al retrete

MOVILIZACION

- Entra y sale de la cama, se sienta y se levanta sin ayuda (puede usar bastón o andador)
- Entra y sale de la cama, se sienta y se levanta con ayuda
- No se levanta de la cama

CONTINENCIA

- Control completo de ambos esfínteres
- Incontinencia ocasional
- Necesita supervisión. Usa sonda vesical o es incontinente

ALIMENTACION

- Sin ayuda
- Ayuda solo para cortar la carne o untar el pan
- Necesita ayuda para comer o es alimentado parcial o completamente usando sondas o fluidos intravenosos

VALORACIÓN

A Independiente en todas las funciones

B Independiente en todas salvo en una de ellas

C Independiente en todas salvo lavado y otra más

D Independiente en todas salvo lavado, vestido y otra más

E Independiente en todas salvo lavado, vestido, uso de retrete y otra más

F Independiente en todas salvo lavado, vestido, uso de retrete, movilización y otra más

G Dependiente en las seis funciones

ANEXO 5

Escala de Lawton y Brody para las actividades

instrumentales de la vida diaria (AIVD)

Paciente:

ID:

ÍTEMS	PUNTOS
A. Capacidad para usar el teléfono:	
Utiliza el teléfono a iniciativa propia, busca y marca los números	1
Marca unos cuantos números bien conocidos	1
Contesta el teléfono pero no marca	1
No usa el teléfono	0
B. Ir de compras	
Realiza todas las compras necesarias con independencia	1
Compra con independencia pequeñas cosas	0
Necesita compañía para realizar cualquier compra	0
Completamente incapaz de ir de compras	0
C. Preparación de la comida:	
Planea, prepara y sirve las comidas adecuadas con independencia	1
Prepara las comidas si se le dan los ingredientes	0
Calienta y sirve las comidas pero no mantiene una dieta adecuada	0
Necesita que se le prepare y sirva la comida	0
D. Cuidar la casa	

Cuida la casa sólo o con ayuda ocasional (ej. Trabajos pesados)	1
Realiza tareas domésticas ligeras como fregar o hacer cama	1
Realiza tareas domésticas ligeras pero no puede mantener un nivel de limpieza aceptable	1
Necesita ayuda en todas las tareas de la casa	1
No participa en ninguna tarea doméstica	0

E. Lavado de ropa

Realiza completamente el lavado de ropa personal	1
Lava ropa pequeña	1
Necesita que otro se ocupe del lavado	0

F. Medio de transporte

Viaja con independencia en transportes públicos o conduce su coche	1
Capaz de organizar su propio transporte en taxi, pero no usa transporte público	1
Viaja en transportes públicos si le acompaña otra persona	1
Sólo viaja en taxi o automóvil con ayuda de otros	0
No viaja	0

G. Responsabilidad sobre la medicación:

Es responsable en el uso de la medicación, dosis y horas correctas	1
Toma responsablemente la medicación si se le prepara con anticipación en dosis preparadas	0
No es capaz de responsabilizarse de su propia medicación	0

H. Capacidad de utilizar el dinero:

Maneja los asuntos financieros con independencia, recoge	1
--	---

y conoce sus ingresos

Maneja los gastos cotidianos pero necesita ayuda para ir al banco, 1

grandes gastos, etc

Incapaz de manejar el dinero 0

- **Máxima dependencia: 0 puntos**
- **Independencia total: 8 puntos**



ANEXO 6

ESCALA KARNOFSKY

Paciente:

ID:

Puntuación	Situación clínico-funcional
100	Normal, sin quejas ni evidencia de enfermedad
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal pero con signos de síntomas leves
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos y síntomas de enfermedad
70	Capaz de cuidarse pero incapaz de llevar a cabo actividad normal o trabajo activo
60	Requiere atención ocasional pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo
20	Muy gravemente enfermo, necesita tratamiento activo
10	Moribundo irreversible
0	Muerto

ANEXO 7

Paciente:

ID:

ECOG PERFORMANCE STATUS*	
Grade	ECOG
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair
5	Dead

ANEXO 8

Paciente:

ID:

¿Ha sufrido alguna caída en los últimos seis meses?

	NO
	Sí, ¿cuántas?



¿Ha sufrido pérdida de audición?

	No
	Sí

ANEXO 9

Paciente:

ID:

CAPACIDAD PARA SUBIR UN PISO

INDEPENDIENTE: Capaz de subir y bajar un piso sin la ayuda ni supervisión de otra persona

NECESITA AYUDA

DEPENDIENTE: Incapaz de salvar escalones



ANEXO 10

Índice de comorbilidad de Charlson

Paciente:

ID:

Comorbilidad	Puntuación
Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y /o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejora clínica en los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico. Isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con ACV con mínimas secuelas o ACV transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1

Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. Mixta, polimialgia reumática, artritis cel. Gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejía: evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un ACV u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión de órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis de descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2

Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total)=	

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos
- Comorbilidad baja: 2 puntos
- Comorbilidad alta: igual o mayor a 3 puntos

Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (<3años): índice de 0: 12% mortalidad/año; índice 1-2: 26% mortalidad; índice 3-4: 52%; índice mayor o igual a 5: 85%



ANEXO 11 Adult Comorbidity Evaluation-27

Paciente:ID.....

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Cardiovascular System			
Myocardial Infarct	<input type="checkbox"/> MI ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> MI > 6 months ago	<input type="checkbox"/> MI by ECG only, age undetermined
Angina / Coronary Artery Disease	<input type="checkbox"/> Unstable angina	<input type="checkbox"/> Chronic exertional angina <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) Coronary Artery Bypass Graft (CABG) or Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (PTCA) <input type="checkbox"/> Recent (≤ 6 months) coronary stent	<input type="checkbox"/> ECG or stress test evidence or catheterization evidence of coronary disease without symptoms <input type="checkbox"/> Angina pectoris not requiring hospitalization <input type="checkbox"/> CABG or PTCA (>6 mos.) <input type="checkbox"/> Coronary stent (>6 mos.)
Congestive Heart Failure (CHF)	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF within past 6 months <input type="checkbox"/> Ejection fraction < 20%	<input type="checkbox"/> Hospitalized for CHF >6 months prior <input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which limits activities	<input type="checkbox"/> CHF with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> Exertional dyspnea <input type="checkbox"/> Paroxysmal Nocturnal Dyspnea (PND)
Arrhythmias	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia ≤ 6 months	<input type="checkbox"/> Ventricular arrhythmia > 6 months <input type="checkbox"/> Chronic atrial fibrillation or flutter <input type="checkbox"/> Pacemaker	<input type="checkbox"/> Sick Sinus Syndrome <input type="checkbox"/> Supraventricular tachycardia
Hypertension	<input type="checkbox"/> DBP ≥ 130 mm Hg <input type="checkbox"/> Severe malignant papilledema or other eye changes <input type="checkbox"/> Encephalopathy	<input type="checkbox"/> DBP 115-129 mm Hg <input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Secondary cardiovascular symptoms: vertigo, epistaxis, headaches	<input type="checkbox"/> DBP 90-114 mm Hg while <u>not</u> taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> DBP < 90 mm Hg while taking antihypertensive medications <input type="checkbox"/> Hypertension, not otherwise specified
Venous Disease	<input type="checkbox"/> Recent PE (≤ 6 mos.) <input type="checkbox"/> Use of venous filter for PE's	<input type="checkbox"/> DVT controlled with Coumadin or heparin <input type="checkbox"/> Old PE > 6 months	<input type="checkbox"/> Old DVT no longer treated with Coumadin or Heparin
Peripheral Arterial Disease	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency < 6 months ago <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (≥ 6 cm)	<input type="checkbox"/> Bypass or amputation for gangrene or arterial insufficiency > 6 months ago <input type="checkbox"/> Chronic insufficiency	<input type="checkbox"/> Intermittent claudication <input type="checkbox"/> Untreated thoracic or abdominal aneurysm (< 6 cm) <input type="checkbox"/> s/p abdominal or thoracic aortic aneurysm repair
Respiratory System			
	<input type="checkbox"/> Marked pulmonary insufficiency <input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD with dyspnea at rest despite treatment <input type="checkbox"/> Chronic supplemental O ₂ <input type="checkbox"/> CO ₂ retention (pCO ₂ > 50 torr) <input type="checkbox"/> Baseline pO ₂ < 50 torr <input type="checkbox"/> FEV1 (< 50%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which limits activities <input type="checkbox"/> FEV1 (51%-65%)	<input type="checkbox"/> Restrictive Lung Disease or COPD (chronic bronchitis, emphysema, or asthma) with dyspnea which has responded to treatment <input type="checkbox"/> FEV1 (66%-80%)
Gastrointestinal System			
Hepatic	<input type="checkbox"/> Portal hypertension and/or esophageal bleeding ≤ 6 mos. (Encephalopathy, Ascites, Jaundice with Total Bilirubin > 2)	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis, cirrhosis, portal hypertension with moderate symptoms "compensated hepatic failure"	<input type="checkbox"/> Chronic hepatitis or cirrhosis without portal hypertension <input type="checkbox"/> Acute hepatitis without cirrhosis <input type="checkbox"/> Chronic liver disease manifested on biopsy or persistently elevated bilirubin (>3 mg/dl)
Stomach / Intestine	<input type="checkbox"/> Recent ulcers (≤ 6 months ago) requiring blood transfusion	<input type="checkbox"/> Ulcers requiring surgery or transfusion > 6 months ago	<input type="checkbox"/> Diagnosis of ulcers treated with meds <input type="checkbox"/> Chronic malabsorption syndrome <input type="checkbox"/> Inflammatory bowel disease (IBD) on meds or h/o with complications and/or surgery
Pancreas	<input type="checkbox"/> Acute or chronic pancreatitis with major complications (phlegmon, abscess, or pseudocyst)	<input type="checkbox"/> Uncomplicated acute pancreatitis <input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis with minor complications (malabsorption, impaired glucose tolerance, or GI bleeding)	<input type="checkbox"/> Chronic pancreatitis w/o complications

Cogent comorbid ailment	Grade 3 Severe Decompensation	Grade 2 Moderate Decompensation	Grade 1 Mild Decompensation
Renal System			
End-stage renal disease	<input type="checkbox"/> Creatinine > 3 mg% with multi-organ failure, shock, or sepsis <input type="checkbox"/> Acute dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine >3 mg% <input type="checkbox"/> Chronic dialysis	<input type="checkbox"/> Chronic Renal Insufficiency with creatinine 2-3 mg%.
Endocrine System (Code the comorbid ailments with the (*) in both the Endocrine system and other organ systems if applicable)			
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/> Hospitalization ≤ 6 months for DKA <input type="checkbox"/> Diabetes causing end-organ failure <input type="checkbox"/> retinopathy <input type="checkbox"/> neuropathy <input type="checkbox"/> nephropathy* <input type="checkbox"/> coronary disease* <input type="checkbox"/> peripheral arterial disease*	<input type="checkbox"/> IDDM without complications <input type="checkbox"/> Poorly controlled AODM with oral agents	<input type="checkbox"/> AODM controlled by oral agents only
Neurological System			
Stroke	<input type="checkbox"/> Acute stroke with significant neurologic deficit	<input type="checkbox"/> Old stroke with neurologic residual	<input type="checkbox"/> Stroke with no residual <input type="checkbox"/> Past or recent TIA
Dementia	<input type="checkbox"/> Severe dementia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Moderate dementia (not completely self-sufficient, needs supervising)	<input type="checkbox"/> Mild dementia (can take care of self)
Paralysis	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia requiring wheelchair, able to do some self care	<input type="checkbox"/> Paraplegia or hemiplegia, ambulatory and providing most of self care
Neuromuscular	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder and requiring full support for activities of daily living	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but able to do some self care	<input type="checkbox"/> MS, Parkinson's, Myasthenia Gravis, or other chronic neuromuscular disorder, but ambulatory and providing most of self care
Psychiatric			
	<input type="checkbox"/> Recent suicidal attempt <input type="checkbox"/> Active schizophrenia	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder uncontrolled <input type="checkbox"/> Schizophrenia controlled w/ meds	<input type="checkbox"/> Depression or bipolar disorder controlled w/ medication
Rheumatologic (Incl. Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus, Mixed Connective Tissue Disorder, Polymyositis, Rheumatic Polymyositis)			
	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder with secondary end-organ failure (renal, cardiac, CNS)	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on steroids or immunosuppressant medications	<input type="checkbox"/> Connective Tissue Disorder on NSAIDs or no treatment
Immunological System (AIDS should not be considered a comorbidity for Kaposi's Sarcoma or Non-Hodgkin's Lymphoma)			
AIDS	<input type="checkbox"/> Fulminant AIDS w/KS, MAI, PCP (AIDS defining illness)	<input type="checkbox"/> HIV+ with h/o defining illness. CD4 ⁺ < 200/μL	<input type="checkbox"/> Asymptomatic HIV+ patient. <input type="checkbox"/> HIV ⁺ w/o h/o AIDS defining illness. CD4 ⁺ > 200/μL
Malignancy (Excluding Cutaneous Basal Cell Ca., Cutaneous SCCA, Carcinoma in-situ, and Intraepithelial Neoplasm)			
Solid Tumor including melanoma	<input type="checkbox"/> Uncontrolled cancer <input type="checkbox"/> Newly diagnosed but not yet treated <input type="checkbox"/> Metastatic solid tumor	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated within the last 5 years	<input type="checkbox"/> Any controlled solid tumor without documented metastases, but initially diagnosed and treated > 5 years ago
Leukemia and Myeloma	<input type="checkbox"/> Relapse <input type="checkbox"/> Disease out of control	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o leukemia or myeloma with last Rx > 1 yr prior
Lymphoma	<input type="checkbox"/> Relapse	<input type="checkbox"/> 1 st remission or new dx <1yr <input type="checkbox"/> Chronic suppressive therapy	<input type="checkbox"/> H/o lymphoma w/ last Rx >1 yr prior
Substance Abuse (Must be accompanied by social, behavioral, or medical complications)			
Alcohol	<input type="checkbox"/> Delirium tremens	<input type="checkbox"/> Active alcohol abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o alcohol abuse but not presently drinking
Illicit Drugs	<input type="checkbox"/> Acute Withdrawal Syndrome	<input type="checkbox"/> Active substance abuse with social, behavioral, or medical complications	<input type="checkbox"/> H/o substance abuse but not presently using
Body Weight			
Obesity		<input type="checkbox"/> Morbid (i.e., BMI ≥ 38)	

OVERALL COMORBIDITY SCORE (Circle one.) **0** **1** **2** **3** **9**
None Mild Moderate Severe Unknown

ANEXO 12

Paciente:

Mini-Mental State Examination de Folstein (MMSE-30)

Orientación temporal		
Día	0	1
Fecha	0	1
Mes	0	1
Estación	0	1
Año	0	1
Orientación espacial		
Hospital o lugar	0	1
Planta	0	1
Ciudad	0	1
Provincia	0	1
Nación	0	1
Fijación		
Repita estas 3 palabras hasta aprenderlas:		
Papel	0	1
Bicicleta	0	1
Cuchara	0	1
Concentración (sólo una de las 2 opciones)		
a) Restar desde 100 de 7 en 7	0	1 2 3 4 5
b) Deletree la palabra «MUNDO» al revés	0	1 2 3 4 5
Memoria		
¿Recuerda las 3 palabras que le he dicho antes?	0	1 2 3
Lenguaje		
Mostrar un bolígrafo, ¿qué es esto?	0	1
Repetirlo con el reloj	0	1
Repita esta frase: «Ni sí, ni no, ni peros»	0	1
Coja este papel con la mano derecha, dóblelo y póngalo encima de la mesa	0	1 2 3
Lea esto y haga lo que dice:	0	1
CIERRE LOS OJOS		
Escriba una frase:	0	1
Copie este dibujo	0	1



Total =

Años escolarización =

Deterioro cognitivo:

< 18 puntos en analfabetos.

< 21 puntos en escolaridad baja (no estudios primarios).

< 24 puntos en escolaridad alta (estudios primarios o más).

ANEXO 13

Escala de depresión geriátrica. Geriatric Depression Scale de Yesavage (version abreviada de 15 preguntas)

Paciente:

ID:

Instrucciones:

Interrogar al paciente acerca de las siguientes cuestiones y escoger la respuesta más adecuada sobre cómo se ha sentido en las últimas dos semanas.

Si el Mini-Mental de Folstein es menor o igual a 14 puntos, la aplicación de la escala puede no ser valorable (J Am Geriatr Soc 1994; 42:490)

El diagnóstico se debe confirmar evaluando los criterios DSM-IV

Preguntas	Sí	No
1. ¿Está usted básicamente satisfecho con su vida?	0	1
2. ¿Ha abandonado muchas de sus actividades e intereses?	1	0
3. ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
4. ¿Se aburre a menudo?	1	0
5. ¿Está usted animado casi todo el tiempo?	0	1

6. ¿Tiene miedo de que le vaya a pasar algo malo?	1	0
7. ¿Está usted contento durante todo el día?	0	1
8. ¿Se siente desamparado o abandonado?	1	0
9. ¿Prefiere quedarse en casa o en la habitación en vez de salir y hacer cosas nuevas?	1	0
10. ¿Cree que tiene más problemas de memoria que el resto de la gente?	1	0
11. ¿Cree que es estupendo estar vivo?	0	1
12. ¿Se siente usted inútil tal como está ahora?	1	0
13. ¿Se siente lleno de energía?	0	1
14. ¿Cree que su situación es desesperada?	1	0
15. ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	1	0

Puntuación total:

Puntuación: mayor o igual a 5 indica probable depresión

ANEXO 14

Cuestionario MOS de apoyo social

Paciente:

ID:

Las siguientes preguntas se refieren al apoyo o ayuda de que usted dispone.

1. Aproximadamente, ¿cuántos amigos o familiares cercanos tiene usted?

(Personas con las que se siente a gusto y puede hablar acerca de todo lo que le ocurre). Escriba el número de amigos íntimos y familiares cercanos:

.....

Todos buscamos a otras personas para encontrar compañía, asistencia u otros tipos de ayuda. ¿Con qué frecuencia dispone usted de cada uno de los siguientes tipos de apoyo cuando lo necesita?:

	Nunc a	Pocas veces	Alguna s veces	La mayoría de las veces	Siempr e
2. Alguien que le ayude cuando tenga que estar en cama	1	2	3	4	5
3. Alguien con quien pueda contar cuando necesite hablar	1	2	3	4	5
4. Alguien que le aconseje	1	2	3	4	5

cuando tenga problemas					
5. Alguien que le lleve al médico cuando lo necesite	1	2	3	4	5
6. Alguien que le muestre amor y afecto	1	2	3	4	5
7. Alguien con quien pasar un buen rato	1	2	3	4	5
8. Alguien que le informe y le ayude a entender una situación	1	2	3	4	5
9. Alguien en quien confiar o con quien hablar de sí mismo y sus preocupaciones	1	2	3	4	5
10. Alguien que le abrace	1	2	3	4	5
11. Alguien con quien pueda relajarse	1	2	3	4	5
12. Alguien que le prepare la comida si no puede hacerlo	1	2	3	4	5
13. Alguien cuyo consejo realmente desee	1	2	3	4	5
14. Alguien con quien hacer cosas que le ayuden a olvidar sus problemas	1	2	3	4	5
15. Alguien que le ayude en	1	2	3	4	5

sus tareas domésticas si está enfermo					
16. Alguien con quien compartir sus temores o problemas más íntimos	1	2	3	4	5
17. Alguien que le aconseje como resolver sus problemas personales	1	2	3	4	5
18. Alguien con quien divertirse	1	2	3	4	5
19. Alguien que comprenda sus problemas	1	2	3	4	5
20. Alguien a quien amar y hacerle sentirse querido	1	2	3	4	5

ANEXO 15

Cuestionario para el facultativo especialista: GRUPO HISTÓRICO

Paciente:

ID:

1. ¿En qué categoría de las siguientes enmarca la actitud terapéutica adoptada con cada paciente?:

- Tratamiento estándar.
- Tratamiento modificado (dosis o esquema).
- No subsidiario de tratamiento, pese a estar recomendado.
- No recomendado tratamiento.

2. ¿Ha realizado evaluación geriátrica?

- Sí
- No

-En caso afirmativo, ¿cuales?:

.....

.....

.....

.....

ANEXO 16

Constancia de realización de evaluación geriátrica en los controles

Paciente:

ID:

¿Existe constancia en la historia clínica de la realización de una evaluación geriátrica?

- Sí
- No



ANEXO 17

Proyecto: “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

Paciente: PREDICCIÓN RIESGO TOXICIDAD

Factor de riesgo	Puntuación
Edad: años	
Tipo de cáncer:	
Dosis estándar:SíNo	
Poliquimioterapia:SíNo	
Hemoglobina:g/dl	
Aclaramiento de creatinina:mL/min	
Empeoramiento o pérdida auditiva:SíNo	
1 o más caídas en los últimos 6 meses:SíNo	
Capacidad de tomar medicación:Sin ayudaIncapaz o necesita ayuda	
Capacidad de subir un piso:Sin ayudaIncapaz o con ayuda	
Disminución de la actividad social debido a causas físicas o emocionales, al menos a veces:SíNo	

Total:

Riesgo de toxicidad:BajoMedioAlto

Tabla de corrección:

Factor de riesgo	Puntuación
Edad mayor o igual a 72 años	2
Cáncer gastrointestinal o genitourinario	2
Dosis estándar:	2
Poliquimioterapia	2
Hemoglobina: hombres menor de 11 g/dl Mujeres menor de 10g/dl	3
Aclaramiento de creatinina menor de 34 mL/min	3
Empeoramiento o pérdida auditiva	2
1 o más caídas en los últimos 6 meses	3
IADL: toma de medicación con ayuda	1
MOS: subir un piso con limitación	2
MOS: Disminución de la actividad social debido a causas físicas o emocionales, al menos a veces	1

Interpretación de resultados:

Puntuación de 0-5: riesgo bajo

Puntuación de 6-9: riesgo moderado

Puntuación de 10-19: riesgo alto

ANEXO 18

Proyecto: “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

Paciente:

PREDICCIÓN RIESGO MORTALIDAD PRECOZ

Factor de riesgo	Puntuación
MNA	
GUG	

.....Riesgo No riesgo



Interpretación de resultados:

MNA:

- Menor de 17 puntos: riesgo de mortalidad precoz
- Entre 17 y 23.5 puntos: los pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento si son estrechamente vigilados

GUG: riesgo de mortalidad precoz si la puntuación obtenida es mayor a 20 segundos

ANEXO 19

Proyecto: “ESTUDIO EXPLORATORIO DE EVALUACIÓN DE FRAGILIDAD EN POBLACIÓN CON CÁNCER Y EDAD AVANZADA (ELDERLY)”

Paciente:

RECOMENDACIÓN DE TRATAMIENTO

Variable	Puntuación
ADLTotalmente independienteDependiente en una o más áreas
IADLTotalmente independienteDependiente en una o más áreas
Índice de CharlsonNinguna comorbilidad1-2 comorbilidades3 o más comorbilidades
Severidad de las condiciones concomitantes: Serio No serio
Presencia de los siguientes síndromes geriátricos: Ninguno Uno o más
1. Demencia:Sí No
2. Delirio:Sí No
3. Depresión:Sí No
4. CaídasSí No
5. Fracturas óseas espontáneasSí No
6. Negligencia y abusoSí No

Clasificación:

- Grupo 1
- Grupo 2
- Grupo 3

Interpretación de resultados:

7. Grupo 1: no frágil:
 - Totalmente independiente
 - No comorbilidad seria
 - Administrar tratamiento a dosis plenas
8. Grupo 2: intermedio:
 - Dependiente en un área o más de IADL o con alguna comorbilidad
 - Considerar modificar la dosis de tratamiento en la primera administración
9. Grupo 3: frágil:
 - Dependencia en una o más áreas de ADL

Presencia de 3 o más comorbilidades
Presencia de 1 o más síndromes geriátricos

