

Tratamiento del cáncer de pulmón en pacientes ancianos

JESÚS R. HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
MARÍA BELÉN MORENO DE VEGA HERRERO

Sección de Neumología. Hospital N. S. de Sonsoles. Complejo Asistencial de Ávila
Avenida Juan Carlos I s/n. 05004. Ávila

jrhernandez@saludcastillayleon.es

RESUMEN

El cáncer de pulmón es el tumor que ocasiona mayor mortalidad, muy frecuente en nuestra práctica clínica y cada vez más diagnosticado en pacientes ancianos.

Se considera anciana a la persona que supera los 70 años de edad, distinguiéndose en cada una su "edad biológica", relacionada con el particular deterioro funcional, de la puramente cronológica para llevar a cabo planteamientos terapéuticos. En este campo analizaremos detalladamente aspectos específicos como el estado cognitivo, funcional, comorbilidad, situación psicosocial, etc., componentes todos ellos que forman parte de la llamada Evaluación Geriátrica Integral. Se tomarán las decisiones necesariamente en el seno del Comité de Tumores multidisciplinar, con el apoyo de geriatras cuando sea preciso. Los estudios disponibles sobre tratamientos del CP en ancianos son relativamente escasos y su población seleccionada, resultando difícil extrapolar los resultados a nuestra clínica cotidiana, pero se considera que la eficacia global de los mismos es muy similar a la encontrada en pacientes más jóvenes aunque es de esperar la aparición de mayores efectos secundarios. Los pacientes ancianos con buen estado clínico, escasa comorbilidad y reserva funcional adecuada han de ser informados del balance riesgo/beneficio y, si lo aceptan, deben tratarse del mismo modo que los enfermos de menor edad.

Palabras clave: anciano, cáncer de pulmón, tratamiento, evaluación geriátrica integral.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es un tumor frecuente en Europa, y en España es el segundo en incidencia, tras el de próstata, y también agresivo: el primero en mortalidad, con cifras estimadas para 2012 de 353.500 en Europa y 21.120 en España¹.

El consumo de tabaco como causa fundamental condiciona en buena medida la epidemiología del tumor, observándose, por ejemplo, que en las personas no fumadoras el diagnóstico de CP se hace a edades más avanzadas que en las fumadoras². La paulatina disminución del tabaquismo en nuestro país y, de manera importante, el progresivo envejecimiento de la población son factores relacionados con el incremento de pacientes ancianos que venimos observando en nuestra

práctica clínica. En toda la nación desde 2005 se ha comprobado que a la edad media de los varones españoles fallecidos por CP supera los 70 años³. En la provincia de Ávila la edad media al diagnóstico ha crecido progresivamente llegando a 72,1 años en 2012⁴, fecha en la cual dos de cada tres pacientes diagnosticados tenían 70 ó más años.

¿Cuándo consideramos que el paciente es anciano?

Asumimos, de acuerdo con la EORTC (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer) la edad de 70 años como punto de corte cronológico para la definición de anciano⁵. Esta cifra es arbitraria y ninguna vale para todas las personas, pero, en torno a esa edad, se consideran más marcados los cambios fisiológicos que suponen una disminución de la reserva funcional y una mayor susceptibilidad a la potencial toxicidad relacionada con el tratamiento; en definitiva, un progresivo aumento de la vulnerabilidad personal.

La decisión de tratar, o no, y el tipo de tratamiento en estos pacientes deben basarse en su edad funcional o "biológica", en lugar de la edad "cronológica", teniendo en cuenta el delicado equilibrio entre la esperanza de vida, los beneficios y los riesgos del tratamiento. La evaluación de la edad funcional de los pacientes incluye el análisis del estado de salud, la presencia de comorbilidades, el estado clínico, la nutrición, la cognición y el contexto psicosocial y económico.

Envejecimiento y cáncer de pulmón

El envejecimiento se asocia con cambios fisiológicos en la función de los órganos que podrían alterar la farmacocinética de los medicamentos⁵ y tener un impacto en la tolerancia y toxicidad de la quimioterapia (QT). Por ejemplo, el hígado sufre una reducción de flujo sanguíneo con el consiguiente detrimento de la eliminación de los fármacos. La función renal, tal como indica la tasa de filtrado glomerular, se reduce con la edad. Las reservas de la médula ósea también disminuyen en el anciano lo que puede aumentar

el riesgo de mielo-toxicidad. Desde el punto de vista cardiológico, se incrementan las coronario-valvulopatías y se deteriora la función ventricular. Del mismo modo, en el tracto gastrointestinal disminuye la motilidad y la secreción de enzimas con mayor incidencia de mucositis y diarrea. Además, se añade la presencia de síndromes geriátricos (demencia, delirio, depresión, caídas, fracturas espontáneas), déficit nutricional y del apoyo social, que influyen en la supervivencia.

La presencia de otras enfermedades es frecuente, especialmente las relacionadas con el tabaquismo. En muchas ocasiones son las que determinan la expectativa de vida de estos pacientes, condicionan la indicación del tratamiento y su capacidad para tolerarlo⁶. La coexistencia de comorbilidad conduce al incremento significativo del consumo de medicamentos que favorece posibles interacciones con los quimioterápicos.

Muchos pacientes de edad avanzada padecen cáncer pero, históricamente, su participación en los ensayos clínicos que evalúan nuevos tratamientos del CP es escasa. Estos estudios han sido proclives a sufrir un sesgo de selección de la muestra, por lo que es difícil extrapolar sus resultados y obtener recomendaciones clínicas basadas en pruebas para el tratamiento de enfermos ancianos. En general, los datos sugieren que en los ancianos con CP la eficacia de los tratamientos es similar a la observada en más jóvenes, pero en los ancianos se observan más efectos secundarios⁷. El pronóstico y el comportamiento del cáncer se influyen más por las características clásicas del tumor (extensión, biología tumoral, etc.) que por la edad en sí misma, pero hay que recordar que, en nuestro medio, y fundamentalmente debido a la comorbilidad, alrededor del 30 % de los ancianos diagnosticados de CP fallecen por causas no relacionadas con el tumor⁶.

¿Cómo decidimos el tratamiento? Evaluación Geriátrica Integral

La elección de un tratamiento adecuado y eficaz en este colectivo constituye con frecuencia un verdadero reto. Al-

gunos tratamientos, como la QT clásica y la cirugía de alto riesgo, pueden tener un impacto potencial grave en la función y la calidad de vida (morbilidad) e incluso producir una toxicidad eventualmente mortal. La predicción de la toxicidad de la QT en el tratamiento del cáncer avanzado, en el que el objetivo principal es la paliación, se antoja especialmente crítica⁸. Existen diversos modelos de predicción de riesgo de toxicidad^{9,10} que valoran con mayor objetividad la edad, drogas, los análisis de laboratorio, actividades, etc., y ayudan a seleccionar mejor a los pacientes.

Sentimos la necesidad de disponer de métodos que sean precisos y uniformes para aproximarnos a la edad funcional de estos enfermos^{5,8}. La Evaluación Geriátrica Integral es un enfoque desarrollado y utilizado por los geriatras para valorar apartados como estado funcional, cognitivo, comorbilidad, aspectos psicológicos, sociales, síndromes geriátricos, medicación, etc., útil todo ello para configurar un plan de atención individualizada y activa (tabla I). El planteamiento de la Evaluación Geriátrica Integral permite la

discriminación de los ancianos en tres grandes categorías: a) pacientes de edad avanzada sin comorbilidad grave ni dependencia alguna (pacientes *aptos*); b) pacientes *frágiles* con dependencia y comorbilidad significativa y, finalmente, c) pacientes con alguna dependencia para realizar las actividades cotidianas, con o sin comorbilidad grave (pacientes *vulnerables*).

Los enfermos del primer grupo serían buenos candidatos para casi todas las formas del tratamiento del CP, ya que lo toleran como los más jóvenes y con resultados similares en términos de supervivencia. A los pacientes del segundo grupo se les suele ofrecer tratamiento sintomático o QT con finalidad exclusivamente paliativa. Para la tercera categoría de pacientes, la más numerosa, se recomienda el enfoque individualizado y llevar a cabo ensayos clínicos específicos⁵ para ellos.

Considerado de forma global, el CP muestra una evidente heterogeneidad en sus aspectos clínicos y biológicos, que

Apartados	Instrumentos de medida
Estado funcional y Dependencia	1) Actividades de la vida diaria. 2) Actividades instrumentales de la vida diaria. 3) Estado funcional de Karnofsky. 4) Estado clínico escala ECOG. 5) Número de caídas en los últimos 6 meses.
Comorbilidad	Índice Charlson. Otros índices.
Cognitivo	Mini-Examen del Estado Mental.
Psicológico	Escala de depresión geriátrica.
Actividad social	Medida de las limitaciones de la actividad social
Apoyo social	Encuesta de apoyo social: subescalas emocional y tangible.
Nutrición	Índice de Masa Corporal
Polifarmacia	Historia Clínica.
Síndromes geriátricos	Historia Clínica.

Abreviaturas. ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

Tabla I: Aproximación a la Evaluación Geriátrica Integral.

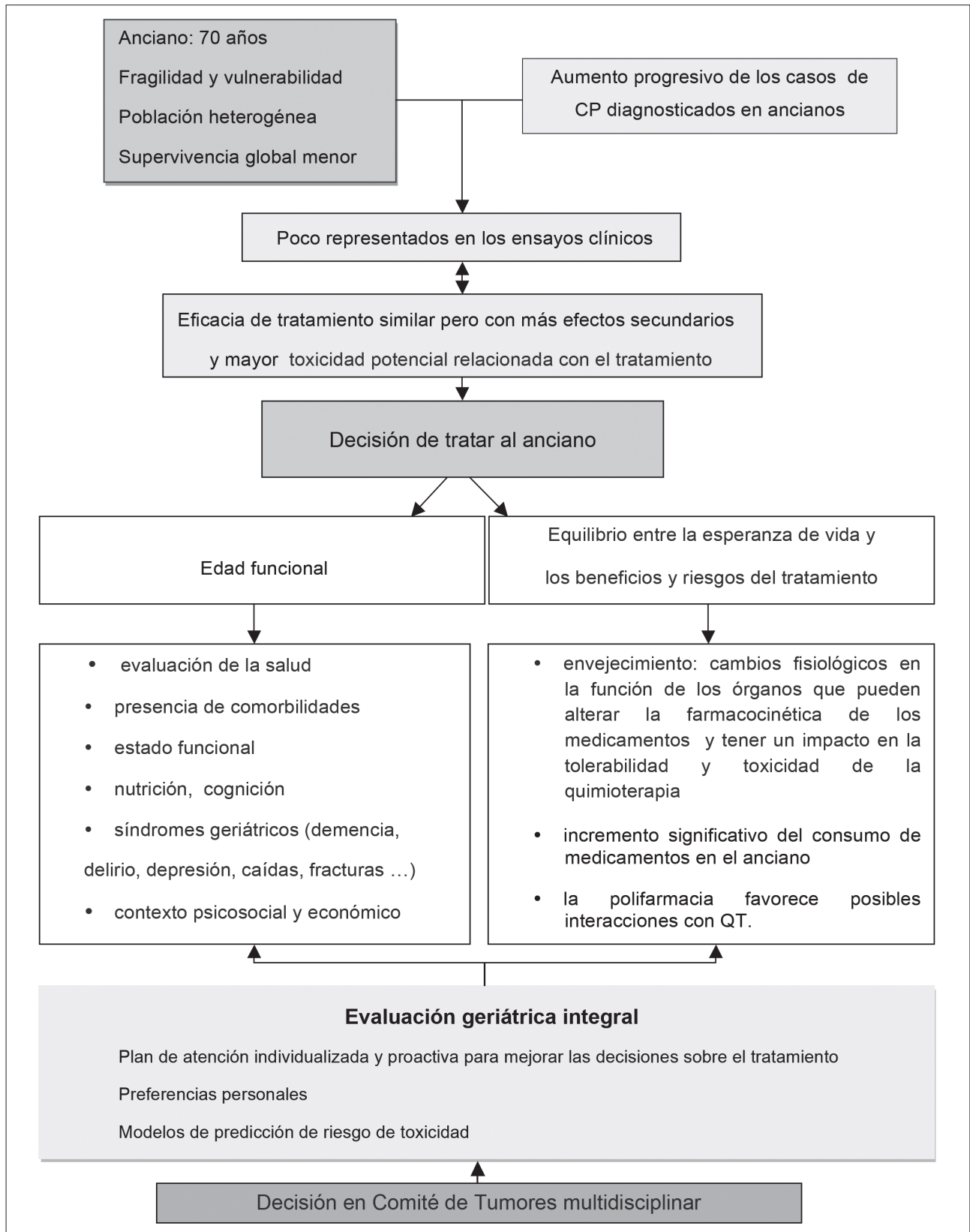


Figura 1. Anciano y cáncer de pulmón. ¿Cómo decidimos a quién tratar?

Abreviaturas. CP: cáncer de pulmón

Escala	Estado
0	Normal
1	Cansancio sin descenso significativo de la actividad
2	Cansancio, descenso significativo de actividades diarias, permanece en cama menos del 50% del tiempo
3	Permanece en cama más del 50 % del tiempo
4	Encamado e incapaz de cuidarse a sí mismo
5	Fallecido

Tabla II: Estado clínico, "Performance Status": PS.
Escala del "Eastern Cooperative Oncology Group" (ECOG).

condiciona el pronóstico y tratamiento de la enfermedad. En los ancianos, como en los restantes pacientes diagnosticados de CP, deben también tenerse en cuenta varios factores: 1.) la histología tumoral: cáncer de pulmón microcítico o de células pequeñas (CPCP) versus cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y en estos las nuevas propuestas clasificatorias para los adenocarcinomas^{11,12}, 2.) la clasificación de extensión según el sistema TNM 7.^a edición, del año 2009¹³ tanto para los CPNM como para los CPCP, aunque para estos, si se presentan con un estadio mayor que T2 N0 M0, se acepta la clásica división entre enfermedad limitada (a un hemitórax) y extendida, (cuando lo supera). 3.) Factores propios del paciente: evaluación de la función pulmonar¹⁴, su comorbilidad, el estado clínico del paciente ("performance status": PS, Tabla II) o las preferencias personales (papel del paciente e interacción con el médico). Y, como se ha comentado, de una manera más específica la aproximación a la edad funcional del enfermo teniendo en cuenta la Evaluación Geriátrica Integral y otros aspectos como la expectativa de vida, su capacidad de decisión, etc.^{5,8} (Figura 1). En este contexto es especialmente útil tomar las decisiones de tratamiento en el seno del comité multidisciplinar de tumores, en el que además de participar neumólogos, oncólogos, anatomo-patólogos, radiólogos, cirujanos torácicos, oncólogos-radioterapeutas y debe considerarse la asistencia del geriatra cuando la situación lo aconseje.

Tratamiento del CP no microcítico (CPNM)

Estadios I y II

Recordemos que en población general¹⁵⁻¹⁷ la exéresis quirúrgica (estándar: lobectomía con linfadenectomía) es la mejor opción terapéutica en pacientes operables, con buen estado general y adecuada reserva funcional respiratoria. Tras la cirugía de resección completa se aconseja, de acuerdo con los resultados del análisis agrupado LACE¹⁸, administrar QT adyuvante en los enfermos clasificados en el estadio II con adenopatías N1 y buen estado general. En pacientes no quirúrgicos con aceptable situación funcional se puede plantear Radioterapia (RT) en algunas de sus formas (estereotáxica, convencional) o bien radiofrecuencia.

El tratamiento quirúrgico (tabla III) es también la primera opción para el paciente anciano que, sin contraindicaciones clínicas, cumple los criterios funcionales¹⁴ de operabilidad^{8,15,19}. El pronóstico es similar al de la población más joven aunque es esperable una mayor morbilidad²⁰, especialmente en los pacientes con comorbilidad cardiaca y en los que requieren la neumonectomía^{8,19}. En este sentido, la lobectomía se considera el estándar para los estadios I y II de la enfermedad; si fuera posible, (tumores menores de 5 cm y sin adenopatías), realizada mediante videotoracoscopia, dada la menor morbilidad de la técnica sin que se vea

Estadio	Tratamiento estándar	Tratamiento complementario	Tratamiento alternativo
I, II	<p>Cirugía: en anciano con buen estado, adecuada función pulmonar, sin contraindicación clínica</p> <p>Aconsejable: lobectomía. Sopesar resecciones más limitadas</p>	<p>- Valorar QT adyuvante en ancianos con E II (N1), buen estado general y resección completa.</p> <p>- RT postoperatoria sólo si existen márgenes quirúrgicos positivos para tumor</p>	<p>- Videotoracoscopia en E I (≤ 5cm N0) o resección sublobar si existe riesgo perioperatorio y comorbilidad</p> <p>-RT estereotáxica (E I) si el paciente no tolera la cirugía (estado clínico 0-2)</p>
III	<p>-N2 (en general) y N3:</p> <p>Con buen estado clínico y escasa comorbilidad: individualizar:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QT-RT combinados, concurrente o secuencial <p>Mal estado clínico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RT Único tratamiento 		
- N2 oculto:	Cirugía	QT adyuvante. Precaución en mayores de 75 años y PS > 1	
- N2 discreto	<p>Estado clínico 0-1, escasa comorbilidad, operable, lobectomía, informado:</p> <p>2 opciones: individualizar</p> <ul style="list-style-type: none"> • QT y RT concurrente o • Inducción (QT-QT/RT) seguida de cirugía 		
IV	<ul style="list-style-type: none"> • 70- 79 años, con buen estado general: dobletes basados en platino 		<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes menos aptos: un único agente de tratamiento (gemcitabina, vinorelbina, taxanos)
	<ul style="list-style-type: none"> • PS 2 causado por el tumor: mejor 2 QT que uno 		<ul style="list-style-type: none"> • Octogenarios: individualizar
	<ul style="list-style-type: none"> • PS 3-4: valorar solo tratamiento de síntomas 		<ul style="list-style-type: none"> • Otra opción: medicación oral: erlotinib, gefitinib.
Con mutaciones genéticas	<ul style="list-style-type: none"> • Mutación EGFR: se propone gefitinib/erlotinib como primera línea de tratamiento • Fusión ALK: considerar crizotinib como segunda línea de tratamiento. 		

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

afectada la supervivencia^{15,21}. Aunque existe cierta controversia, como en población general, en el estadio I es preciso considerar la realización de muestreo ganglionar, y en el estadio II linfadenectomía¹⁵ se enfatiza la recomendación de derivar al paciente a centros quirúrgicos especializados y experimentados^{15,19}. Podríamos plantear la RT postoperatoria sólo si tras la cirugía hubiera quedado tumor residual y el paciente estuviera en buenas condiciones.

Cuando el anciano presenta riesgo perioperatorio y comorbilidad, si queremos apurar las opciones quirúrgicas podríamos plantearnos la indicación de resecciones sublobares. De estas, mejor la segmentectomía, más anatómica, que la resección en cuña. Se consideran "menos oncológicas" pero generan menos morbilidad, por lo que en personas mayores de 70 años obtienen supervivencia similar a la de resecciones más amplias¹⁵.

Si el paciente no tolera la cirugía, pero tiene un buen estado clínico (PS 0-2), la RT estereotáxica podría representar una buena alternativa para los enfermos con tumores menores de 5 cm de diámetro y sin adenopatías, los del estadio I. Así se obtienen menos acontecimientos adversos y buenos resultados en términos de control local –próximo al 90%– y la supervivencia, en torno al 60% a los 5 años¹⁵.

QT adyuvante en ancianos. Realizado en población general, el análisis LACE de los 5 ensayos principales que emplearon QT con platino, agrupó los datos individuales de 4.584 pacientes. Demostró que la QT adyuvante, tras cirugía radical, aumentaba la supervivencia un 5,4% a los 5 años¹⁸. Se han publicado sub-análisis que estudian esta terapia específicamente en los ancianos. El correspondiente al análisis agrupado global LACE²² dividió a los enfermos por grupos de edad, encontrando 414 con 70 o más años (un 9% del total), la mayoría con buen estado general (el 83% tenían PS 0-1), a los cuales se les administró, en promedio, menor dosis y número de ciclos de QT que a los más jóvenes, sin encontrarse diferencias en cuanto a efectos secundarios graves. Se concluyó que la QT adyuvante ofrece resultados similares a los de la población menor de 70 años, y, por tanto, no debe rechazarse para personas mayores. El sub-análisis de uno de los estudios incluido en LACE, el JBR.10²³, examinó 155 pacientes mayores de 65 años con estado funcional 0-1. En estos la supervivencia global fue

similar a la de los menores de 65, concluyendo también que la QT no debe ser rechazada. Sin embargo en este trabajo se comprobó que los ancianos mayores de 75 años tenían mayor riesgo que los más jóvenes de fallecer tras la QT adyuvante. Si a esto añadimos que es difícil extrapolar los resultados de los estudios que incluyen pacientes muy seleccionados a la población general de ancianos, parece razonable que la indicación de QT adyuvante debe realizarse con precaución, muy especialmente en mayores de 75 años, si bien en la práctica no resulta excepcional²⁴.

Estadio III

El CPNM Estadio III describe un grupo heterogéneo de neoplasias con índices pronósticos distintos, marginalmente resecables o irresecables. El tratamiento multimodal (QT, RT y cuando sea posible cirugía) es preferible en la mayoría de los subgrupos. La diversidad de los pacientes enrolados en los diferentes estudios, incluso la terminología empleada, limitan la capacidad de combinar resultados entre los mismos y por lo tanto condicionan la fuerza de las recomendaciones en muchas ocasiones. En la situación más frecuente, la relacionada con el factor N, el planteamiento para el conjunto de los enfermos diagnosticados de CP sería^{16,17,25}: a) N2 (en general) y N3, con buen PS, se contempla tratamiento con QT-RT combinados, a ser posible de forma concurrente, b) N2 oculto (N2 no conocido antes de cirugía): tras la intervención se indica QT adyuvante, y c) N2 discreto (diámetro <2 cm y afectación de una estación ganglionar) se consideran dos opciones: QT y RT concurrente o bien terapia de inducción (QT o QT/RT) seguida de cirugía.

En pacientes ancianos clasificados como N2 en general y N3 se puede considerar como una opción QT-RT combinados, concurrente en los enfermos con buen estado general (PS 0-1) y escasa comorbilidad (tabla III), aunque en circunstancias menos favorables y especialmente si se acompañan de pérdida de peso superior al 10%, parece más prudente indicar la QT y RT de manera secuencial^{17,19,25}. Efectivamente, los ancianos que reciben la modalidad de tratamiento QT-RT combinado suelen presentar mejor supervivencia que los tratados en modalidad única pero a cos-

ta de una mayor toxicidad, especialmente neumonitis, esofagitis y mielosupresión⁸. Atagi et al²⁶ llevaron a cabo un estudio fase III en 200 pacientes (≥ 70 años, mediana 77) diagnosticados de CPNM E III irresecable con PS 0-2. El grupo que recibió tratamiento combinado QT-RT (60 Gy más carboplatino concurrente a dosis bajas) presentó una mediana de supervivencia de 22,4 meses, significativamente mayor que la del grupo tratado con RT sola (mediana 16,9 meses), aunque con mayor toxicidad. Se están considerando nuevas terapias, en lugar de la QT convencional, combinadas con RT en enfermos ancianos específicamente. Por ejemplo, empleando cetuximab más RT en 24 pacientes con edad media de 73 años se ha obtenido una mediana de supervivencia de 14 meses²⁷. Para el enfermo anciano con CPNM E III que se presenta con estado funcional 3-4 o comorbilidad significativa, el consejo es emplear RT sola²⁵.

Podríamos ocasionalmente encontrar pacientes ancianos tratados con cirugía en los cuales hubiera pasado desapercibida la presencia de adenopatías y estas fueran detectadas en el acto quirúrgico (N2 oculto). Sería entonces razonable, basándose en los resultados del estudio LACE¹⁸, administrar QT adyuvante a quienes mantuvieran un buen estado clínico y no fueran excesivamente mayores. Otra situación muy poco probable, la del anciano que presenta adenopatías en cuantía discreta (una sola estación afectada y ganglios con diámetro menor de 2 cm), no recibe una recomendación clara de tratamiento en las guías de práctica clínica. Podría emplearse QT y RT combinados, como se ha comentado, pero quizá también podría aplicarse QT seguida de cirugía si el paciente cumpliera los siguientes requisitos: PS de 0-1, escasa comorbilidad, buena esperanza de vida, operable, buen candidato para lobectomía y, una vez informado, mostrar preferencia por esta opción de QT neoadyuvante-cirugía. Tampoco existe una recomendación específica para enfermos ancianos en otras situaciones clínicas como la existencia de un tumor en el sulcus superior (Pancoast), la presencia de nódulos adicionales (clasificación T3, T4 o M1a) o de metástasis única, situaciones que suelen precisar estadificaciones muy completas y tratamientos combinados²⁸ para los cuales se debería estudiar cada caso concreto de manera minuciosa en el comité de tumores multidisciplinar.

Estadio IV

La QT administrada con finalidad fundamentalmente paliativa es el tratamiento de elección para el conjunto de enfermos diagnosticados de CPNM estadio IV^{16,29,30}. Necesitamos conocer el tipo histológico y la presencia o ausencia de mutaciones genéticas, en la práctica las del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y la fusión del gen de la quinasa del linfoma anaplásico (ALK), porque de estos detalles depende el tratamiento concreto a administrar. El estándar para el paciente con buen estado clínico es un doblete de QT que incluya un compuesto de platino, al que se añade bevacizumab, en el caso de tumores no escamosos, en ausencia de hemoptisis. Si en el tumor se detecta mutación del gen EGFR puede emplearse gefitinib o erlotinib en el seno de una primera o segunda línea, y si se aprecia la fusión ALK se puede administrar crizotinib en segunda línea^{16,30}. También en los enfermos con buen estado general se pueden plantear otros tratamientos en segunda línea (docetaxel, erlotinib, pemetrexed en los no escamosos, etc.), o incluso en tercera línea (erlotinib)²⁹. Sin embargo los que presentan mal estado clínico (PS 3-4) pueden tratarse sólo con el mejor tratamiento sintomático posible³¹.

Desde finales de los años 90 sabemos que la monoterapia con vinorelbina aumenta significativamente la supervivencia y calidad de vida en pacientes ancianos respecto al mejor tratamiento paliativo^{8,32}. Meta-análisis llevados a cabo también sobre población anciana indican que dobletes con gemcitabina consiguen mejores resultados que la monoterapia (platino, gemcitabina, etc) en lo referente a tasas de respuesta y tendencia a mejorar la supervivencia, aunque con mayor toxicidad hematológica³³. En 2011 QuoiX y colaboradores³⁴ en un estudio prospectivo demostraron que, en 451 pacientes entre 70 y 89 años de edad, con PS 0-2 y un índice de comorbilidad de Charlson menor de 2 en el 76% de los casos, el doblete de carboplatino y paclitaxel aumentaba la supervivencia (mediana 10,3 meses, sin diferencia entre los que tenían PS 0-1 y los PS de 2) respecto al tratamiento con vinorelbina o gemcitabina en monoterapia (mediana 6,2 meses) También con más efectos secundarios en el grupo de biterapia pero sin que esto supusiera un empeoramiento de la calidad de vida de los enfermos.

Actualmente diferentes sociedades científicas recomiendan (tabla III) el empleo de carboplatino y paclitaxel en pacientes ancianos con edad entre 70 y 80 con buen estado clínico^{8,19,30}. En mayores de 80 años el beneficio es menos claro y sería necesario estudiar caso a caso^{19,30}. Para los enfermos menos aptos, (PS=2, comorbilidad, tolerancia, etc.) un único agente de tratamiento (gemcitabina, vinorelbina, taxanos) representa una opción válida^{19,35}. No hay datos que indiquen la superioridad de uno de estos agentes en la supervivencia respecto a los otros. El "American College of Chest Physicians" (ACCP), para los ancianos con PS de 2 debido al tumor, aconseja el empleo de dos QT en lugar de uno³⁰. En los pacientes con peor estado clínico, PS 3-4, no se recomienda el empleo de QT convencional sino el mejor tratamiento sintomático posible³¹, aunque en esta situación podría valorarse el empleo de gefitinib o erlotinib en monoterapia. Existe escasa información sobre tratamientos en segunda línea en personas ancianas. En una revisión retrospectiva Wu y colaboradores³⁶ estudiaron a 461 pacientes, 293 menores de 70 años y 168 con 70 o más años, tratados en segunda línea, la mayoría con QT convencional. No encontraron diferencias en las tasas de respuesta y supervivencia total, entre ancianos y jóvenes, con toxicidades aceptables, por lo que opinan que la edad en sí misma no debe excluir la indicación de un tratamiento de segunda línea.

Terapias dirigidas. En ancianos no se ha demostrado beneficio y si mayor toxicidad, al añadir bevacizumab a la combinación carboplatino-paclitaxel en tumores no escamosos³⁷ y por tanto no se aconseja su uso^{8,19,30,35}. El empleo de inhibidores de Tirocin-kinasa, gefitinib o erlotinib, en pacientes ancianos con mutación del gen EGFR está claramente recomendado como tratamiento único en primera línea por su buena relación entre la eficacia y los efectos secundarios^{19,35} (tabla III). En el estudio Eurtac realizado en población española, francesa e italiana, los resultados del tratamiento con gefitinib fueron similares entre los pacientes menores y los mayores de 65 años³⁸. Se confirma la eficacia de estas terapias como primera línea en estudios realizados específicamente en personas mayores de 75 años con buen estado general³⁹, en incluso en pacientes mayores de 80 años con mal estado clínico (PS 2-4) en los que se han documentado tasas de respuestas del 66% y supervivencia media de 17,8 meses, con mejorías del estado

clínico en el 79% de los enfermos⁴⁰. Algunos autores recomiendan emplear gefitinib o erlotinib en pacientes ancianos con mal estado general (PS 3-4) independientemente del estado de mutación del gen EGFR, junto con la mejor terapia paliativa⁴¹. No conocemos estudios específicos con crizotinib en enfermos ancianos aunque por su aceptable perfil de toxicidad podría ser útil en segunda línea si hubiera constancia de fusión ALK³⁵.

Tratamiento del CP de células pequeñas (CPCP)

Para la población general, el tratamiento de la enfermedad limitada se basa⁴²⁻⁴⁴ en regímenes de QT de 2 fármacos, uno de ellos cisplatino o carboplatino, junto a etopósido o irinotecan, a los que se añade RT torácica temprana, concurrente, acelerada e hiperfraccionada, con irradiación craneal profiláctica a quienes logran una respuesta parcial o completa al tratamiento inicial, considerándose la posibilidad de emplear topotecan o amrubicina en segunda línea⁴²⁻⁴⁴. En estadios T1, T2a N0M0 (que corresponde a menos del 5% de los casos al diagnóstico), si el paciente es operable, se aconseja cirugía seguida de QT adyuvante, probablemente RT torácica si se detecta N2 en cirugía, y radioterapia craneal profiláctica^{43,44}. En los pacientes con enfermedad extendida el tratamiento indicado es también QT con 2 fármacos, y si se obtiene respuesta, la recomendación es aplicar RT torácica e irradiación craneal profiláctica⁴²⁻⁴⁴.

Enfermedad limitada

Dadas las características de los enfermos ancianos, se ha estudiado la utilidad de emplear menos dosis o regímenes con un único QT en este colectivo, pero los resultados han sido pobres^{8,45}. Por otra parte, como ocurría en pacientes diagnosticados de CPNM, la eficacia de la QT y RT en ancianos con CPCP es similar a la encontrada en más jóvenes, aunque son de esperar mayores efectos secundarios, mielo-toxicidad y neumonitis especialmente^{46,47}.

Actualmente, en los pacientes de edad avanzada con enfermedad limitada de CPCP y buen estado funcional (PS

Extensión	Características	Tratamiento estándar	Tratamiento complementario
Enfermedad limitada	<ul style="list-style-type: none"> • Buen estado clínico • Mal estado clínico, debido al CPCP 	Dos QT + RT torácica Se sugiere tratamiento con dos QT	Irradiación Craneal Profiláctica
T1, T2a No Mo.	Estadificación exhaustiva Buena función pulmonar Buen PS Escasa comorbilidad Consentimiento tras información completa	Cirugía de resección y QT adyuvante	Considerar Irradiación Craneal Profiláctica
Enfermedad extendida	<ul style="list-style-type: none"> • Buen estado clínico • Mal PS, debido al CPCP 	QT (2 fármacos) basada en carboplatino Tratamiento con QT	Individualizar acerca de: <ul style="list-style-type: none"> - RT torácica - Irradiación Craneal Profiláctica - 2.^a línea de tratamiento

Abreviaturas. CPCP: cáncer de pulmón de células pequeñas (microcítico). QT: quimioterapia. RT: radioterapia. PS: "performance status" o estado clínico.

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

0-2) se sugiere (tabla IV) llevar a cabo el tratamiento con QT (cis- o carbo-platino y otro quimioterápico, preferentemente etopósido o irinotecan) más RT torácica, prestando especial atención a la toxicidad relacionada con dicho tratamiento^{8,42,48}. Incluso si el anciano presenta mal estado general, pero cuando consideramos que éste se debe al tumor también se sugiere realizar un tratamiento con dos quimioterápicos⁴².

Con referencia al empleo de la irradiación craneal profiláctica en ancianos la información es escasa, pero parece razonable indicarla con criterios similares (respuesta, estado clínico, etc.) a los de la población más joven, al menos en los menores de 80 años. En un estudio retrospectivo de 1926 pacientes con 70 o más años, diagnosticados de CPCP enfermedad limitada, tomados de la base de datos

norteamericana "Surveillance, Epidemiology, and End Results" (SEER), se analizó el empleo de la radioterapia craneal profiláctica que recibieron 138 pacientes del total: un 7,2%. Se encontró mejor supervivencia en los subgrupos de los mayores de 70 años y los mayores de 75 años, pero no en los mayores de 80 años⁴⁹.

Excepcionalmente podríamos encontrarnos ante un paciente anciano que en el estudio diagnóstico quirúrgico de un nódulo, o ante un tumor de estirpe CPCP, tras realizar una estadificación muy completa (TAC tóraco-abdominal, examen invasivo del mediastino, TAC/RNM cerebral y PET), la clasificación final sea T1 o T2a, N0, M0. No disponemos de una recomendación terapéutica en las guías clínicas para esta circunstancia en los ancianos pero, de acuerdo con los planteamientos realizados para población

más joven, la indicación podría ser el tratamiento quirúrgico con QT adyuvante, que según sabemos, mejora la expectativa de vida. Si nuestro paciente anciano tiene buena función pulmonar, buen estado clínico, escasa comorbilidad y, tras una información completa del balance riesgo/beneficio, es subsidiario de cirugía y QT, podríamos indicarla. De hecho, en el referido estudio de la base de datos SEER, se comprobó que de los 1926 enfermos, 45 habían sido intervenidos quirúrgicamente, un 2,3% del total. Se observó un aumento de la supervivencia total en los ancianos operados ($p=0,021$) respecto a los no intervenidos, aunque la supervivencia relacionada con el tumor, también mejor, no llegó a alcanzar significación estadística ($p=0,064$)⁴⁹.

Enfermedad extendida

En estos pacientes el tratamiento se realiza pensando fundamentalmente en la paliación de los síntomas y no tanto en la curación de la enfermedad. Tabla IV. Dado el perfil de eficacia similar y menor aparición de efectos secundarios encontrado con carboplatino frente a cisplatino^{8,48,50}, el ACCP sugiere que en los ancianos con buen estado general (PS 0-2) se emplee QT basada en carboplatino junto a otro quimioterápico. Como en la enfermedad limitada, en los ancianos con mal PS, en los que pensamos que éste es consecuencia del tumor, deberíamos indicar tratamiento con QT⁴².

Respecto al empleo de RT torácica o irradiación craneal profiláctica en quienes responden a QT, o los posibles tratamientos de segunda línea tras recidivas, no existen recomendaciones específicas para los ancianos en los consensos clínicos por lo que en estas cuestiones debemos analizar las características de cada paciente en el seno del comité de tumores multidisciplinar.

Tratamiento paliativo

El empleo del mejor tratamiento paliativo como complemento a otras terapias o como única modalidad tiene, si cabe, aún mayor importancia en este grupo de pacientes ancianos. Consideremos que en España alrededor de 1 de cada 3 ancianos prefiere recibir sólo tratamiento sintomático⁵¹ y que, precisamente en las poblaciones de edad avanzada, un buen número de enfermos (aproximadamente 1 de cada 5 en Ávila), por motivos diversos, no tienen diagnóstico cito-histológico y por tanto, son rechazados para tratamientos activos.

El interesante estudio publicado por Temel y colaboradores⁵² dejó constancia de que el empleo precoz de un programa de cuidados paliativos bien estructurado (engloba aspectos físicos, psicológicos, sociales, espirituales, culturales, de final de vida, éticos y legales), proporciona beneficios en términos de calidad de vida, reducción de síntomas depresivos y aumento de supervivencia, con respecto a un inicio más tardío de los cuidados. Aunque la población de este estudio tenía una edad media de 65 años, muy buen estado general (PS 0-1 en el 88%) y quizá sus resultados no puedan extrapolarse estrictamente a nuestra población más anciana, sin duda parece aconsejable aproximarnos a esta práctica, basada en cuidados paliativos precoces con un programa de calidad, llevado a cabo por equipos multidisciplinarios. En nuestra actividad clínica, muy cercana al paciente, hemos de poner especial atención al tratamiento de manifestaciones tan habituales y recurrentes como la tos, disnea, depresión, obstrucción de la vía aérea, anorexia, insomnio, control del dolor o la paliación de síntomas ocasionados por las metástasis óseas o las cerebrales⁵³. También debemos atender especialmente a los múltiples aspectos que rodean el final de la vida de estos enfermos⁵⁴.

En definitiva, entre los diagnosticados de CP en nuestros hospitales, los pacientes ancianos constituyen un grupo importante y han de ser evaluados de una manera más completa para poder dar más valor a su "edad funcional o biológica" que a la "edad cronológica", sabiendo que en general los tratamientos a aplicar tienen una eficacia similar a la esperable en pacientes más jóvenes, pero probablemente vayan a ocasionar mayores efectos secundarios. La labor del comité multidisciplinar de tumores, al que se podría incorporar un geriatra para ayudar a evaluar a enfermos concretos, es especialmente importante para poder tomar decisiones que, apoyadas en la opinión de los pacientes, permitan indicar el mejor tratamiento activo cuando sea el caso, y siempre el mejor tratamiento paliativo. Sin olvidar la resolución de los problemas psicosociales derivados de la aparición del CP en estos pacientes de edad avanzada.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374-403.
2. Parente Lamelas I, Abal Arca J, Blanco Cid N, et al. Características clínicas y supervivencia de los pacientes nunca fumadores con cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* 2014; 50:62-66
3. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Servicios Científico-Técnicos. Epidemiología. Mortalidad de Cáncer y otras causas. Servidor interactivo Ariadna. Disponible en: <http://www.isciii.es>
4. Hernandez-Hernandez J, Moreno de Vega-Herrero M, Iglesias-Heras M, et al. Lung cancer in the province of Ávila (Spain): incidence, basic epidemiology of 2012, and trends in the past two decades. *Chest* 2014; 145 (3 Suppl); 338
5. Pallis AG, Fortpiet C, Wedding U et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010; 46:1502-13.
6. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Prognostic impact of comorbidity in elderly lung cancer patients: use and comparison of two scores. *Lung Cancer* 2011; 72:108-13
7. Pallis AG, Karampeazis A, Vamvakas L, et al. Efficacy and treatment tolerance in older patients with NSCLC: a meta-analysis of five phase III randomized trials conducted by the Hellenic Oncology Research Group. *Ann Oncol* 2011; 22:2448-55
8. Hurria A, Wildes T, Blair S L et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 2.2014 Senior Adult Oncology. Disponible en URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf
9. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011; 29:3457-65
10. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer* 2012; 118:3377-86
11. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, IARC Press, 2004.
12. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, et al. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* 2011; 6:244-85
13. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2:706-14
14. Brunelli A, Kim AW, Berger KI, Addrizzo-Harris DJ. Physiologic Evaluation of the Patient With Lung Cancer Being Considered for Resectional Surgery Diagnosis and Management of Lung Cancer. 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2013;143 (5 Suppl):166-90
15. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):278-313
16. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non Small Cell Lung Cancer. Version 3.2014. Disponible en URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf
17. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WE, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): 89-98.
18. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol* 2008; 26:3552-9
19. Pallis AG, Gridelli C, Wedding U, et al. Management of elderly patients with NSCLC; updated expert's opinion paper: EORTC Elderly Task Force, Lung Cancer Group and International Society for Geriatric Oncology. *Ann Oncol* 2014 Mar 16. [Epub ahead of print]
20. Cerfolio RJ, Bryant AS. Survival and outcomes of pulmonary resection for non-small cell lung cancer in the elderly: a nested case-control study. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:424-9
21. Dettnerbeck F. Thoracoscopic versus open lobectomy debate: the pro argument. *Thorac Surg Sci.* 2009; 6: doc 04.
22. Früh M, Rolland E, Pignon JP, et al. Pooled analysis of the effect of age on adjuvant cisplatin-based chemotherapy for completely resected non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:3573-81
23. Pepe C, Hasan B, Winton TL, et al. Adjuvant vinorelbine and cisplatin in elderly patients: National Cancer Institute of Canada and Intergroup Study JBR.10. *J Clin Oncol* 2007; 25:1553-6
24. Cuffe S, Booth CM, Peng Y, et al. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer in the elderly: a population-based study in Ontario, Canada. *J Clin Oncol* 2012; 30:1813-21
25. Ramnath N, Dilling TJ, Harris LJ, et al. Treatment of stage III non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer,

3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl):314-40

26. Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: a randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol* 2012; 13:671-8.

27. Chen Y, Moon J, Pandya KJ, et al. A Pilot Study (SWOG S0429) of Weekly Cetuximab and Chest Radiotherapy for Poor-Risk Stage III Non-Small Cell Lung Cancer. *Front Oncol* 2013; 3:219.

28. Kozower BD, Larner JM, Detterbeck FC, Jones DR. Special treatment issues in non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143 (5 Suppl):369-99

29. Besse B, Adjei A, Baas P, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: non-small-cell lung cancer first-line/second and further lines of treatment in advanced disease. *Ann Oncol*. 2014 May 12. [Epub ahead of print]

30. Socinski MA, Evans T, Gettinger S, et al. Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):341-68

31. Camps C, Felip E, García-Campelo R, Trigo JM, Garrido P. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) 2013. *Clin Transl Oncol* 2013; 15:977-84

32. The ELVIS group Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. The Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:66-72

33. Russo A, Rizzo S, Fulfaro F, et al. Gemcitabine-based doublets versus single-agent therapy for elderly patients with advanced non-small cell lung cancer: a Literature-based Meta-analysis. *Cancer* 2009; 115:1924-31.

34. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1079-88.

35. Meoni G, Cecere FL, Lucherini E, Di Costanzo F. Medical treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: a review of the role of chemotherapy and targeted agents. *J Geriatr Oncol* 2013; 4:282-90.

36. Wu CH, Fan WC, Chen YM, et al. Second-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5:376-9.

37. Zhu J, Sharma DB, Gray SW, Chen AB, Weeks JC, Schrag D. Carboplatin and paclitaxel with vs without bevacizumab in older patients with advanced non-small cell lung cancer. *JAMA* 2012; 307:1593-601

38. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46.

39. 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; 7:1417-22.

40. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27:1394-400

41. Chen KY, Chen JH, Shih JY, Yang CH, Yu CJ, Yang PC. Octogenarians with advanced non-small cell lung cancer: treatment modalities, survival, and prognostic factors. *J Thorac Oncol* 2010; 5:82-9

42. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):400-19

43. Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer. Version 2.2014. Disponible en URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf

44. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6:99-105

45. Ardizzone A, Favaretto A, Boni L, et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis—a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol* 2005; 23:569-75

46. Schild SE, Stella PJ, Brooks BJ, et al. Results of combined-modality therapy for limited-stage small cell lung carcinoma in the elderly. *Cancer* 2005; 103:2349-54

47. Janssen-Heijnen ML, Maas HA, Koning CC, van der Bruggen-Bogaarts BA, Groen HJ, Wymenga AN. Tolerance and benefits of treatment for elderly patients with limited small-cell lung cancer. *J Geriatr Oncol* 2014; 5:71-7

48. Pallis AG, Shepherd FA, Lacombe D, Gridelli C. Treatment of small-cell lung cancer in elderly patients. *Cancer* 2010; 116:1192-200
49. Eaton BR, Kim S, Marcus DM, et al. Effect of prophylactic cranial irradiation on survival in elderly patients with limited-stage small cell lung cancer. *Cancer* 2013; 119:3753-60
50. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* 2012; 30:1692-8
51. Gironés R, Torregrosa D, Gómez-Codina J, Maestu I, Tenias JM, Rosell R. Lung cancer chemotherapy decisions in older patients: the role of patient preference and interactions with physicians. *Clin Transl Oncol* 2012; 14:183-9
52. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:733-42
53. Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):455-97
54. Ford DW, Koch KA, Ray DE, Selecky PA. Palliative and end-of-life care in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2013; 143(5 Suppl):498-512.