



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

MEXICAN JOURNAL OF ONCOLOGY

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexed in: DOAJ, SCOPUS, ARTEMISA, LILACS, IMBIOMED, PERIODICA-UNAM, EMBASE/Excerpta Medica and Latindex 2.0

Volume 22. Issue. 1, January-March 2023

L-ISSN: 1665-9201

**Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer
de pulmón de células pequeñas: enfermedad limitada**

**Biomarkers and treatment characteristics
in metastatic colorectal cancer RASwt patients
in Latin America**

**Geriatric emergencies in older adults with cancer:
why older patients need a special approach**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx



Providing high quality care for older adults with cancer: a pressing need for developing countries

Brindar atención de alta calidad a los adultos mayores con cáncer: una necesidad apremiante para los países en desarrollo

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

In this issue of the Mexican Journal of Oncology, we have included a unique manuscript by Dr. Torres and colleagues dealing with the specific issues around the management of oncological emergencies in older adults with cancer. Although a large proportion of our patients are older adults, most oncologists receive very little or no training in the use of geriatric principles as a part of cancer care, despite it being recommended by both the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the European Society of Medical Oncology (ESMO) as part of their joint curriculum¹. Therefore, publishing studies like this, which bring to the forefront areas of oncology which are often overlooked, represents a valuable resource for our readers.

Virtually every region and country in the world is experiencing the challenges of providing medical care for an aging population. Although the most developed countries still have the highest proportion of older people, the absolute number of older adults is higher in developing regions. Globally, more than 60% of all 65-year-olds now live in low- and middle-income countries like Mexico, and the number of older people is expected to grow the fastest in developing regions like Latin America (71% increase) over the next 15 years^{2,3}. This increase in the number of older persons will have a profound impact on all sectors of society, including cancer care, and preparing for these changes is critical in order to achieve the well-being of our entire

population. Since noncommunicable diseases such as cancer are strongly associated with aging, the number of new cancer cases in our country, and their complexity, is expected to increase in parallel with the aging of the population.

Although population aging and the associated increase in non-communicable diseases represent a global challenge, the preparation of health care systems and service providers to face these changes is highly variable. In many regions of the world, older adults already account for the majority of cancer cases and deaths, and this will undoubtedly increase in the coming years.² Unfortunately, health care systems in countries like Mexico are designed primarily to address acute illnesses, and many are insufficiently prepared to provide medical care to older adults with complex chronic conditions that need multidisciplinary care with a geriatric focus. Therefore, there is an urgent need to expand, improve and strengthen the resources and initiatives aimed at providing care to older adult patients with cancer, including generating research and educational initiatives in Mexico and the rest of Latin America, and providing knowledge about geriatric principles to every oncologist.

Health care systems in developing countries must therefore shift their focus to providing high-quality care for older cancer patients across the spectrum of disease. Regional and global efforts are needed to

Correspondence:

Enrique Soto-Pérez-de-Celis

E-mail: enrique.sotop@incmnsz.mx

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 20-01-2023

Date of acceptance: 23-01-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.M23000237

Available online: 13-02-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(1):1-2

www.gamo-smeo.com

increase the geriatric competency of the workforce, to design effective health promotion and disease prevention programs for older adults, and to implement interdisciplinary clinical initiatives aimed at reducing inequities in cancer care. Organizations like SMeO, through the publication of papers such as the one by Torres et al in this issue of the journal, through the development of research studies, and through the inclusion of geriatric oncology in the annual meeting and in other educational programs, are leading the way in Latin America. These local initiatives will certainly play a role in the much-needed implementation of geriatric

oncology in our region and in other regions of the developing world, and lead to an improvement in the way we provide care for all older persons with cancer.

References

1. Dittrich C, Kosty M, Jezdic S, et al. ESMO/ASCO Recommendations for a Global Curriculum in Medical Oncology Edition 2016. *ESMO Open*. 2016 Sep 29;1(5):e000097.
2. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division: World Population Ageing 2015. Available at http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf. Accessed January 18, 2023.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al: GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence and Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2013.



Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células pequeñas: enfermedad limitada

Luis A. Cabrera-Miranda¹, Francisco J. Lozano-Ruiz², Mónica Blake-Cerda³, José F. Corona-Cruz¹, Roberto Sánchez-Reyes⁴, Sandra I. Pérez-Álvarez⁵, Diego A. Díaz-García⁶, Mario E. Álvarez-Bojórquez⁷, Raúl Rivera-Márquez^{8,9}, Raúl A. López-Saucedo¹⁰, Laura M. Bolaño-Guerra¹, Federico Maldonado-Magos¹, Fernando Aldaco-Sarvide¹¹, Adriana Alvarado-Zermeño¹², Luis J. Barajas-Figueroa⁷, Yolanda Bautista-Aragón¹⁴, Francina V. Bolaños-Morales¹⁵, Graciano Castillo-Ortega¹⁶, Jesús A. Félix-Leyva¹⁷, Raquel Gerson-Cwilich³, Enrique Guzmán-de Alba³, Ángel A. López-Galindo¹⁸, Carlos Mariscal-Ramírez¹⁹, Rafael Piñeiro-Retif²⁰, Rubí Ramos-Prudencio⁵, Jerónimo Rodríguez-Cid¹⁵, Fernando Silva-Bravo²¹ y Óscar Arrieta^{1*}

¹Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; ²Servicio de Radio-Oncología, Médica Sur, Ciudad de México; ³Servicio de Radio-Oncología, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ⁴Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; ⁵Departamento de Radio-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁶Departamento de Oncología, Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jal.; ⁷Departamento de Cirugía, Centro de Alta Especialidad en Oncología San José, Hermosillo, Son.; ⁸Departamento de Oncología, Hospital General Regional 1, IMSS, Ciudad Obregón, Son.; ⁹Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad Obregón, Son.; ¹⁰Departamento de Cirugía Oncológica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.; ¹¹Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; ¹²Servicio de Radio-Oncología, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jal.; ¹³Departamento de Oncología, Hospital Star Médica, Ciudad Juárez, Chih.; ¹⁴Departamento de Oncología Médica, Hospital Ángeles México, Ciudad de México; ¹⁵Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México; ¹⁶Departamento de Cirugía, Hospital General del Estado, Hermosillo, Son.; ¹⁷Servicio de Radio-Oncología, Coordinación de Atención Oncológica, IMSS, Ciudad de México; ¹⁸Departamento de Oncología Médica, Grupo Opciononcología, Monterrey, N.L.; ¹⁹Servicio de Radio-Oncología, Hospital San Javier, Guadalajara, Jal.; ²⁰Departamento de Radio-Oncología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; ²¹Departamento de Oncología Médica, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Puebla, Pue. México

Resumen

Antecedentes: El cáncer de células pequeñas (CPCP) representa el 13-15% del total de neoplasias primarias de pulmón. Se caracteriza por su rapidez en la tasa de crecimiento y en el desarrollo de metástasis a distancia. **Objetivos:** Orientar y estandarizar el tratamiento del CPCP, enfermedad limitada, en México, basado en evidencia clínica nacional e internacional. **Material y métodos:** Este documento se desarrolló como una colaboración entre el Instituto Nacional de Cancerología y la Sociedad Mexicana de Oncología en cumplimiento con estándares internacionales. Se integró un grupo conformado por oncólogos médicos, cirujanos oncólogos, cirujanos de tórax, radio-oncólogos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica. **Resultados:** Se consensuaron, por el método Delphi y en reuniones a distancia, las recomendaciones en CPCP enfermedad limitada, producto de las preguntas de trabajo. Se identificó y evaluó críticamente la evidencia científica que responde a cada una de dichas preguntas clínicas, antes de incorporarla a la guía. **Conclusión:** Esta guía proporciona recomendaciones clínicas para el manejo de la enfermedad limitada del CPCP y durante el proceso de toma de decisiones de los clínicos involucrados con su manejo en nuestro país para mejorar la calidad de la atención clínica en estos pacientes.

***Correspondencia:**

Óscar Arrieta

E-mail: ogar@unam.mx

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-09-2022

Fecha de aceptación: 12-10-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000121

Disponible en internet: 05-01-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(1):3-23

www.gamo-smeo.com

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Cáncer de pulmón de células pequeñas. Cáncer de pulmón estadios tempranos. Cáncer de pulmón enfermedad limitada. Guías de práctica clínica. Medicina basada en evidencia.

Clinical practice guideline for the management of small cell lung cancer: limited disease

Abstract

Background: Small cell lung cancer (SCLC) represents 13-15% of all primary lung neoplasms and is characterized by rapid growth rate and development of distant metastases. **Objectives:** To guide and standardize the treatment of limited disease small cell lung cancer in Mexico based on national and international clinical evidence. **Material and methods:** This document was developed as a collaboration between the National Cancer Institute and the Mexican Society of Oncology in compliance with international standards. An interdisciplinary group was formed, including medical oncologists, oncological surgeons, thoracic surgeons, radiation oncologists, and methodologists with experience in systematic reviews of the literature and clinical practice guidelines. **Results:** Consensus recommendations were reached, both by the Delphi method and in remote meetings, for limited SCLC disease resulting from the same number of work questions. The scientific evidence that answers each of these clinical questions was identified and critically evaluated, before being incorporated into the body of evidence of the guide. **Conclusion:** This guide provides clinical recommendations for the management of limited disease SCLC to contribute to the decision-making process of the clinicians involved with its management in our country, hoping that this will contribute to improving the quality of clinical care in these patients.

Keywords: Lung cancer. Small cell lung cancer. Early-stage lung cancer. Limited disease. Practice guidelines. Evidence-based medicine.

Medicina basada en evidencia y los objetivos de la guía

En México, como en muchos otros países, el cáncer pulmonar (CP) representa un problema de salud pública, por lo que su atención debe ser considerada una prioridad en la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico, manejo y control y debe estar basada en las recomendaciones internacionalmente reconocidas, mismas que se integrarán en esta guía de práctica clínica (GPC).

El Instituto Nacional de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica (IOM) define las GPC como «recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas». Su objetivo es mantener disponible el conocimiento científico, sustentar los procesos de educación médica, apoyar a los tomadores de decisión en políticas públicas y a los administradores para hacer más eficiente el uso de recursos y, con ello, decidir cuáles son las tecnologías más costo-eficientes en salud¹⁻⁴.

Las GPC requieren de una metodología sólida para su desarrollo, que debe integrar la mejor evidencia disponible incorporada a la mejor experiencia clínica y a los puntos de vista de los usuarios finales, entre los que se deben contemplar a pacientes y sus cuidadores, administrativos, médicos familiares, realizadores de políticas

en salud, así como cualquier organización que se desarrolle en el campo de la atención médica⁴⁻⁶.

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la que fue desarrollada por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las revisiones sistemáticas (RS) de estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECA) con muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles hasta llegar a los estudios no analíticos como las series de casos y los reportes de casos. En el nivel inferior de la evidencia se encuentra la opinión de los expertos⁷.

El objetivo de esta GPC es orientar y estandarizar el tratamiento del CP de células pequeñas en México, basado en evidencia clínica nacional e internacional.

Material y métodos

Grupo de desarrollo de la guía

Se integró el grupo de desarrollo de la guía (GDG) de forma interdisciplinaria compuesto por expertos clínicos en oncología médica, cirugía oncológica y radio-oncología; y representativo tanto geográficamente como institucionalmente. También se incluyeron expertos metodológicos

con experiencia en el desarrollo de RS de la literatura y GPC. El grupo de trabajo, constituido por nueve especialistas, divididos en tres equipos (cirugía, radio-oncología y oncología médica) constituyó un grupo de coordinadores académicos (GC) que se reunió en múltiples ocasiones para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC, la lista de preguntas clínicas estructuradas y los reactivos necesarios para construir un sondeo Delphi (que se aplicó al GDC). Posteriormente, dicho grupo analizó las respuestas para estructurar las recomendaciones finales.

Definición de alcances

El GC llevó a cabo la definición de los alcances generales de la GPC, en donde se acordaron las características de la población incluida que tratar, así como las características de la población que no se incluirá en el documento.

Los aspectos más importantes del documento de alcances se enlistan a continuación:

- Características de la población que será incluida.
- Definición de la población que no será cubierta por la GPC.
- Escenario o escenarios clínicos en los que se planea que las recomendaciones de la GPC serán implementadas.
- Diferentes tipos de aspectos clínicos que serán evaluados durante el desarrollo de la GPC, y en los cuales se contemplan pruebas diagnósticas, intervenciones médicas e intervenciones quirúrgicas, entre otros.
- Información específica para los usuarios.
- Desenlaces clínicos que serán considerados para evaluar las distintas intervenciones terapéuticas y diagnósticas.

Preguntas clínicas estructuradas

El objetivo de esta fase se enfocó en elaborar el listado completo de preguntas clínicas que desarrollen el tema de la guía. La respuesta a estas preguntas originó recomendaciones para los usuarios de la GPC. Se aseguró que las preguntas clínicas abordaran brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo con los miembros del GDG. Se buscó que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda de la evidencia científica. Asimismo, se solicitó a los coordinadores que proporcionaran académicos términos de búsqueda y descriptores para cada subtema; tratamiento de oncología médica, quirúrgico, profilaxis y radioterapia.

Para el planteamiento de las preguntas clínicas se consideró el esquema PICO, el cual tiene en cuenta los siguientes componentes:

- Paciente: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidad, etc.
- Intervención: intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Comparación: alternativa a la intervención en estudio, como: tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Desenlaces (*outcomes*): variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez.

Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron términos MeSH (*Medical Subject Headings*) ensamblando una estrategia de búsqueda sensible y específica, que además de explícita, sea reproducible. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica que responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla.

La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existan sobre el mismo tema, así como RS, metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados, estudios observacionales y consensos en un periodo de publicación en los últimos 10 años.

Las bases de datos consultadas para localizar la evidencia científica relevante para nuestra GPC fueron: Medline, PubMed, Ovid, Cochrane Database of Systematic Reviews, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), CENETEC (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica), Biblioteca Virtual de Salud, Lilacs, Scielo, Google Scholar Medigraphic y Nieto Editores.

Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia

Se emplearon herramientas validadas para evaluar la calidad de la evidencia científica considerando el

tipo de documento evaluado. En el caso de las GPC se empleó la herramienta Agree II (*The appraisal of guidelines for research & evaluation*). En el caso de las RS de la literatura se empleó la herramienta Amstar II (*Assessing the methodological quality of systematic reviews*). Para el caso en el que se condujo una RS de estudios clínicos se utilizaron las siguientes herramientas: Consort (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) lineamientos para ECA, MOOSE (*Metaanalysis Of Observational Studies in Epidemiology*), Quadas (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales.

Extracción de la evidencia y análisis

Las GPC requieren de la incorporación de RS para sostener las recomendaciones clínicas. Previa evaluación de estas en el GDG, se consideraron las medidas de asociación resultado de los metaanálisis reportados en estas para determinar el tamaño del efecto global, ya fuere la razón de momios (*odds ratio*), el riesgo relativo o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (*weighted mean estimate of the effect*), de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG.

En los casos de las preguntas clínicas donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar estudios clínicos. Una vez evaluada la calidad y la posibilidad de sesgo, se llevó a cabo el metaanálisis. Despues de extraer las medidas de asociación, se determinó el grado de heterogeneidad entre los resultados de los estudios, para ello se utilizó la prueba Q de Der Simonian y Laird.

Consenso formal de expertos

Para la realización de las GPC de tratamiento de CPCP México 2021 se seleccionó el método Delphi modificado para ser empleado como metodología de consenso y se realizó una ronda de sondeo y una reunión presencial.

El método Delphi de consenso formal es el recomendado en el escenario de desarrollo de una GPC. Es un método sistemático, interactivo, iterativo y que se basa en la reunión de un grupo de expertos. Cada uno de los expertos contesta preguntas, las cuales pueden ser ajustadas de acuerdo con las respuestas en distintas rondas posteriores. El método tiene cuatro características:

- Anonimato de los participantes y respuesta individual para permitir una libre expresión sin sesgos.
- Retroalimentación controlada a los participantes por parte de los investigadores entre rondas de sondeos para explorar puntos específicos no resueltos.
- Rondas repetidas para permitir a los participantes aclarar, modificar o extender sus respuestas.
- Modificación o adición de reactivos según las respuestas⁸.

Los reactivos del primer sondeo tienden a ser más generales y se vuelven más específicos en las siguientes. El número de rondas depende del tema que resolver; a más controvertido, mayor el número de rondas necesarias.

El método Delphi modificado agrega a las rondas de sondeo el realizar entrevistas a profundidad o reuniones presenciales de discusión. Estas modificaciones permiten alcanzar consensos en la toma de decisiones en el área de la salud con relativa prontitud⁹.

Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GC se reunieron en diversas ocasiones para revisar la evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo con el nivel de evidencia poder determinar el grado de recomendación y la redacción de estas.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la clasificación desarrollada por la SIGN ([Tabla 1](#)). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las RS de ECA con un muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por los ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles hasta llegar a los estudios no analíticos como series y reportes de casos. En el nivel más inferior de evidencia se encuentra la recomendación de expertos.

Introducción

Epidemiología

El CP representa la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, con más de 2 millones de casos (11.4%) en 2020, y la primera causa de muerte por cáncer, con 1,796,144 casos (18%)¹⁰. En México es la quinta causa más frecuente de cáncer, con 7,588 casos en 2020 y la quinta en mortalidad con 7,500 casos en ambos

sexos. En hombres representó la segunda causa en mortalidad, mientras que en mujeres fue la décima en incidencia y séptima en mortalidad¹¹.

Del total de neoplasias primarias de pulmón, el cáncer de células pequeñas (CPCP) representa el 13-15%, mientras que el de células no pequeñas (CPCNP) alrededor del 85%^{12,13}. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015 de tumores pulmonares agrupa al CPCP dentro de los tumores neuroendocrinos⁵, siendo la forma más agresiva de CP¹⁴.

Definición

El CPCP se define por tamaño pequeño, núcleo escaso, nucléolo discreto o ausente, cromatina nuclear finamente granular, tasa mitótica alta y necrosis frecuente. El CPCP típico incluye solo células pequeñas (90% de casos), mientras que el resto se denomina combinado, el cual se caracteriza por componentes de células grandes¹⁵⁻¹⁷.

Este tipo de cáncer se diferencia del CPCNP por su rapidez tanto en la tasa de crecimiento como en el desarrollo de metástasis a distancia. A pesar de que este tipo de neoplasia tiene muy buena respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia, la mayoría de los pacientes presenta recaídas a los pocos meses de haber iniciado el tratamiento.

El CPCP se considera un tipo de CP de origen neuroendocrino de pulmón. El sistema de clasificación de la OMS¹⁸ clasifica a los tumores neuroendocrinos de origen pulmonar en:

- CPCP.
- Histologías mixtas, consistentes en tumores con componente de células pequeñas con algunas áreas de tumores de células no pequeñas.
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CPCG).
- Tumores carcinoides, típico y atípico.

Se considera que el CPCP y el CPCG son tumores de grado alto, mientras que el tumor carcinoides típico y atípico son de grado bajo o intermedio.

En el CPCP y CPCG existen diversos marcadores tumorales sugestivos de su origen pulmonar y/o neuroendocrino, auxiliares para su diagnóstico¹⁹. Entre ellos se pueden encontrar los siguientes:

- Expresión de citoqueratinas y antígenos de membrana epitelial consistentes con su origen epitelial.

Tabla 1. Niveles de evidencia y grados recomendación según el método SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group*)

Niveles de evidencia	
1*	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1**	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
1***	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo
2*	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes o Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2**	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
2***	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgo o casualidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (p. ej., informes de casos, series de casos)
4	Opinión de expertos

* Se aplica si se cumplen todos o la mayoría de los criterios de la lista de verificación: cuando no se cumplen los criterios, se cree que es muy poco probable que se modifiquen las conclusiones del estudio o revisión.

** Se aplica si se cumplen algunos de los criterios de la lista de verificación: cuando los criterios no se cumplen o no se describen adecuadamente, se cree que es poco probable que se modifiquen las conclusiones del estudio o revisión.

*** Se aplica si se cumplen pocos o ningún criterio de la lista de verificación: cuando los criterios no se cumplen o no se describen adecuadamente, se cree que las conclusiones del estudio o revisión probablemente se alterarán o es muy probable que se modifiquen.

Grados de recomendaciones	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1++ directamente aplicable a la población objetivo o una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas que consta principalmente de estudios clasificados como 1+directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la coherencia general de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios calificados como 2++directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios calificados como 2+directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++ nivel de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+.

ECA: estudio controlado y aleatorizado.

Adaptada de Harbour et al., 2001⁷.

- En la mayoría de los casos existe una expresión positiva del factor-1 de transcripción tiroideo (TTF1), que puede ayudar a determinar su origen pulmonar.
- Aproximadamente en el 75% de los tumores hay una expresión de algún marcador neuroendocrino; sin embargo su ausencia no descarta el diagnóstico. Entre los marcadores se encuentran la sinaptofisina, cromogranina, CD56, factor de crecimiento tipo 1 parecido a la insulina (IGF-1), enolasa neuronal específica (NSE) y la molécula de adhesión de células neuronales (NCAM).

Alteraciones moleculares

El desarrollo tumoral es producto de la alteración de múltiples vías encargadas de la proliferación celular y de genes supresores, relacionados principalmente con la exposición persistente al tabaco u otros carcinógenos.

En el CPCP se han detectado múltiples defectos genéticos involucrados en la oncogénesis. Entre los más comunes se encuentran²⁰:

- La mutación de p53 y la pérdida de la función del gen de retinoblastoma (RB1), presente en la mayoría de los pacientes con CPCP (75 al 98%)^{21,22}.
- En prácticamente todos los tumores de CPCP se observa la delección 3p(14-23) en la región que contiene al gen supresor de tumor FHIT.
- Otro hallazgo frecuente es la ganancia en número de copias en 7p22.3, que comprende MAD1L1, la cual codifica la proteína MAD1 del punto de control del conjunto del huso mitótico.
- Amplificación de MYC en aproximadamente 20%²³.

En contraste con el CPCNP, donde existen múltiples alteraciones predictivas de tratamiento blanco (como las alteraciones en EGFR, ALK, ROS1 y KRAS, entre otras), en el CPCP en raras ocasiones se encuentran dichas alteraciones, con excepción de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma con transformación neuroendocrina.

Dichas mutaciones confieren un comportamiento agresivo y aumentan la supervivencia de las células carcinogénicas¹⁶.

Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el tabaquismo¹⁵, que se encuentra hasta en el 97% de los casos, aunque se han informado casos raros en personas que nunca han fumado^{7,8}. La prevención del tabaquismo o su suspensión es la estrategia más efectiva para reducir el impacto

de la enfermedad⁶. Es igual de prevalente en hombres que en mujeres; sin embargo en la población de mayores de 70 años incrementó hasta el 44% en 2010⁶.

Pronóstico

El pronóstico en el CPCP es pobre. La mediana de supervivencia sin tratamiento es de dos a cuatro meses⁷. Los factores de mal pronóstico en el CPCP incluyen deterioro del estado funcional, pérdida de peso, aumento de la edad, género masculino, lactato deshidrogenasa elevada y sodio bajo (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)^{6,7}.

Presentación

Frecuentemente son tumores de crecimiento central con involucro de adenopatías mediastinales.

Se presenta típicamente en hombres, mayores de 70 años, fumadores o exfumadores, con varias comorbilidades. El inicio de síntomas es rápido, con aparición 8-12 semanas antes de la presentación. Los síntomas más frecuentes son tos, sibilancias, disnea, hemoptisis, síntomas por diseminación intratorácica a pared torácica, síndrome de vena superior, dolor, además de fatiga, anorexia, disminución de actividad física, pérdida de peso y síntomas neurológicos, entre otros⁷.

Aproximadamente en el 70% de los casos se presenta como una enfermedad metastásica desde el diagnóstico; los sitios de mayor afectación son hígado, glándulas suprarrenales, hueso, medula ósea y sistema nervioso central (SNC).

Diagnóstico

La detección temprana de CP con tomografía computarizada (TC) de baja dosis ha mostrado reducir la mortalidad en CPCNP en pacientes de alto riesgo (55-74 años de edad, fumador > 30 paquetes/año, menos de 15 años de abandono de tabaco), pero no se ha encontrado este beneficio en pacientes con CPCP^{6,9}. Posiblemente ello esté relacionado con la agresividad del CPCP, reflejado tanto por la aparición de CPCP como un cáncer de intervalo, es decir, diagnosticado entre dos exámenes de TC y el examen de detección principalmente en etapa tardía⁶.

Para el diagnóstico patológico se prefiere la histología sobre citología. Actualmente, no hay ningún biomarcador predictivo disponible; no se recomiendan ni el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) ni las pruebas de carga

mutacional tumoral en la práctica clínica habitual⁶. Los estudios de inmunohistoquímica pueden utilizarse en casos difíciles.

Estadificación de la enfermedad

El uso del sistema de estadificación VALG (*Veterans Administration Lung Cancer Chemotherapy Study Group*) continúa en uso por su simplicidad y utilidad clínica. Este sistema divide a la enfermedad en limitada y extensa:

- Enfermedad limitada. Se define como un tumor confinado a un hemitórax y ganglios regionales que pueden ser incluidos en un campo de radioterapia (correspondiente a los estadios I a IIIB del sistema de estadificación tumor-nodo-metástasis [TNM]).
- Enfermedad extensa. Se define como un tumor que no puede ser incluido en un campo de radioterapia, entre los que se encuentra la enfermedad metastásica a distancia, la presencia de derrame pericárdico o pleural, ganglios supraclaviculares contralaterales o afectación ganglionar contralateral.

Este sistema sirve como pronóstico y como guía de opciones terapéuticas, ya que en la enfermedad limitada el tratamiento tiene un intento curativo, mientras que en la enfermedad extensa, únicamente paliativo.

Aun así, se recomienda también clasificar el CPCP por medio de TNM, ya que es un método más preciso para clasificar la enfermedad (Tablas 2 y 3).

Enfermedad limitada. Recomendaciones clínicas

Estadificación

¿Cuál es la definición de enfermedad limitada y enfermedad extensa según la clasificación de los veteranos? ¿Cuál es el sistema de estadificación recomendado en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas?

Recomendaciones

- La definición actual de enfermedad limitada incluye estadio I-III (cualquier T o N, M0) que puede tratarse de forma segura con dosis de radioterapia definitiva. Se excluyen pacientes con T3-T4 por múltiples metástasis pulmonares o con tumor primario o enfermedad ganglionar muy extensa para tratarse con un plan de radioterapia seguro. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.
- La definición actual de enfermedad extensa incluye estadio IV (cualquier T o N, M1) o cualquier T3-T4

con múltiples nódulos muy extensos o de gran volumen que no puede tratarse con un plan tolerable de radioterapia. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

- Se recomienda utilizar el sistema de estadificación TNM del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), en lugar del sistema de los veteranos para la estadificación del CPCP. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis

Actualmente sigue vigente una modificación del sistema de dos categorías introducido en 1950 para los estudios clínicos por el Grupo de Estudio Pulmonar de los Veteranos (VALG). El grupo inicialmente catalogó como enfermedad limitada a aquel tumor confinado al hemitórax ipsilateral con ganglios regionales capaces de incluirse en un campo de radioterapia único tolerable, y que correspondían con un TNM estadio I a IIIB. La enfermedad extensa incluye todo tumor que se extiende más allá de los límites de la enfermedad limitada, incluidas metástasis a distancia, derrame pleural o pericárdico maligno e involucro hilar contralateral o supraclavicular contralateral²⁴.

El CPCP se divide en dos estadios según el AJCC (TNM octava edición). El estadio limitado incluye los estadios I-III (cualquier T o N, M0) que pueden tratarse de forma segura con dosis de radioterapia definitiva, excluyendo T3-T4 por múltiples nódulos pulmonares que son muy extensos o tienen un volumen tumoral o ganglionar que es muy grande para incluirse en un plan de radioterapia tolerable. El estadio extendido incluye al estadio IV del TNM (cualquier T o N, M1 a/b/c) o cualquier T3-T4 con múltiples nódulos pulmonares muy extensos o con un volumen tumoral o ganglionar que es muy grande para incluirse en un plan de radioterapia tolerable²⁵. En el contexto clínico de enfermedad limitada, la precisión de la estadificación TNM puede ser crítica, la supervivencia global (SG) para etapas clínicas I y II es significativamente diferente de etapas clínicas N2 o N3. El subcomité de CPCP de la Asociación Americana para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) recomienda que la clasificación TNM y que la estratificación por estadios se incorpore en todos los ensayos de CPCP con enfermedad limitada, en particular en aquellos en los que se aborden cuestiones de radiación profiláctica craneal y torácica y los que incluyen un brazo de tratamiento quirúrgico²⁶.

Tabla 2. Clasificación TNM

T: Tumor primario	
T0	No se puede documentar el tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤ 3 cm en su diámetro mayor rodeado por parénquima pulmonar o pleura visceral sin evidencia de invasión más próxima al bronquio lobar (sin invasión del bronquio principal)
T1a (mi)	Adenocarcinoma con invasión mínima
T1a	Tumor ≤ 1 cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor > 1 pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor > 2 pero ≤ 3 cm en su diámetro mayor
T2	Tumor > 3 pero ≤ 5 cm o que incluya lo siguiente: – Invasión del bronquio principal sin importar la distancia a la carina pero sin involucro de esta – Invasión de la pleura visceral – Asociado a una atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, que involucra parte o todo el pulmón
T2a	Tumor > 3 pero ≤ 4 cm en su diámetro mayor
T2b	Tumor > 4 pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor
T3	Tumor > 5 pero ≤ 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos pulmonares en el mismo lóbulo o con invasión directa a las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal o tumores del <i>sulcus</i> superior), el nervio frénico, pericardio parietal
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos pulmonares en diferentes lóbulos ipsilaterales o con invasión directa a las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales y carina
Involucro de ganglios regionales	
N0	Sin involucro de ganglios regionales
N1	Afección de ganglios peribronquiales ipsilaterales o ganglios hilares ipsilaterales y intrapulmonares, incluyendo involucro por extensión directa
N2	Afección de ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Afección de ganglios mediastinales contralaterales, hilares contralaterales o supraclaviculares
Metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia presentes
M1a	Nódulos pulmonares en el pulmón contralateral, nódulos en pleura y pericardio, derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única
M1c	Enfermedad metastásica múltiple en uno o más órganos

Tabla 3. Clasificación de estadios

Estadios			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a (mi) T1a	N0 N0	M0 M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a b c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1a b c	N2	M0
	T2a b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
Estadio IIIB	T1a b c	N3	M0
	T2a b	N3	M0
	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	T3	N3	M0
	T4	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
	Cualquier T	Cualquier N	M1b
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Evaluación de la extensión de la enfermedad

¿Cuáles son los estudios iniciales que se deben de realizar en un paciente con cáncer de pulmón de células pequeñas?

Recomendación

Se recomienda realizar una historia clínica detallada, exploración clínica completa y pruebas de laboratorio. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.

Se recomienda como parte de la estadificación inicial del CPCP:

- La realización de TC de tórax, abdomen y pelvis. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.

- En caso de que la TC de tórax, abdomen y pelvis iniciales sean negativas para etapas tempranas, se debe completar con una tomografía por emisión de positrones con 18F-fluoro-desoxiglucosa (PET-CT 18-FDG). Los hallazgos obtenidos por PET-CT que pueden modificar cualquier decisión terapéutica requieren confirmación patológica. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A.
- En caso de no contar con PET-CT 18-FDG, en pacientes con enfermedad limitada, un gammagrama óseo con tecnecio 99m difosfonato de metileno podrá ser de utilidad para identificar metástasis óseas. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.
- Se recomienda la realización de una imagen de cráneo, de preferencia una resonancia magnética (RM) de cráneo simple y contrastada (nivel de evidencia 3, grado de recomendación) en caso de no estar disponible una TC de cráneo, esta última con menor sensibilidad. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.
- En pacientes con enfermedad extensa/EC IV (que no serán sometidos a irradiación craneal profiláctica) se recomienda realizar RM. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis

Tradicionalmente, el CPCP se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de los veteranos (*Veterans Administration Lung Cancer Study Group*, VASLG) como enfermedad limitada o enfermedad extensa²⁷. Sin embargo, la IASLC ha recomendado que la séptima edición del sistema de estadificación tumor-nodo-metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) reemplace el sistema del VASLG para la estadificación del CPCP. En este sistema, los estadios I-III corresponden a enfermedad limitada y la etapa clínica IV corresponde a enfermedad extensa^{26,28}.

En un estudio de aproximadamente 10,000 pacientes identificados en el registro de cáncer de California (entre 1991 y 2005) se demostró que el sistema de estadificación TNM del AJCC diferencia mejor la supervivencia específica por estadio en el CPCP que el sistema de VASLG y es útil para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la resección quirúrgica²⁹. Dado que la enfermedad temprana en CPCP es una enfermedad potencialmente curable, la mayor importancia en su estadificación correcta radica en la identificación de metástasis cuando existen³⁰.

Es importante realizar una historia clínica correcta, exploración física completa y laboratorios como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, así como una revisión patológica de la enfermedad. Una adecuada estadificación es fundamental³⁰. Para la evaluación de la enfermedad primaria y determinar la extensión se recomienda la realización de una tomografía contrastada de tórax, abdomen superior y pelvis porque se puede identificar la mayoría de los órganos que con mayor frecuencia resultan afectados³¹. A pesar de que el CPCP puede generar metástasis a virtualmente cualquier parte del cuerpo, los lugares más afectados son hueso (19-38%), hígado (17-34%), glándulas suprarrenales (10-17%) y cerebro (0-14%)⁶.

La PET-CT 18-FDG es una herramienta de evaluación, estadificación y reestadificación en CPCP que aporta información anatómica y funcional^{30,32}. Los tejidos malignos se caracterizan por una alta tasa de glucólisis, la utilización de FDG, un marcador que compite con la glucosa por la captación de las células, permite evaluar la tasa de metabolismo celular de la glucosa y se relaciona con el potencial de malignidad del tejido³³.

En un estudio prospectivo realizado en 24 pacientes con enfermedad limitada, completamente estadificados, en el que se evaluó la detección de enfermedad metastásica adicionando PET-CT 18-FDG, se encontró que la PET-CT tiene una alta sensibilidad para CPCP. La adición de la PET-CT 18F-FDG a las imágenes convencionales en enfermedad a distancia permitió la detección de metástasis a distancia hasta en un 8.3%³⁴. La PET-CT logró identificar enfermedad ganglionar linfática regional que fue negativa en la TC en un 29%, lo cual alteró la terapia en un 25% de los casos. Se debe tener en cuenta que los resultados falsos positivos con PET no son infrecuentes, por lo que Bradley et al. recomiendan que se debe realizar una evaluación adicional con imágenes o biopsia para aclarar los resultados de la PET antes de que se altere el manejo del paciente³⁴. Vinjamuri et al.³⁵ encontraron en un estudio retrospectivo de 137 pacientes que la PET-CT tiene una sensibilidad del 100%; en el 78% de los casos existe una buena relación con la TC: el 4% de los pacientes reestadificados como enfermedad extensa y el 12% fueron reestadificados de enfermedad extensa a limitada, la sensibilidad para detectar enfermedades en SNC fue solo del 45%³⁵. La utilidad de la PET en etapa temprana fue evaluada en 14 estudios en los que se comparó PET-CT 18F-FDG vs. estadificación convencional. Tras la realización de la PET-CT aproximadamente el

19% de los casos estadificados inicialmente como enfermedad limitada fueron reestadificados como enfermedad extensa y, por el contrario, el 11% de enfermedad extensa a enfermedad limitada, lo que repercute en el cambio de estrategia terapéutica. En caso de no contar con PET-CT, un gammagrama óseo con tecnecio 99m difosfonato de metileno podrá ser de utilidad para identificar metástasis óseas^{36,37}.

En CPCP, hasta el 15% de pacientes asintomáticos presenta actividad metastásica en cerebro, incluido un 12% de pacientes con enfermedad limitada^{30,32}. La RM de cráneo es superior a la TC de cráneo para detectar metástasis cerebrales. En la era de la TC, la prevalencia de metástasis cerebrales sintomáticas era del 10%, pero incrementó al 24% en la era de la RM; ello a expensas de una mayor detección de metástasis asintomáticas, que aumentó en un 11% con el uso de la RM³⁸. Hochstenbag et al. evaluaron la utilidad de la RM para la detección de metástasis cerebrales asintomáticas de 125 pacientes con CPCP asintomáticos. Encontraron metástasis cerebrales en el 15% de los casos y el 12% fue reestadificado como enfermedad extensa³². La sensibilidad para detectar metástasis cerebrales es mayor con la RM de cráneo, seguido de la tomografía y, por último, la PET-CT, por lo que la RM es el estudio ideal y obligado para evaluar actividad tumoral cerebral en todos los pacientes⁷. Ante la imposibilidad de realizarla, es aceptable la tomografía con contraste intravenoso. La RM no solo es importante para la estadificación, sino también para la terapia, el pronóstico y la profilaxis de los síntomas. En pacientes con enfermedad extensa que no serán sometidos a irradiación craneal profiláctica, se sugiere la realización de RM a intervalos de tres meses durante el primer año, 18 y 24 meses subsecuentes³⁹.

Tratamiento de pacientes con enfermedad limitada candidatos a cirugía

¿Cuáles son los métodos de evaluación del mediastino previos a la resección quirúrgica en cáncer de pulmón de células pequeñas?

Recomendaciones

- En pacientes con CPCP EC I candidatos a cirugía con intención curativa, la evaluación del mediastino no invasiva se realiza con métodos de imagen (TC de tórax contrastada y PET-CT). En caso de estandificarse T1-2 N0 M0 o identificar N+ se debe confirmar o descartar mediante métodos invasivos (mediastinoscopia, ultrasonido endobronquial [EBUS], ultrasonido esofágico

[EUS], videotoracoscopia [VATS]), siempre buscando confirmar la etapa clínica más avanzada. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

- En pacientes no considerados candidatos quirúrgicos o si se planea un tratamiento no quirúrgico, no se recomienda la estadificación mediastinal invasiva. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis

El CPCP es una enfermedad con alto grado de malignidad, crecimiento acelerado y que desarrolla metástasis tempranas de manera rápida. En pacientes con enfermedad limitada sin involucro ganglionar mediastinal (< 5% de los casos) se recomienda cirugía como terapia locoregional en combinación con quimioterapia. Por lo tanto, es importante determinar correctamente la enfermedad N2 en pacientes potencialmente candidatos a tratamiento quirúrgico^{40,41}.

El sistema TNM tiene gran utilidad para seleccionar a los pacientes T1-2 N0 M0 que son elegibles para cirugía. Tras la evaluación inicial, los pacientes con estadificación T1-2 N0 M0, previo a resección, deben someterse a evaluación del mediastino para descartar metástasis ocultas y confirmar el N0, ya que los pacientes N+ no se benefician de cirugía radical⁴².

La realización de una PET-CT preoperatoria puede cambiar el estadio en un 11-17% de los casos. La sensibilidad de las técnicas estándar, comparadas con la PET-CT, es del 79 vs. 93%, respectivamente, con una especificidad del 100% para ambas herramientas⁴³. A pesar de que la PET-CT mejora la precisión de la estadificación en CPCP, no deberá omitirse la evaluación patológica de lesiones que pudieran incrementar el estandificado, ya que incluso estas pueden ser falsos positivos en el 8 a 11% de los casos^{34,42}.

El método invasivo que elegir dependerá de las estaciones ganglionares que biopsiar de acuerdo con las estaciones en riesgo y morfología de sospecha o actividad metabólica en la PET, así como la experiencia y recursos locales con los que se cuente, principalmente VATS, mediastinoscopia, EBUS/EUS⁴⁴.

La punción transbronquial (PTB) realizada con aguja fina mediante EBUS y/o EUS permite el acceso a la mayoría de las adenopatías. Mediante la PTB-EBUS se logra acceder a adenopatías pretraqueales, traqueales posteriores, subcarinales, hiliares e interlobares (estaciones 2R/2L, 3p, 4R/4L y 7, así como estaciones hiliares 10R/L, 11 R/L y 12), pero no las prevasculares, paraaórticas, paraesofágicas, ni las del ligamento posterior (regiones 3^a, 5, 6, 8 y 9)^{45,46}. Con la ayuda de la PTB mediante

EUS que particularmente visualiza mediastino superior, se visualizan adenopatías localizadas a nivel paratraqueal, subcarinal e inferiores (regiones 2R/L, 3p, 4R/L, 7, 8 y 9)⁴⁵. El EUS se considera un estudio complementario a otras técnicas debido a que las estaciones 8 y 9 no son accesibles con EBUS o mediastinoscopia⁴⁶.

La videotoracoscopia permite realizar una biopsia diagnóstica, así como resección de tumores; también proporciona información diagnóstica y de estadificación. La VATS permite la valoración de estaciones derechas 10R, 4R, 7, 8R y 9R y estaciones izquierdas 10L, 5, 6, 7, 8L y 9L, aunque quedan sin explorar los ganglios paratraqueales izquierdos (estación 4L) debido a su difícil acceso. La VATS limita su valoración a un solo lado del mediastino. Los valores de estadificación por VATS muestran una sensibilidad entre 0.58-1 (mediana 0.99) y una tasa de falsos negativos del 4%⁴⁷.

En la tabla 4 se muestran las estaciones ganglionares evaluadas por los diferentes métodos.

¿Existe alguna diferencia en cuanto al tipo de abordaje quirúrgico para la cirugía radical en cáncer de pulmón de células no pequeñas?

Recomendación

No hay evidencia de superioridad o no inferioridad entre los diversos abordajes quirúrgicos (toracotomía, VATS, RATS) para realizar cirugía radical en CPCP. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis

Debido a la baja frecuencia de etapas clínicas tempranas consideradas para manejo quirúrgico, no existen estudios aleatorizados, ni evidencia que compare resultados entre abordajes abiertos y de mínima invasión. Consideramos que, independientemente del abordaje elegido, se deberán respetar los principios de la resección oncológica y ofrecer la posibilidad de R0 cuando sea técnica y clínicamente posible.

¿Existe algún otro estadio clínico fuera de los tumores T1-T2 N0 M0 en los cuales se pudiera considerar el tratamiento quirúrgico?

Recomendación

Casos seleccionados de CPCP T3 N0 M0 pueden ser considerados para cirugía, previa evaluación invasiva del mediastino. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

Tabla 4. Método de evaluación invasiva de acuerdo con la estación ganglionar

Mediastinoscopia: 2R/2L, 4R/4L, 7
EBUS: 2R/2L, 3p, 4R/4L, 10R/L, 11 R/L y 12
EUS: 2R/L, 3p, 4R/L, 7, 8 y 9
VATS: virtualmente todos los niveles ganglionares

EBUS: ultrasonido endobronquial; EUS: ultrasonido esofágico;
VATS: videotoracoscopia.

Revisión de la literatura y análisis

Desde el primer reporte de manejo quirúrgico en CPCP por Shiels et al.⁴⁸, se han reportado series de casos pequeñas y experiencias de varios centros que soportan el manejo quirúrgico en pacientes con enfermedad T1-3 N0 M0⁴⁹⁻⁵¹. Se considera que basado en el tamaño puede ser una opción el tratamiento quirúrgico en pacientes no metastásicos con T3 y N0 reales, posterior a invasión de mediastino, debido a que la alternativa local para tratamiento es la radioterapia, la cual puede ser no tolerable para cubrir estos volúmenes tumorales. Actualmente, se encuentran en desarrollo protocolos para definir el papel de la neoadyuvancia en estos escenarios²⁵.

¿Cuál es la recomendación de tratamiento para pacientes EC I-IIA (T1-2 N0 M0), clínicamente inoperable?

Recomendación

Los pacientes con CPCP enfermedad limitada y estadio I-IIA (T1-T2 N0 M0) médica mente inoperable pueden considerarse candidatos para radiocirugía estereotáctica (SBRT). Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

Análisis y revisión de la literatura

Solo el 5% de los pacientes con CPCP se presenta en estadio I-IIA (T1-T2 N0 M0)⁵². El tratamiento estándar en este grupo de pacientes es la resección quirúrgica con tratamiento sistémico adyuvante^{16,53}. Sin embargo, aún en estadio temprano, la SG a cinco años es del 31%^{29,54}. Para pacientes médica mente inoperables o que rechacen esta opción terapéutica, se puede considerar el tratamiento con radioterapia, incluida la técnica SBRT, seguida de quimioterapia. Independientemente de la opción terapéutica elegida, se deben descartar metástasis ocultas mediastinales por el potencial de diseminación temprana del CPCP^{53,55}.

El estudio del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0236 incluyó 55 pacientes con tumores tempranos inoperables, tratados con SBRT 54 Gy en tres fracciones, en los que se consiguió una SG a tres años del 56% y un control local del 98%⁵⁶.

En otra serie en la que se comparó SBRT vs. resección quirúrgica, se reportó una SG a tres años del 95% y un excelente perfil de toxicidad⁵⁷. Una de las series más grandes incluyó 74 pacientes con CPCP estadio I tratados con SBRT con BED > 100 Gy, el 56% de los pacientes también recibió tratamiento sistémico y el 23% recibió radioterapia profiláctica a cráneo (PCI). La supervivencia media fue de 18 meses y el control local a tres años del 96%⁵⁸. Es importante tener en cuenta la localización del tumor y cercanía a estructuras mediastinales en riesgo, especialmente en tumores centrales y ultracentrales, ya que las dosis, principios, consideraciones y potenciales complicaciones se pueden extrapolar de la experiencia en CPCNP.

Analizando estos datos se puede enfatizar algunos puntos. El primero es que, aunque el control local es muy alto, la SG a tres años sigue siendo inferior a la reportada para CPCNP debido a la alta tasa de metástasis para este tumor. Lo anterior resalta la importancia del tratamiento sistémico (hasta el 46% de las recurrencias son sistémicas).

¿En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad muy limitada (T1-2 N0 M0) se recomienda quimioterapia adyuvante?

Recomendación

En pacientes con CPCP con enfermedad muy limitada (T1-2 N0 M0) que son sometidos a cirugía inicial con fines curativos se recomienda quimioterapia adyuvante, cuatro ciclos, con esquema de platino (carboplatino o cisplatino) + etopósido. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

Revisión de la literatura y análisis

El CPCP constituye el subtipo más agresivo de CP, caracterizado por un tiempo de duplicación rápido, una alta tasa de proliferación y el desarrollo temprano de enfermedad metastásica, por lo cual el tratamiento sistémico es un componente esencial del tratamiento de todos los pacientes con CPCP, independiente de la etapa al diagnóstico. Hoy en día no contamos con estudios aleatorizados que evalúen el uso de la quimioterapia o quimiorradioterapia adyuvante en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico inicial (solo el 5% de los pacientes con CPCP se presentan con enfermedad temprana T1-T2 N0 M0).

Un estudio observacional de la *National Cancer Database* que incluyó 954 pacientes con CPCP (T1-T2 N0 M0) sometidos a resección completa de manera inicial reportó una SG del 47% a cinco años⁵⁹.

El tratamiento con quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia se asoció con un aumento significativo de la SG (66 meses; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 56.8-79.3 meses vs. 42.1 meses IC95%: 34 - 51.8 meses; p < 0.01). En un análisis multivariante de dicho estudio se demostró que el tratamiento con quimioterapia adyuvante se asoció con un aumento en la SG (*hazard ratio* [HR]: 0.78; IC 95%: 0.63-0.95), comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante⁵⁹.

Tratamiento de la enfermedad limitada

¿Cuál es el tratamiento en enfermedad limitada?

¿Cuál es el momento óptimo para el inicio de la radioterapia?

Recomendaciones

- En CPCP con enfermedad limitada se recomienda el inicio de quimiorradioterapia concomitante. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- Se sugiere el inicio de la radioterapia de manera temprana no más allá del primer o segundo ciclo. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

Análisis y revisión de la literatura

La evidencia acerca del beneficio de la adición de radioterapia torácica de forma temprana vs. tardía con respecto a la radioterapia ha sido debatible. Todos los estudios que utilizan quimioterapia estándar basada en cisplatino sin reducción de dosis significativa han mostrado que el uso de radioterapia temprana (iniciada en el primer o segundo ciclo de quimioterapia) en lugar de en los ciclos subsecuentes se asocia con mejor desenlace.

Hay ocho estudios aleatorizados⁶⁰⁻⁶⁸ y tres metaanálisis⁶⁹⁻⁷¹ que han intentado demostrar el momento ideal para administrar la radioterapia torácica respecto a la quimioterapia. Un metaanálisis de 2004 con siete estudios aleatorizados publicados después de 1985 mostró mejoría significativa en la SG a dos años con radioterapia temprana. El subgrupo con mayor beneficio incluyó pacientes con radioterapia hiperfraccionada y quimioterapia basada en cisplatino⁷¹.

Un metaanálisis con siete estudios aleatorizados de Cochrane (2006) indicó que los factores asociados de forma más importante con mejoría en la SG a cinco años son intervalo corto entre el inicio de cualquier

tratamiento y el término de la radioterapia torácica (riesgo relativo [RR]: 0.62)⁷⁰.

Los estudios han demostrado una mejoría en la SG en pacientes tratados con radioterapia torácica temprana que reciben quimioterapia basada en cisplatino. Además, la tasa de pacientes que recibieron dosis completas de quimioterapia fue alta en ambos grupos. Los estudios sin ventaja con la administración temprana de la radioterapia no usaron quimioterapia basada en cisplatino y, además, un porcentaje bajo de los pacientes con radioterapia recibió dosis completa de quimioterapia. A pesar de la información contradictoria, los estudios con quimioterapia estándar con cisplatino y con mínima reducción de dosis han mostrado beneficio de la radioterapia temprana (durante el primer o segundo ciclo).

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD LIMITADA

¿Cuál es el estándar de tratamiento sistémico en cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad limitada (T3-T4 N0 M0 o T1-T4 N1-3 M0)?

Recomendaciones

- El estándar de tratamiento en CPCP con enfermedad limitada (T3-T4 N0 M0 o T1-T4 N1-3 M0) en pacientes con buen estado funcional es la quimiorradioterapia concomitante basada cisplatino + etopósido, por 4-6 ciclos, cada 21-28 días. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- Cuando existe alguna contraindicación para recibir cisplatino; carboplatino + etopósido es una alternativa. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis

El uso de cisplatino y etopósido constituye el régimen estándar de quimioterapia de combinación en pacientes con CPCP con enfermedad limitada de manera conjunta con radioterapia torácica concomitante⁷². Esta combinación reemplazó el uso de esquemas basados en antraciclinas y alquilantes debido a su superioridad en eficacia y seguridad.

Un estudio noruego fase III asignó aleatoriamente a 438 pacientes con CPCP a recibir cinco ciclos de EP (cisplatino y etopósido) o CEV (ciclofosfamida, epirubicina y vincristina). Los pacientes con CPCP y enfermedad limitada (214 pacientes) recibieron radioterapia torácica concurrente desde el tercer ciclo de quimioterapia⁷³. En los pacientes con enfermedad limitada la mediana de SG fue de 14.5 meses con EP vs. 9.7 meses con CEV ($p < 0.001$). La tasa de SG a dos y a

cinco años fue del 25 y 10% en el grupo que recibió EP comparado con el 8 y 3% en el grupo que recibió CEV, respectivamente. Las evaluaciones de calidad de vida no demostraron diferencias significativas en ambos grupos.

Consistentemente, otros dos metaanálisis han demostrado que el uso de cisplatino y etopósido en pacientes con CPCP ofrece un beneficio estadísticamente significativo en SG tanto en enfermedad limitada como en enfermedad extensa, en comparación con otros esquemas que no incluyen estos fármacos^{74,75}.

En pacientes con contraindicaciones para el uso de cisplatino (antecedente de neuropatía, deterioro auditivo, insuficiencia renal o insuficiencia cardíaca congestiva), la combinación de carboplatino y etopósido es una buena alternativa, con desenlaces oncológicos estadísticamente similares, aunque la evidencia de una comparación directa contra cisplatino no es tan robusta en enfermedad limitada. El carboplatino causa más mielosupresión, pero tiene un perfil de toxicidad más favorable en relación con el cisplatino⁷⁶. Karam et al.⁷⁶ realizaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 249 pacientes con enfermedad limitada, de los cuales 163 recibieron etopósido/cisplatino y 86 recibieron etopósido/carboplatino. Después de 37 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron etopósido/cisplatino tuvieron una media de SG de 23 meses, comparado con 18 meses en el grupo de etopósido/carboplatino; a un año la SG fue del 83 vs. 68% respectivamente, diferencia no estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en la supervivencia libre de recurrencia locoregional, recurrencias intratorácicas (44 vs. 46%, respectivamente), recurrencias en campo de radiación (27 vs. 23%) ni fuera del campo de radiación (17 vs. 23%)⁷⁶.

Un metaanálisis de datos individuales de 663 pacientes de cuatro estudios aleatorizados comparó la eficacia de cisplatino vs. carboplatino en pacientes con CPCP, aunque solo el 32% tenía enfermedad limitada. No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta objetiva (67 vs. 66%), supervivencia libre de progresión (SLP) (5.5 vs. 5.3 meses) ni SG (9.6 vs. 9.4 meses), lo cual sugiere que ambos fármacos tienen eficacia similar⁷⁷.

Varios ensayos clínicos también han evaluado si la sustitución del etopósido por análogos de camptotecinas (como el irinotecán) podría mejorar los desenlaces de los pacientes con CPCP tanto en enfermedad extensa como en enfermedad limitada. La evidencia más robusta en pacientes con CPCP y enfermedad limitada proviene de un estudio japonés fase III (JCOG0202)

que incluyó 256 pacientes que de manera inicial recibieron tratamiento de inducción a base de cisplatino y etopósido de forma concomitante con radioterapia hiperfraccionada acelerada y fueron asignados de forma aleatoria a quimioterapia de consolidación con cisplatino y etopósido o cisplatino e irinotecán⁷⁸. Sin embargo, no hubo diferencias en SG (el objetivo primario del estudio) entre los dos brazos de tratamiento (HR: 1.09; IC95%: 0.80-1.46); por lo que la combinación de cisplatino y etopósido se mantiene hasta el día de hoy como el esquema de elección⁷⁹.

En pacientes con CPCP y enfermedad limitada (T3-T4 N0 M0 o T1-T4 N1-3 M0), el tratamiento con platino y etopósido de manera concomitante con radioterapia torácica confiere una tasa de respuesta objetiva del 70-90% con una SG media de 24 a 30 meses y tasas de SG a cinco años del 25-30%^{80,81}.

¿Se recomienda utilizar factores estimulantes de colonias de granulocitos de forma profiláctica durante la quimiorradioterapia concomitante en cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?

Recomendación

No se recomienda el uso de profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECG) en CPCP durante el tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación: B.

Revisión de la literatura y análisis

El uso de FECG constituye una parte modular de los cuidados de apoyo para la administración segura del tratamiento citotóxico en pacientes con cáncer.

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) expidieron recomendaciones en contra del uso de FECG durante el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante, particularmente si el campo de radioterapia torácica involucra el mediastino. Esta recomendación proviene de los resultados de un estudio fase III publicado en 1995 que exploraba la seguridad del FEC-GM (un factor estimulante distinto al FECG) durante el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante en pacientes con CPCP y enfermedad limitada; reporta significativamente mayor trombocitopenia grave (G3 54 vs. 12%; p < 0.001) y muertes tóxicas por cualquier causa (9 vs. 1; p < 0.01)⁸¹.

Sin embargo, el uso de FEC-GM ha sido ampliamente sustituido por FECG. Varias series retrospectivas y estudios fase II no aleatorizados sugieren que el uso

de FECG es seguro, a pesar de mostrar consistentemente un mayor riesgo de trombocitopenia G3 (incidencia entre el 15-54%)⁸².

Recientemente, un análisis secundario no preplaneado del CONVERT, un estudio fase III aleatorizado que evaluó el uso de radioterapia concomitante de manera estándar 45 Gy dos veces al día en 30 fracciones o de forma experimental 66 Gy en 33 fracciones durante 45 días en pacientes con CPCP y enfermedad limitada reportó que el uso concomitante de FECG disminuyó la frecuencia de neutropenia grave y fiebre de manera significativa (22 vs. 10%; OR: 0.4; IC95%: 0.2-0.7; p = 0.002). Sin embargo, la incidencia de trombocitopenia G3-G4 (28 vs. 15%; OR: 2.2; IC95%: 1.3-3.5; p = 0.001) y los requerimientos transfusionales fueron mayores (51 vs. 31%; OR: 2.4; IC95%: 1.6-3.5; p < 0.001) en los pacientes que recibieron FECG. No se observaron diferencias en toxicidad asociada a la radioterapia, mortalidad secundaria al tratamiento o SG en ambos grupos⁸³.

Debido a la discrepancia en la evidencia del uso de FECG durante el tratamiento concomitante en pacientes con CPCP con enfermedad limitada, su recomendación varía de acuerdo con cada región.

RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD LIMITADA

¿Cuál es el esquema de radioterapia recomendado para pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?

Recomendaciones

- En pacientes con CPCP enfermedad limitada se recomienda el esquema bifraccionado (45 Gy en 30 fracciones, 150 cGy por fracción, dos veces al día). Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- El fraccionamiento convencional (60-70 Gy en 30-35 fracciones) es una alternativa aceptable como esquemas de tratamiento. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

Análisis y revisión de la literatura

El estudio fase I del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) determinó que la dosis máxima tolerada en radioterapia hiperfraccionada acelerada (1.5 Gy dos veces al día) es de 45 Gy. En el esquema de radioterapia convencional (fracciones de 2 Gy al día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada, y se consideró > 70 Gy⁸⁴.

Un estudio fase II subsecuente demostró la seguridad de usar 70 Gy en 35 fracciones diarias durante siete semanas con quimioterapia concomitante⁸⁵. En el reciente

estudio CONVERT, 547 pacientes fueron aleatorizados a quimiorradioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 30 fracciones, 1.5 Gy dos veces al día) vs. quimiorradioterapia convencional (66 Gy en 33 fracciones). Tras un seguimiento de 45 meses, se encontró que no hubo diferencia en toxicidad ni en la mediana de supervivencia (30 meses con radioterapia hiperfraccionada vs. 25 meses con radioterapia convencional; HR: 1.18). Dado que el estudio fue diseñado para demostrar superioridad del esquema convencional y no diseñado para mostrar equivalencia, el estudio concluye que la radioterapia hiperfraccionada debe continuar considerándose el estándar⁸⁶.

Aunque la radioterapia hiperfraccionada es el tratamiento preferido, el estudio CONVERT mostró una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia sin aumento en la toxicidad grave inducida por la radioterapia convencional. Por ello, y debido a la falta de información concluyente, la radioterapia convencional (2 Gy al día) con dosis total de 60 a 70 Gy es una opción aceptable. En un metaanálisis de radioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 30 fracciones, 1.5 Gy dos veces al día) vs. radioterapia convencional con dosis altas (60-72 Gy en 30-36 fracciones) se demostró mejor SG y SLR con la radioterapia hiperfraccionada⁸⁷.

¿Cuál es el esquema de fraccionamiento recomendado en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas?

Recomendaciones

- Se recomienda el esquema hiperfraccionado de 45 Gy en tres semanas (1.5 Gy dos veces al día, separados por 6 horas) que ha demostrado ser superior a 45 Gy en cinco semanas. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- En pacientes tratados con fraccionamiento convencional se prefieren dosis totales de 60-70 Gy (2 Gy al día), basados en el estudio CONVERT. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

Análisis y revisión de la literatura

En el esquema de radioterapia hiperfraccionada típicamente se administra una dosis total de 45 Gy en fracciones de 1.5 Gy (dos veces al día con un mínimo de 6 horas de separación entre ambas sesiones). El estudio de Turrissi et al. mostró una supervivencia significativamente mejor con una dosis total de 45 Gy de radioterapia hiperfraccionada (1.5 Gy dos veces al día en tres semanas) iniciando con el primer ciclo de quimioterapia con cisplatino y etopósido. Con un seguimiento de ocho años, la mediana de supervivencia fue de 19 meses en el grupo de una fracción al día y de

tres meses en el grupo de dos fracciones al día. La SG en el grupo de una fracción al día vs. dos fracciones al día fue del 41 vs. 47% a dos años y del 16 vs. 26% a cinco años⁷⁹.

La radioterapia hiperfraccionada reduce la posibilidad de regeneración celular del tumor durante el tratamiento al acortar la protracción. Sin embargo, logísticamente el tratamiento es más complejo por la necesidad de dos tratamientos al día. Además, la toxicidad aguda en tejidos sanos (particularmente esofagitis) puede ser mayor. Actualmente, la radioterapia hiperfraccionada es una opción de tratamiento aceptada²⁵.

¿Cuáles son los volúmenes de radioterapia recomendados para tratar pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?

Recomendación

El volumen de tratamiento en pacientes con CPCP enfermedad limitada se basa en los hallazgos de la PET-CT y/o TC con contraste realizado máximo 4-6 semanas antes del tratamiento. Actualmente se evita la irradiación ganglionar electiva. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

Análisis y revisión de la literatura

En pacientes con CPCP enfermedad limitada, el volumen planeado que tratar (PTV) debe incluir el volumen tumoral macroscópico (GTV) con un margen externo de 5 mm para incluir la enfermedad microscópica y por lo menos 3 mm para compensar la incertidumbre de movimiento y colocación, según sea el caso y la disponibilidad de verificación guiada por imagen^{88,89}. En la radioterapia posterior a la quimioterapia se recomienda utilizar los volúmenes posquimioterapia, ya que se asocia con menor toxicidad pulmonar con tasas de control local similares. Se deben incluir únicamente los ganglios positivos posquimioterapia. No se recomienda la irradiación ganglionar electiva debido a que el riesgo de recurrencia ganglionar es menor al 5% e incluso menor al 3% si el plan de tratamiento se realizó con PET-CT^{90,91}. En escenario adyuvante la radioterapia está indicada en pN1 y pN2.

¿Cuál es el fraccionamiento y dosis máxima para órganos específicos?

Recomendaciones

- En fraccionamiento convencional (60 Gy en 30 sesiones 2 Gy al día) las dosis de restricción apropiadas son las utilizadas para CPCNP (médula espinal

- máximo \leq 50 Gy, pulmón V20 \leq 35% y media \leq 20 Gy, corazón V50 \leq 25% y media \leq 20 Gy [idealmente $<$ 10 Gy], esófago dosis media \leq 34 Gy]. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.
- En el esquema de radioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 3 semanas, 150 cGy dos veces al día) la dosis máxima a médula espinal debe ser \leq 41 Gy, pulmón dosis media $<$ 20Gy y V20 $<$ 25%. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

Análisis y revisión de la literatura

En fraccionamiento convencional, basado en estudios de CPCNP, la dosis de restricción para pulmón bilateral es una dosis media menor a 20 Gy y el volumen que recibe 20 Gy debe ser menor o igual al 35% ($V20 \leq 35\%$), para corazón una dosis media menor o igual a 20 Gy y el volumen que recibe 50 Gy menor o igual al 25%, para esófago una dosis media menor o igual a 34 Gy, y para médula una dosis máxima menor o igual a 50 Gy⁹²⁻⁹⁵. En el esquema de radioterapia hiperfraccionada la dosis máxima a médula se establece en menor o igual a 41 Gy y para pulmón el volumen que recibe 20 Gy debe ser menor al 25%. Para el resto de los órganos de riesgo involucrados se deberá de buscar la dosis más baja posible en todos los casos^{96,97}.

Radioterapia profiláctica a cráneo, enfermedad limitada

¿Cuál es el tratamiento posterior a la quimioterapia y radioterapia, en cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?

Recomendación

El tratamiento posterior a la quimioterapia y radioterapia es PCI en pacientes con CPCP limitado, que presentaron respuesta completa o parcial al tratamiento inicial. Nivel de evidencia 1++, grado de recomendación A.

Revisión de la literatura y análisis

En pacientes con enfermedad limitada, la quimioradioterapia concurrente logra tasas de respuesta completas entre el 50-85%, con medias de SG entre 12 y 20 meses, y a dos años un 15-40% permanecen libre de enfermedad, para los pacientes que logran respuestas completas (RC), la SG puede exceder el 20% a cinco años⁹⁸. No obstante, la mayoría de los pacientes recurre y menos del 25% de los pacientes con RC logra ser sobreviviente a largo plazo⁹⁹.

Si bien la quimioterapia reduce el riesgo de recurrencias torácicas, no reduce el riesgo de recurrencias a nivel cerebral, las cuales representan el principal sitio de recurrencia⁷⁹. El SNC es un sitio frecuente de recurrencias, el riesgo acumulado a dos años es mayor al 50%¹⁰⁰.

En pacientes que presentan buena respuesta al tratamiento sistémico inicial, la PCI a cráneo (PCI) disminuye la incidencia de metástasis cerebrales y aumenta la SG^{101,102}.

El primer estudio prospectivo en demostrar un beneficio en la administración de PCI en pacientes con enfermedad limitada fue publicado por Arriagada et al.¹⁰¹. Incluyó 300 pacientes con enfermedad limitada, que presentaron respuesta completa posterior a la quimioradioterapia. Dichos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir PCI (24 Gy en 8 fracciones) vs. ningún tratamiento. La PCI redujo tres veces el riesgo de recurrencia a nivel cerebral (RR: 0.35, incidencia acumulada de metástasis cerebrales aisladas a dos años 45% vs. 19% en el brazo de tratamiento), adicionalmente se encontró un beneficio absoluto en SG a dos años de un 7.5%, 21.5 vs. 29% en el grupo de tratamiento (RR: 0.83), el cual no fue estadísticamente significativo ($p = 0.14$)¹⁰¹.

Un metaanálisis que incluyó 987 pacientes con CPCP (quienes presentaron respuesta completa posterior a terapia sistémica) encontró que la PCI redujo de manera significativa el riesgo de muerte en un 16%, con un beneficio absoluto en SG a tres años del 5.4% (15.3 vs. 20.7% en el brazo de tratamiento). Adicionalmente, la PCI incrementó la supervivencia libre de enfermedad, con una reducción de riesgo de recurrencia o muerte del 25%; además, la PCI redujo la incidencia de metástasis cerebrales en un 54.7% (incidencia acumulada a tres años: 58.6 vs. 33.3% respectivamente)¹⁰². Otro metaanálisis, que tomó en cuenta 12 ensayos clínicos con datos individuales de al menos 1,547 pacientes, corroboró los hallazgos anteriores, la PCI redujo la incidencia de metástasis cerebrales a tres años en 52% (HR: 0.48) y adicionalmente mejora la SG en un 18% (HR: 0.82)¹⁰³.

¿Cuál es la dosis de radioterapia recomendada para radioterapia profiláctica a cráneo?

Recomendaciones

- La dosis estándar para PCI a cráneo total es de 25 Gy en 10 fracciones. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación B.
- Se pueden valorar esquemas hipofraccionados (20 Gy en cinco fracciones) para pacientes seleccionados con

- enfermedad extensa. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.
- En pacientes que reciben PCI no se recomienda utilizar dosis mayores a 25 Gy en 10 sesiones de 250 cGy. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación B.

Análisis y revisión de la literatura

En el tratamiento profiláctico a cráneo total se recomienda una dosis total de 25 Gy en 10 sesiones (250 cGy por fracción). Un curso más corto como 20 Gy en cinco sesiones (400 cGy cada una) se prefiere en pacientes seleccionados con enfermedad extensa y mal pronóstico^{104,105}. En estudios aleatorizados (como el PCI 99-01), los pacientes que reciben dosis y fraccionamientos mayores a 25 Gy en 10 sesiones presentaron mayor mortalidad y toxicidad neurocognitiva¹⁰⁴.

Utilizar dosis y fraccionamientos de 25 Gy en 10 sesiones de 250 cGy cada una se relaciona con menor toxicidad neurocognitiva que con otros esquemas (30 Gy en 10 sesiones de 300 cGy, o 20 Gy en cinco sesiones de 400 cGy)¹⁰⁴.

¿Qué otras estrategias se recomiendan como neuroprotectoras en pacientes candidatos a recibir radioterapia profiláctica a cráneo?

Recomendaciones

- Se recomienda prescribir memantina durante y después de la radioterapia. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación C.
- Se recomienda utilizar una técnica de radioterapia de intensidad modulada con evasión de hipocampos como medidas adicionales para preservar la función cognitiva. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación C.

Análisis y revisión de la literatura

A pesar del beneficio que tiene la PCI en supervivencia, existe una preocupación fehaciente acerca de la toxicidad neurocognitiva después de la PCI¹⁰⁶. La toxicidad neurocognitiva representa un espectro de diferentes toxicidades, con un curso temporal variable. La mayoría de los autores se ha centrado en la demencia grave y la describen como una «toxicidad tardía», que puede producirse varios meses o años después de la irradiación craneal, otras alteraciones incluyen deterioro cognitivo en otros dominios y disfunción cerebelosa¹⁰⁷. La edad es un factor asociado no modificable, donde los pacientes mayores de 60 años tienden a tener peor evolución.

Una de las hipótesis que explica estas alteraciones neurocognitivas inducidas por la radioterapia es la afectación vascular inducida por la radiación. Se cree que la radioterapia induce ateroesclerosis acelerada y microangiopatía, la cual produce insuficiencia vascular e infartos posradiación. Esta isquemia produciría un exceso en la estimulación de los receptores de *N*-metil-d-aspartato (NMDA) y secundario a esto excitotoxicidad.

La memantina, un agonista de los receptores NMDA, actúa de manera no competitiva, abre los canales de calcio y funciona como neuroprotector^{108,109}. Durante y después de la PCI, la memantina se ha asociado con menor deterioro cognitivo¹¹⁰. Brown et al., en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para determinar el efecto de la memantina en la función neurocognitiva en pacientes que recibían radioterapia holocraneal, asignaron aleatoriamente a 508 pacientes a recibir placebo o memantina 20 mg al día, en los primeros tres días de iniciada la radioterapia, durante 24 semanas. En este estudio la memantina demostró incremento del tiempo del desarrollo de deterioro cognitivo (HR: 0.78; p = 0.01); la probabilidad de falla cognitiva a las 24 semanas fue inferior en el brazo de tratamiento (53.8 vs. 64.9%), en comparación con placebo. Se obtuvieron mejores desenlaces en las funciones cognitivas, tanto a las 8 como a las 16 semanas, en el procedimiento del habla y reconocimiento tardío, lo cual estableció a la memantina como un estándar de cuidado para paciente que reciben radioterapia holocraneal¹¹⁰.

Posteriormente, el estudio NRG CC001, fase III, de radioterapia holocraneal con protección de hipocampos + memantina para el tratamiento de metástasis cerebrales, encontró mejor preservación de las funciones cognitivas y en pacientes que reportan síntomas, sin diferencias en SLP o SG. Este estudio incluyó 518 pacientes asignados aleatoriamente a recibir protección de hipocampos + memantina vs. radioterapia holocraneo + memantina, los pacientes tratados con protección de hipocampos presentaron un riesgo de falla cognitiva relativamente menor (HR: 0.76; p = 0.03). No se encontraron diferencias en SG (6.3 vs. 7.6 meses), SLP intracraneal (5 vs. 5.3 meses)¹¹¹.

Adicionalmente, los estudios preclínicos y clínicos han encontrado que la toxicidad cognitiva se asocia con la dosis de radiación administrada a las células madre neuronales altamente radiosensibles, ubicadas dentro de la circunvolución dentada del hipocampo^{107,112,113}. Debido a estas alteraciones cognitivas asociadas a radiación, en los últimos años ha surgido un interés creciente en utilizar técnicas de radioterapia

con protección de hipocampos, mediante el uso de técnicas de intensidad modulada, que han permitido reducir las dosis de radiación de estas células madres; mientras que se administra la dosis tumoricida al área de interés¹¹².

El primer estudio en evaluar la protección de hipocampos fue el RTOG 0933, un estudio fase II que evaluó la técnica de protección de hipocampos y radioterapia holocraneal para metástasis cerebrales, que demostró beneficio en la preservación del estado cognitivo, comparado con controles históricos¹¹³.

Belderbos et al. llevaron a cabo un estudio fase III que comparó la PCI (25 Gy en 10 fracciones) con o sin preservación de hipocampos en 168 pacientes con CPCP, con el objetivo de determinar si la preservación de hipocampo prevenía el deterioro cognitivo. Incluyó un 70% de pacientes con enfermedad limitada. No se encontraron diferencias en el deterioro cognitivo de acuerdo con la escala *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*, ni cambios en pruebas cognitivas que evaluaban memoria, funciones ejecutivas, atención y función motora entre otras. La PCI con protección de hipocampos tampoco proporcionó una diferencia en desenlaces de SG¹¹⁴.

Otro estudio fase III realizado por el Grupo Oncológico para el Estudio del Cáncer de Pulmón-Sociedad Española de Oncología Radioterápica (GOECP-SEOR) incluyó 150 pacientes con CPCP, un 71.3% con enfermedad limitada, asignados de forma aleatoria para recibir PCI estándar (25 Gy en 10 fracciones) o PCI con protección de hipocampos. Su objetivo primario fue el tiempo a la evocación tardía. Encontraron que el brazo con protección de hipocampos presentó menor deterioro en la evocación tardía (5.8 vs. 23.5%; OR: 5; p = 0.003). Los análisis adicionales encontraron menor disminución en el aprendizaje a los 3, 6 y 24 meses y un retraso en el recuerdo libre a los seis meses después de la protección de hipocampos. No se encontraron diferencias en la incidencia de metástasis cerebrales, SG y calidad de vida¹¹⁵.

El efecto neuroprotector de la memantina y de la protección de hipocampos es aditivo y pueden ser empleadas de forma simultánea.

Conclusiones

Las GPC en nuestro país contribuyen a unificar criterios de manejo y actualizar a los clínicos interesados. El CPCP representa el 13-15% de los casos de CP, el cual es la primera causa de muerte por cáncer. Estas guías contienen recomendaciones para su diagnóstico

y tratamiento; asimismo, consideran los aspectos quirúrgicos, de oncología médica, radioterapia y manejo de metástasis. Su difusión es muy importante para proporcionar a los pacientes el mejor resultado posible.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Hayward RS. Clinical practice guidelines on trial. CMAJ. 1997; 156(12):1725-7.
2. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: From development to use. Washington, DC: The National Academies Press; 1992.
4. National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual: Process and methods. Londres: NICE, National Institute for Health and Care Excellence; 2012.
5. National Institutes of Health. Retirement of the National Institutes of Health Consensus Development Program [Internet]. National Institutes of Health. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/>
6. Guideline International Network. Guideline International Network Home-page [sede web]. Guideline International Network. Disponible en: <https://www.g-i-n.net/>
7. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323(7308):334-6.
8. Kezar A, Maxey D. The Delphi technique: an untapped approach of participatory research. Int J Soc Res Methodol. 2016;19(2):143-60.
9. Zartha Sossa JW, Halal W, Hernandez Zarta R. Delphi method: analysis of rounds, stakeholder and statistical indicators. Foresight. 2019;21(5):525-44.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.
11. World Health Organization. Estimated number of incident cases and deaths Mexico, both sexes, all ages. Globocan. 2020 [Internet]. World Health Organization [consultado: mayo 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
12. Simone CB 2nd, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020;10:158-73.
13. Basumalik N, Agarwal M. Small cell lung cancer [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; actualizado julio 2022 [consultado: mayo 2021]. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/#_article-24494_s8

14. Travis WD, Brambila E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
15. Dingemans AMC, Früh M, Ardizzone A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-53.
16. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1741-55.
17. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riely GJ, Krug LM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):892-6.
18. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors. En: Travis WD, Brambilla E, Müller Herremans HK, Harris CC. Pathology and genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus, and heart. Lyon: IARC Press; 2004. p.19.
19. Guineo DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(4):406-14.
20. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 4):3-13.
21. Miller CW, Simon K, Aslo A, Kok K, Yokota J, Buys CH, et al. p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Res.* 1992;52(7):1695-8.
22. Helin K, Holm K, Niebuhr A, Eiberg H, Tommerup N, Hougaard S, et al. Loss of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(13):6933-8.
23. Ishiyama J. Isolation of cyclic 3',5'-pyrimidine mononucleotides from bacterial culture fluids. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975;65(1):286-92.
24. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer: a consensus report. *Lung Cancer.* 1989;5:119-26.
25. NCCN Guidelines Version 3.2021. Small Cell Lung Cancer [Internet]. NCCN [acceso: 4 de mayo de 2021]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf
26. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(12):1067-77.
27. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep.* 1973;4(2):31-42.
28. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer; 2017.
29. Ignatiou SH, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM edition. *J Thorac Oncol.* 2009;4(3):300-10.
30. Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1988;15(3):261-77.
31. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *RadioGraphics.* 2014;34(6):1707-21.
32. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmsink JT, Wouters EF, ten Velde GP. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol.* 2000;48(3):243-48.
33. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol.* 2000;27(7):683-7.
34. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3248-54.
35. Vinjamuri M, Craig M, Campbell-Fontaine A, Almubarak M, Gupta N, Rogers JS. Can positron emission tomography be used as a staging tool for small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer.* 2008;9(1):30-4.
36. Brink I, Schumacher T, Mix M. Impact of ^{[18]F}FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 31:1614-20.
37. Hong JC, Boyer MJ, Spiegel DY, Williams CD, Tong BC, Shofer SL, et al. Increasing PET Use in Small Cell Lung Cancer: Survival Improvement and Stage Migration in the VA Central Cancer Registry. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(2):127-39.
38. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer.* 2008;112(8):1827-34.
39. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nohikura H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):663-71.
40. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:385-93.
41. Deslauriers J. Surgery for small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1997;17(Suppl 1):S91-8.
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):e400S-e419S.
43. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Petersen BI, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007;18(2):338-45.
44. Medford ARL, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(4):334-42.
45. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-77.
46. De Leyn, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Surg.* 2014;45(5):787-89.
47. Call S, Obiols C, Rami-Porta R. Present indications of surgical exploration of the mediastinum. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 22):S2601-S2610.
48. Shields TW, Higgins Jr GA, Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84(4):481-8.
49. Lucchi M, Mussi A, Chella A, Janni A, Ribechini A, Menconi GF, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):689-93.
50. Macchiarini P, Mussi A, Basolo F, Bruno J, Angeletti CA. Optimal treatment for T1-3N0M0 small cell lung cancer: surgery plus adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res.* 1989;9(6):1623-5.
51. Macchiarini P, Hardin M, Basolo F, Bruno J, Chella A, Angeletti CA. Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol.* 1991;14(3):218-24.
52. Moreno AC, Lin SH. The optimal treatment approaches for stage I small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(1):88-96.
53. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Bounber Y, et al. NCCN Guidelines Version 2. 2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 1028;16(10):1171-82.
54. Lung Cancer Survival Rates [Internet]. Cancer.org [acceso: 4 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
55. Ahmed Z, Kujtan L, Kennedy KF, Davis JR, Subramanian J. Disparities in the management of patients with stage I small cell lung carcinoma (SCLC): A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(5):e315-e325.
56. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303(11):1070-6.
57. Maquian G, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage lung cancer. *Cancer J.* 2016;22(4):274-9.
58. Stahl JM, Corso CD, Verma V, Park HS, Nath SK, Husain ZA, et al. Trends in stereotactic body radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;103:11-6.
59. Yang CFJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016; 34(10):1057-64.
60. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3054-60.
61. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):893-900.
62. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1987;316(15):912-8.
63. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, Morgan D, Sahmoud T, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol.* 1997;15(8):2840-9.
64. Perry MC, Herndon JE, 3rd Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol.* 1998; 16(7):2466-7.
65. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1993;11(2):336-44.

66. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3823-30.
67. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, Panoussaki E, Pavlidis N, Kalofonos HP, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol.* 2001; 12(9):1231-8.
68. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(9):3030-7.
69. Pijls-Johannesma MCG, De Ruysscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2004(1):CD004700.
70. De Ruysscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1057-63.
71. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Detterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4837-45.
72. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Sosoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1985;3(11):1471-7.
73. Sundström S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4665-72.
74. Pujol JL, Caresta L, Dauvill JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent *Br J Cancer.* 2000;83(1):8-15.
75. Mascoux C, Paesmans M, Berghmans T, Branie F, Lafitte JJ, Lemaitre F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer.* 2000;30(1):23-36.
76. Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg, D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol.* 2015;38(1):51-4.
77. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, 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(14):1692-8.
78. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JC0G0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014; 15(1):106-13.
79. Turrisi 3rd AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med.* 1999;340(4):265-71.
80. Grønberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig PF, Aasebø U, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2016; 55(5):591-7.
81. Bunn Jr PA, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1632-41.
82. Benna M, Guy JB, Bosacki C, Jmour O, Ben Mrad M, Ogorodniuchouk O, et al. Chemoradiation and granulocyte-colony or granulocyte macrophage-colony stimulating factors (G-CSF or GM-CSF): time to think out of the box? *Br J Radiol.* 2020;93(1109):20190147.
83. Gomes F, Faivre-Finn C, Fernandez-Gutierrez F, Ryder D, Bezjak A, Cardenal F, et al. Use of G-CSF and prophylactic antibiotics with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Results from the Phase III CONVERT trial. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 2):ii69ei70.
84. Choi NC, Herndon 2nd JE, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16(11):3528-36.
85. Bogart JA, Herndon 2nd JE, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004; 59(2):460-8.
86. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1116-25.
87. Yang L, Liu L, Yang Y, Lei Y, Wang T, Wu X, et al. Twice-daily vs. higher-dose once-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20518.
88. Hu X, Bao Y, Zhang L, Chen YY, Li KX, Wang WH, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer* 2012;118(1):278-87.
89. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytko S, Eagan RT, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1994;12(3):496-502.
90. van Loon J, De Ruysscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;77(2):329-36.
91. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):e91-97.
92. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Spring Kong F-M, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S70-6.
93. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S77-85.
94. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, Molotnevich A, Velez MA, Mullen D, et al. Heart dose is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):293-301.
95. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S42-9.
96. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S86-93.
97. Han D, Hao S, Tao C, Zhao Q, Wei Y, Song Z, et al. Comparison of once daily radiotherapy to 60 G y and twice daily radiotherapy to 45 G y for limited stage small cell lung cancer. *Thorac Cancer.* 2015;6(5):643-8.
98. Arriagada R, Kramar A, Le Chevalier T, De Cremoux H. Competing events determining relapse-free survival in limited small-cell lung carcinoma. The French Cancer Centers' Lung Group. *J Clin Oncol.* 1992;10(3):447-51.
99. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, et al. Prognostic factor for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer.* 2000; 89(3):523-33.
100. Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastases from small-cell carcinoma of the lung related to the length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep.* 1981;65(9-10):811-14.
101. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomé P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(3):183-90.
102. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Péchoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group.* *N Engl J Med.* 1999; 341(7):476-84.
103. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascoux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer.* 2001;1:5.
104. Le Péchoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):467-74.
105. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Péchoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomised trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:77-84.

106. Lok BH, Ma J, Foster A, Perez CA, Shi W, Zhang Z, et al. Factors influencing the utilization of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2:548-54.
107. Gondi V, Tome WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol.* 2017;97(3):370-76.
108. Danysz W, Parsons CG, Karcz-Kubicha M, Schwaier A, Popik P, Wedzony K, et al. GlycineB antagonists as potential therapeutic agents. Previous hopes and present reality. *Amino Acids.* 1998;14:235-9.
109. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res.* 1998;116:331-47.
110. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002;8(9):955-62.
111. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1019-29.
112. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tome WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):348-54.
113. Brown PD, Parsons MW, Rusthoven CG, Gondi V. Hippocampal avoidance prophylactic cranial irradiation: A new standard of care? *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3093-96.
114. Belderbos JS, De Rysscher D, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, et al. Phase 3 Randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):840-9.
115. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): A GICOR-GOEC-SEOR study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3118-27.



Biomarkers and treatment characteristics in metastatic colorectal cancer RASwt patients in Latin America

Juan O'Connor¹, Laura Torrecillas², Francisco Alvarado³, Cecilia Colombero^{4*}, and Andre Sasse⁵

¹Gastrointestinal Unit, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina; ²Gastrointestinal Tumor Clinic, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Mexico City, Mexico; ³Department of Medical Affairs, Merck S.A., Guatemala; ⁴Department of Medical Affairs, Merck S.A., Buenos Aires, Argentina; ⁵Medical Management, Radium Instituto de Oncología, Campinas, São Paulo, Brazil

Abstract

Objective: To describe the use of biomarker testing and therapy options for RASwt patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Argentina, Brazil, and Mexico during the 2017-2019 period. **Methods:** We conducted descriptive analysis using datasets from privately-owned research tools. **Results:** There was an increase in the use of tests performed for RAS, BRAF and MSI in all three countries. Between 2018 and 2019, RAS testing increased 15% in Argentina, 29% in Brazil and 3% in Mexico. MSI testing increased 18% in Argentina and 19% in Brazil but remained stable in Mexico at 12%. BRAF testing increased 45% in Brazil, in Argentina 46% and 29% in Mexico. Main first-line available options for mCRC were: Chemotherapy (CT), CT+ (EGFR inhibitor/anti-VEGF). **Conclusions:** Given the paucity of publicly available information on access to mCRC treatments in Latin America, findings from this private data-based study may be useful for decision-making processes among healthcare institutions.

Keywords: Metastatic colorectal cancer. Biomarkers. RAS wild type. Target therapy. Latin America.

Biomarcadores y características del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS en América Latina

Resumen

Objetivo: Describir del uso de biomarcadores y los tratamientos utilizados en pacientes RAS-silvestre con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) en 3 países de Latinoamérica durante el periodo 2017-2019. **Métodos:** Se realizó un análisis descriptivo de fuentes de datos estructuradas privadas para conocer el acceso a tratamientos y el uso de biomarcadores, en CCRm en Argentina, Brasil y México. **Resultados:** En el periodo analizado se identificó un incrementó en el uso de pruebas para RAS, BRAF y estabilidad microsatelital en los 3 países. En relación con los tratamientos disponibles, en primera línea, las terapias más utilizadas son quimioterapia y quimioterapia en combinación con inhibidores de EGFR o con anti-VEGF. **Conclusiones:** Nuestro estudio presenta datos de fuentes privadas para 3 de los países más grandes de la región que pueden ser de utilidad para la toma de decisiones en las instituciones de salud de Latinoamérica, dado que no existe suficiente información pública disponible sobre el acceso a tratamientos para CCR.

Palabras clave: Cáncer colorrectal metastásico. Biomarcadores. RAS silvestre. Terapias dirigidas. Latinoamérica.

***Correspondence:**

Cecilia Colombero
E-mail: cecilia.colombero@merckgroup.com
2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 24-05-2022

Date of acceptance: 29-11-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000074

Available online: 19-12-2022

Gac Mex Oncol. 2023;22(1):24-33

www.gamo-smeo.com

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is among the three most frequent cancers in Central and South America. Representing 8% and 7.7% of all cancer cases among males and females, respectively, trends in most countries in the region reveal rising age-standardized mortality rates¹. In addition, more than 50% of diagnosed patients with CRC will eventually develop metastatic disease which is inoperable in the majority of patients².

Metastatic CRC (mCRC) is characterized by molecular heterogeneity and particularly dismal outcomes³. Current options for mCRC include cytotoxic chemotherapy, targeted therapies, and, most recently, immune checkpoint inhibitors. Decision on treatment selection is based on the patient's clinical characteristics with biomarkers playing an important role given his diagnostic, predictive, or prognostic features⁴. Current mCRC biomarkers include mutations in proteins downstream the epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling pathway, including K-RAS, N-RAS, and BRAF; mismatch repair proficiency or microsatellite instability (MSI); and HER2 expression (human EGFR2). The frequency of RAS mutation in CRC is 48.5%⁵. With KRAS mutation representing around 36% and NRAS 3%⁶, other reference reported specifically for mCRC that KRAS mutation prevalence is approximately 40%³. BRAF mutations are found in the tumors of between 8% and 12% of patients with mCRC and are almost exclusively non-overlapping with RAS mutations while tumors with MSI represent only 4-8% of tumors in patients with mCRC⁷.

Clinical guidelines (ESMO and NCCN) recommend testing for RAS (KRAS and NRAS) and BRAF at the time of mCRC diagnosis and before first-line therapy⁴, universal MSI testing is also recommended given its predictive value for the use of immune check points inhibitors in the treatment of mCRC patients⁷⁻⁹. RAS mutational status is a negative predictive marker for therapeutic choices involving EGFR antibody therapies (cetuximab or panitumumab) in the metastatic setting. Anti-EGFR agents have shown benefits for patients with RAS wild-type (RASwt) tumors in several trials, with better clinical outcomes in the left-sided tumors in which EGFR expression is enriched in comparison with the right-sided tumors⁶. The latter should be considered along with other clinical factors to decide on first-line therapy. BRAF mutations are a significant negative prognostic marker for patients with mCRC⁷. The typical continuum of care for mCRC patients involves

a first-line induction therapy followed by maintenance therapy, second- and third-line therapy, and best supportive care. In the first-line setting, a chemotherapy backbone that includes a fluoropyrimidine plus oxaliplatin or irinotecan accompanied by a targeted agent, such as an antibody targeting receptors for vascular endothelial growth factor (VEGF) or EGF, is recommended based on the clinical characteristics of patients. NCCN and ESMO guidelines recommend using cetuximab or panitumumab in confirmed RASwt and BRAFwt patients⁶. Primary tumor location is a prognostic factor in patients with mCRC: RASwt left-sided tumors gain a clear benefit from initial treatment with CT combined with an anti-EGFR drug, and anti-VEGF agents could be considered as an alternative choice. The selection of treatment in second and further line therapies relies on the patient's clinical status and, more importantly, on the systemic therapies provided upfront. Anti-angiogenic agents (e.g., bevacizumab, ramucirumab, and afilbercept) with chemotherapeutic agents are indicated for most patients in the second-line treatment. For patients receiving third-line treatment, ESMO guidelines consider cetuximab or panitumumab in RASwt and BRAFwt patients not previously treated with EGFR antibodies and regorafenib (a multi-kinase inhibitor) or TAS-102 (trifluridine/tipiracil) if they have already been treated with EGFR antibodies⁷. Thus, in-depth analysis of the tumor characteristics, including molecular profiling, maximizes the probability of success when treating mCRC patients. Nevertheless, there is little evidence about the use of these tests and of the guided selection of therapy in mCRC patients in Latin American countries. In general, the region shows relevant inequalities regarding cancer data collection, population coverage, and quality of registers. It has been reported that population-based cancer registries (PBCRs) cover only 30%, 25%, and 10% of the population in Argentina, Brazil, and Mexico, respectively. Furthermore, when high-quality PBCRs are available, these proportions are reduced to <10%, about 5% and 0%, for these countries, respectively¹.

Considering the lack of data from public sources regarding treatment options for mCRC patients in Latin America, we used private data datasets to provide elements for discussion in the region's medical community regarding treatment decision-making among mCRC patients. As an example, we analyzed the cases of Argentina, Brazil, and Mexico and performed descriptive analyses of the trends in the use of biomarkers and their relationship with the use of targeted therapies among mCRC patients.

Material and methods

This descriptive study leverages two non-public data sources to describe and outline a general landscape of the clinical characteristics and management of mCRC on patients with RASwt tumors in Argentina, Brazil, and Mexico, throughout a 3-year time span (2017-2019). Both data sources are designed and managed by a global human data science company with extensive background and capabilities in developing data collection instruments for research purposes. The supervision of data collection and data analysis was in charge of a professional team with strong experience on these tasks.

For Argentina and Brazil, the data source was a quantitative study designed *ad hoc* for the market of oncological products indicated for the treatment of mCRC. The study consists of online interviews applied to a sample of medical specialists who are requested to fill in a questionnaire ("Patient Diary") that, in a strictly anonymized way, collects data on the clinical condition of up to six patients per physician. This encompasses demographic characteristics (age and gender), baseline clinical data at the time of diagnosis, as well as monitoring, treatment, follow-up, and health outcomes along the evolution process of patients. The inclusion criteria for patients are clearly defined and are shown to the physician at the beginning of the survey. The data collection instrument only includes closed questions and specifies instructions to be answered based on the medical records of each patient. Along the questionnaire, there are several electronic quality controls, such as confirmation messages (to go on) and cell blocking in case of inconsistent data. Thus, the data obtained come from real experience and reflect the achieved results in the context of everyday medical practice.

The sample of physicians was predetermined for each country according to the following inclusion criteria: to be a certified specialist in oncology and to be providing medical care and/or active follow-up to a minimum of six patients diagnosed with mCRC at the time of the interview. Inclusion criteria for patients were the following: to be at least 18 years old, to have an mCRC diagnosis, to be receiving pharmacological treatment for cancer, or having received it recently, and being under active medical surveillance by an oncologist, including a consultation visit within the past 3 months before the survey. During the data collection period, a team of specialists from the interviewing company reviewed each of the filled-in questionnaires to verify that

the answers were complete and searched for possible inconsistencies. If any inconsistencies or missing data were found, the physicians were asked to make the necessary modifications. In addition, a search was carried out specifically aiming at identifying possible adverse events that were subject to generation of a pharmacovigilance report. The answers to the survey were collected quarterly (Q1-Q4). Selected physicians could vary in the different quarters, making this a dynamic panel of consulting oncologists. To avoid patient clustering, the number of patients per physician was limited to six per quarter. Results are presented as a percentage of all answers for each question.

For Mexico, data were obtained from a private validated oncology database. This instrument is a cross-sectional, syndicated, and anonymized survey that collects unbiased patient-level data provided at one specific point in time from a sample of cancer-treating physicians. The survey captures quarterly current treatment patterns in the cancer population also covering treatment modalities, most recent treatment, and patient profile as well as biomarkers tests, tumor localization, and stage for 15 types of cancer. Only mCRC cases were considered for the study. All the patients who were included in the survey had been personally treated by the oncologist during the most recent quarter. Database management included high-level quality control standards for the data collection, coding, processing, and creation of the final dataset.

For both databases, data from Q2 and Q4 of three consecutive years (2017, 2018, and 2019) were extracted from the analysis. The analysis of tumor variables includes the conduction of biomarker tests (RAS, BRAF, and MSI) and localization (right, left, and transversal); also, the preferred treatment schemes per line of treatment for RASwt tumors are depicted. Each variable is described per quarter and by country.

Results

The number of oncologists included in the survey varied from 40 to 96 across the three countries and quarters with an average of 48, 83, and 78 oncologists per quarter assessment for Argentina, Brazil, and Mexico, respectively. The average number of patients included per quarter was 286 for Argentina, 498 for Brazil, and 167 for Mexico (Table 1). In Argentina, the proportion of oncologists working in the private and public health-care system was similar across all periods while private practice was highly predominant in

Table 1. Number of oncologists per country and number of patients included

	Q2-2017		Q4-2017		Q2-2018		Q4-2018		Q2-2019		Q4-2019	
	T0s	n										
Argentina	40	238	49	292	50	299	50	297	50	293	50	295
Brazil	81	481	99	591	80	477	80	478	80	480	81	483
Mexico	NA	NA	NA	NA	96	173	84	153	70	160	62	183

NA: Not available, n: Number of patients, T0s: Treating oncologists.

Table 2. Proportion of oncologists in public/private health care institutions

	Q2-2017	Q4-2017	Q2-2018	Q4-2018	Q2-2019	Q4-2019
Argentina Private Public	60% 40%	49% 51%	44% 56%	54% 46%	60% 40%	60% 40%
Brazil Private Public	68% 32%	81% 19%	100% 0	100% 0	100% 0	100% 0
Mexico Private Public	NA NA	NA NA	27% 73%	26% 74%	24% 76%	26% 74%

NA: Not available.

Brazil. On the other hand, public practice oncologists were predominant in Mexico (Table 2).

Regarding the molecular profiling of mCRC tumors, the proportion of patients tested for different biomarkers increased across quarterly assessments in the three countries with RAS testing being the most frequent in Argentina and Brazil. The proportion of patients tested by oncologist for RAS increased by 15% from Q2-2017 to Q4-2019 in Argentina, notably this increase was of 29% for Brazil in the same period. In Mexico, the proportion of RAS testing was fairly stable, only increasing 3% from Q2-2018 to Q4-2019. These values are lower when compared to the other two countries (Fig. 1A). In the RASwt patient subgroup, tumor localization was characterized (Fig. 1B). The majority of patients had tumors on the left side of the colon followed by the right-sided tumors and a smaller fraction showed tumors on the transverse colon. These trends were observed regardless of the country analyzed and the time period. The left-sided RASwt mCRC tumors, in Argentina, range from 57 to 63%, and while Brazil shows similar results (54-57%), in Mexico, the proportion is around 50% in the last three quarters reported (Q4-2018 to Q4-2019). Furthermore,

in RASwt patients, BRAF testing showed a similar increasing trend in Argentina and Brazil with less than 20% tested in Q2-2017 and 48% in Q4-2019 in both countries. However, in Mexico, BRAF testing requests were higher in general, starting at 35% of RASwt patients in Q2-2018 and peaking at 71% in Q2-2019 (Fig. 1C). The least analyzed biomarker was MSI, with low numbers in the three countries. However, for Argentina and Brazil, there is an increasing trend toward the Q-4 in 2019, with 19% and 27% more patients being tested in Q4-2019 compared to Q2-2017, respectively. In Mexico, testing rates among RASwt patients were below 20% in all quarters assessed (Fig. 1D).

As we have already mentioned, the molecular characteristics of the tumors in mCRC patients are a key feature to be considered before initiating first line chemotherapy with or without the addition of targeted therapy. The possible treatment schemes for the first and second line were grouped as follows: chemotherapy alone, chemotherapy plus an anti-EGFR agent (cetuximab or panitumumab), chemotherapy plus an anti-VEGF agent (bevacizumab) immunotherapy (pembrolizumab), and other therapies that were not specified.

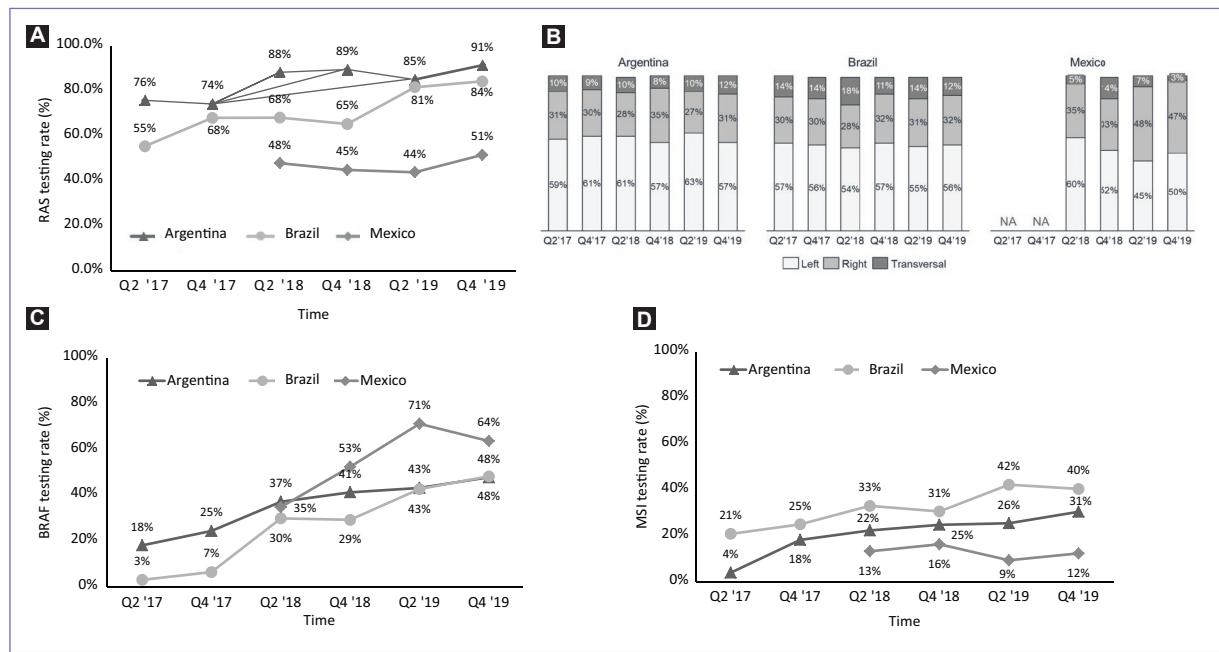


Figure 1. Access to metastatic colorectal cancer genetic testing in Argentina, Brazil, and Mexico from 2017 to 2019 and tumor localization in RASwt patients. RAS testing rate (%) per period (A); tumor localization in RASwt patients per period (B); BRAF testing rate (%) per period (C); MSI testing rate (%) per period (D), NA: Not available.

In RASwt patients, regardless of tumor localization, the use of chemotherapy alone was slightly higher in Brazil (20-37%) compared to Argentina (14-22%) and Mexico (12-24%). Conversely, the addition of an anti-EGFR agent to the chemotherapy backbone was the preferred choice of therapy in all three countries across all time points analyzed. In Mexico, the usage of anti-EGFR agents was the highest, reaching 76% in 2018 (Q2), while Brazil showed a stable increase over time and Argentina had the most stable proportion ranging from 53% to 62% (Fig. 2A). When the left-sided RASwt tumors were considered, the addition of anti-EGFR agents in the first line was largely the therapy of choice in all three countries. This therapy was selected by over 50% of all physicians regardless the time point analyzed (Fig. 2B). There was a fraction of patients with RASwt tumors that received a chemotherapy backbone plus an antibody targeting VEGF (bevacizumab), this varied from country to country yet never surpassed 26% (Fig. 2A). When focusing on RASwt left-sided tumors, this percentage dropped in all cases ranging from 12% to 22%.

As a part of the continuum of care, mCRC patients can be treated with subsequent therapy on progression. In the second-line setting, chemotherapy alone is used in Argentina and Brazil in the same proportion as in the first line, while in Mexico, physicians do not favor

this regimen. Interestingly, there is a trend of increased use of anti-angiogenic therapy accompanying chemotherapy in detriment of the addition of anti-EGFR agents in the second line in all countries. This is likely due to the use of anti EGFR agents in the first line for these patients. Furthermore, immunotherapy became a choice for Brazil and Mexico for mCRC patients although in a low proportion (Fig. 3A). In the third-line setting, other treatment options become available for refractory mCRC, such as TAS-102 (trifluridine/tipiracil hydrochloride), a drug that prevents DNA synthesis, and regorafenib, a multi-kinase inhibitor with an angiogenic activity. Thus, the landscape of treatment appears more complex and heterogeneous as fewer patients are suited for these later line therapies. Given the limited number of patients reported in Mexico for third-line treatment, only data from Argentina and Brazil are presented (Fig. 3B).

Chemotherapy alone is widespread as a treatment choice but when comparing between countries and over time, there is not a clear trend. In Argentina, the use of TAS-102 in 3L steadily increased in 2018 and 2019, while the proportion of anti-EGFRs use was also lower. In Brazil, anti-EGFRs were quite frequently used in 2017 with over 50% dropping in Q4 2019 to just 20%, while anti-angiogenic therapy showed dispersed results over time (3-57%). Interestingly, immunotherapy as a

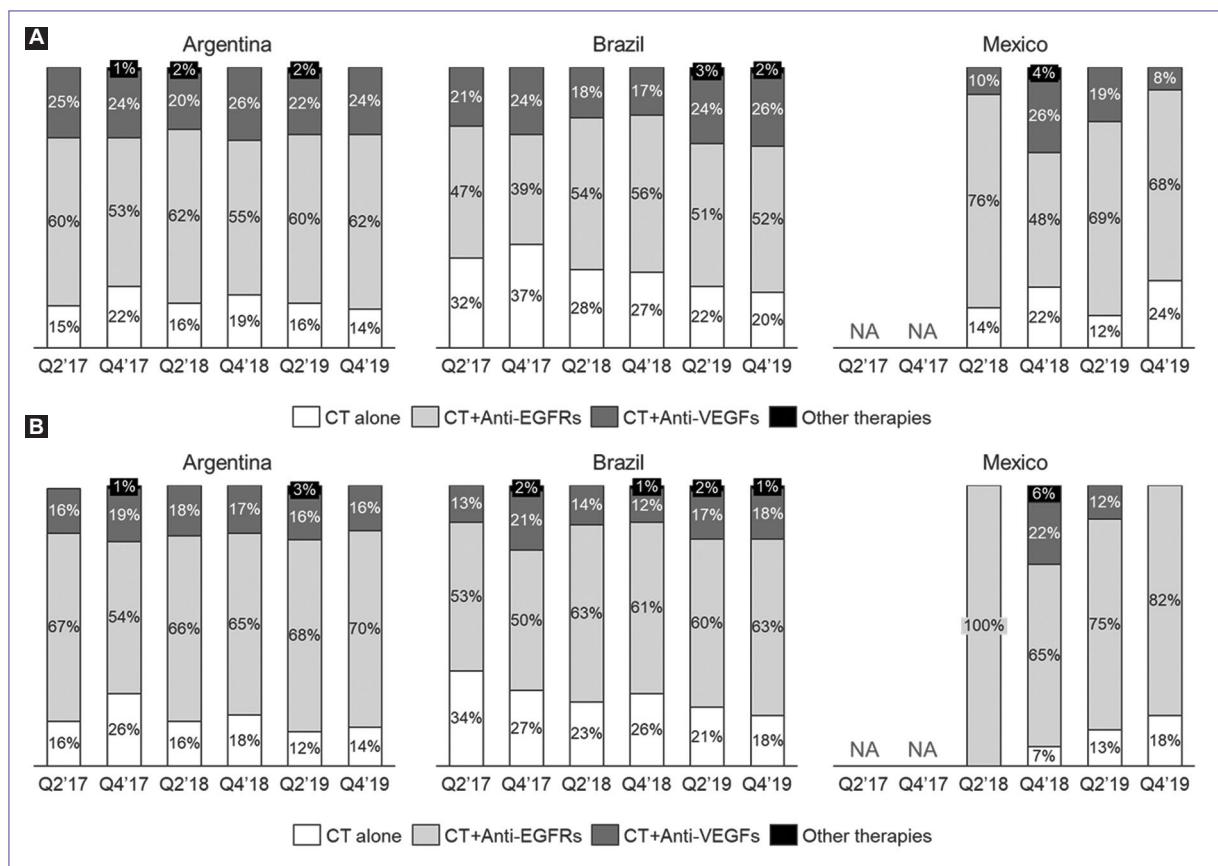


Figure 2. Chemotherapy and therapies used in metastatic colorectal cancer (mCRC) RASwt patients in first line. The first-line therapy in all mCRC RASwt patients per period in Argentina, Brazil, and Mexico (**A**); the first-line therapy in patients with the left-sided RASwt mCRC per period in Argentina, Brazil, and Mexico (**B**); CT, Chemotherapy alone; NA, Not available; anti-EGFRs (cetuximab and panitumumab); anti-VEGFs (bevacizumab).

third-line agent was only seen in Brazil in Q4 2019 (16%). BRAF mutations may occur in mCRC patients who are wild type for K-RAS and N-RAS proteins (RASwt); this subset is shown in the three countries analyzed as a percentage of all mCRC cases in the database analysis. The prevalence of BRAF mutations in Argentina increased from 8% to 13% in 2 years (Fig. 4A), it should be kept in mind that the rates of BRAF testing also increased during this period (Fig. 1C). Similar rates are seen in Brazil with 13-14% in 2019 (the only available data). However, Mexico shows distinct results with a prevalence of only 4-7% in spite of having higher rates of BRAF testing.

Treatment of BRAF^{mt} patients always included targeted therapy plus chemotherapy in all countries and across all time points (Fig. 4B). Antibodies targeting VEGF (bevacizumab) dominated in Argentina (56-85%), while in Brazil, this varied over time showing an increasing trend toward the end of 2019. Treatment data

for Mexico are scarce given the low percentage of mutated patients and thus not presented.

Discussion

Cancer-related public data systems in Latin American countries have certain limitations. One way to address the lack of data is to leverage private databases developed for commercial purposes, which can help complement or expand the knowledge related to these health conditions at the population level. In this study, we aimed to describe the landscape of CRC medical care in 3 Latin American countries. Our intention was to provide elements for discussion and to generate research questions and hypotheses to be tested, to stimulate further research work.

During the study period, the use of biomarker tests (RAS, BRAF, and MSI) increased in the three countries, as suggested by the most recent international guidelines, but

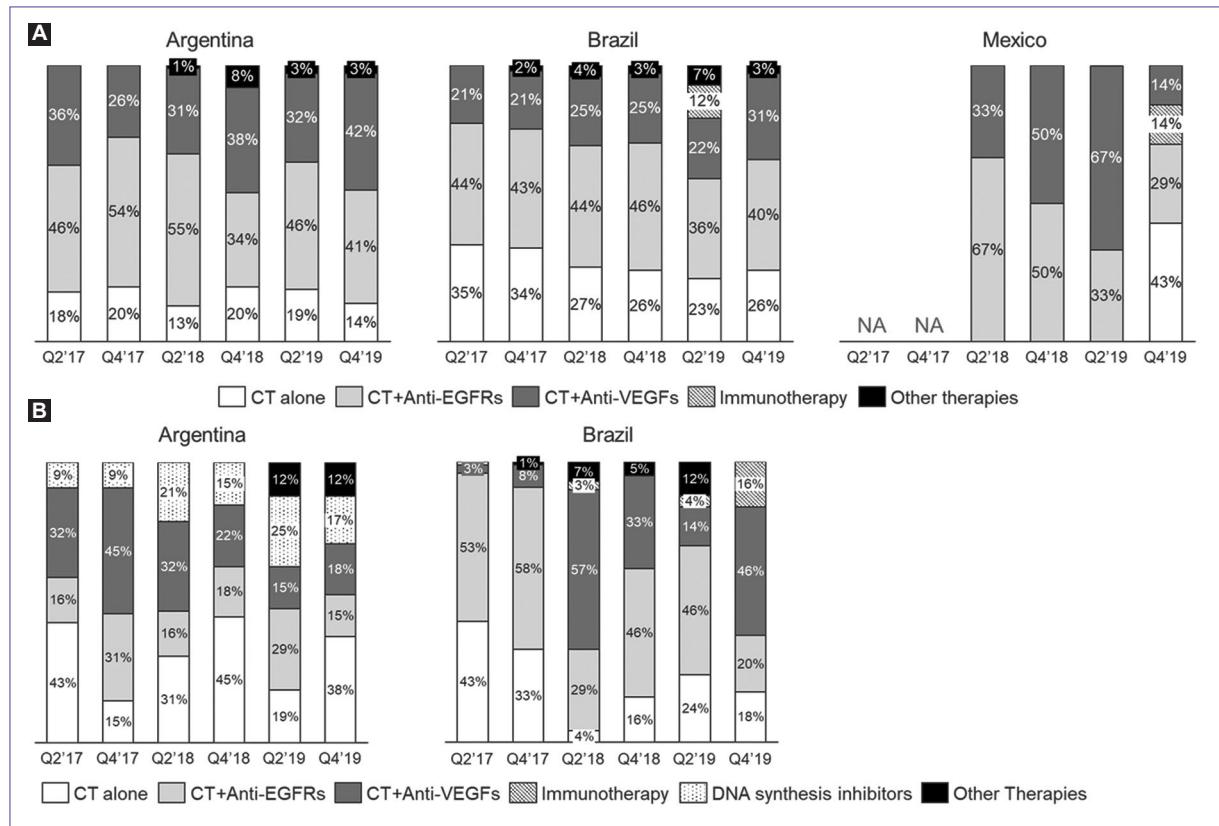


Figure 3. Chemotherapy and therapies used in metastatic colorectal cancer (mCRC) RASwt patients in second (A) and third line (B). The second-line therapy in mCRC RASwt patients per period in Argentina, Brazil, and Mexico (A); the third-line therapy in mCRC RASwt patients per period in Argentina and Brazil (B); CT, Chemotherapy alone; NA, Not available; anti-EGFRs (cetuximab and panitumumab), regorafenib, anti-VEGFs (bevacizumab), immunotherapy (pembrolizumab), and DNA synthesis inhibitors (TAS-102).

in different proportions. RAS testing grew by 29% points in Brazil (from 55% to 84%), 15 in Argentina (from 76% to 91%), and in 3% points in Mexico (from 48% to 51%). The use of the BRAF test increased in a more evident way: in Brazil, it went from only 3% of patients to 48%, while in Argentina, it went from 18% to 64%. In the case of Mexico, the first available data in Q2-2018 were 35%, which increased up to 71% and then decreased to 64% in the last measurement. The high rate in Brazil is likely due to the predominance of specialists with private practice, while Mexico, on the contrary, mostly has a public clinical practice and the testing rates are low. In the case of Argentina, the reason behind this increase may be related to the incorporation of BRAF testing into the gene panel supported by the pharmaceutical industry; this may also be explaining the rising trends depicted here.

The trends for MSI testing rates were different. Although there was an increase in its use in Brazil (from 21% to 40%) and particularly in Argentina (from 3% to 31%), Mexico showed a remarkably low rate with

only 12%. Considering this test is recommended in patients diagnosed with CRC regardless the stage of disease (6), this could explain the lower rates observed in the metastatic setting. Yet, other factors may come into play, such as limited testing which is the case in Mexico and Argentina. In addition to its high cost, the current non-approval by regulatory agencies for the use of immunotherapy in patients with mCRC with MSI may also explain the lower testing index. The assessment of MSI is key to rule-out familial forms of CRC (6) and it also guides treatment with immunotherapy in the metastatic setting (10). In general, tumor localization in RASwt patients showed a similar distribution in Argentina and Brazil, with more than half located on the left side, about a third on the right side and around 10% within the transverse colon. The measurements in Mexico showed more variability, with the left side tumors moving from 60% to 45% with the last report in 50%. Similarly, the right side tumors had the highest value with 48% and

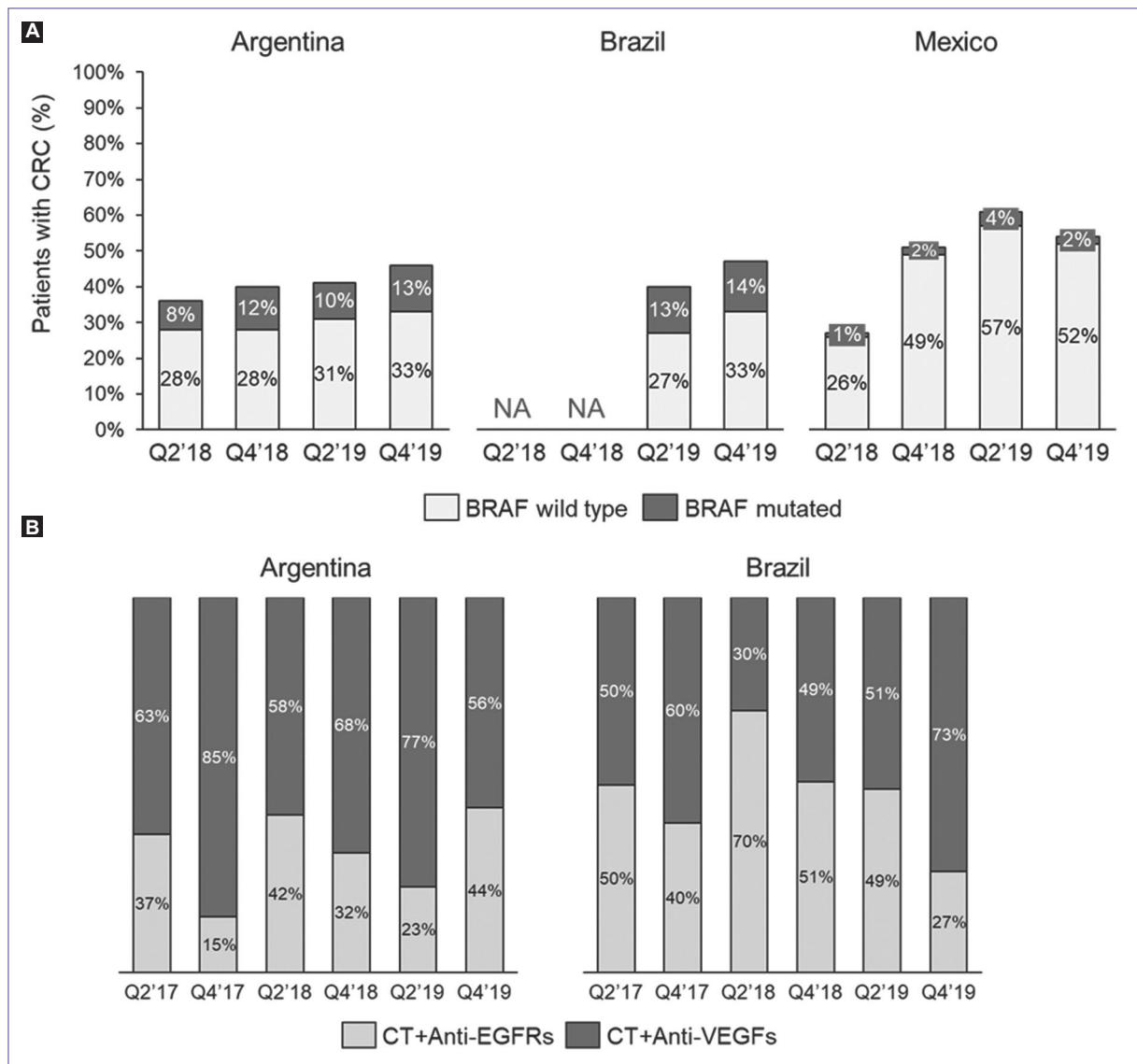


Figure 4. BRAF prevalence in all reported metastatic colorectal cancer (mCRC) patients and first-line treatment in BRAF-mutated mCRC patients. Prevalence of BRAF mutation per period in Argentina, Brazil, and Mexico (**A**); the first-line therapy in BRAF-mutated mCRC patients per period in Argentina and Brazil; NA, not available; anti-EGFRs (cetuximab and, panitumumab) and anti-VEGFs (bevacizumab).

the lowest with 33%; while the transversal ranged from 14% to 3%.

With regard to first-line treatment for RASwt patients, chemotherapy plus an anti-EGFR agent was the preferred treatment for both, left- and right-sided tumors in the three countries. When the left-sided RASwt tumors were considered, there was a higher use of this combination. This is in agreement with the enriched EGFR expression, reported for the left-sided tumors compared with the right-sided tumors⁶. For the second option of therapy, there is a variation among the measurements

across countries as well as variability within the three countries, which involve chemotherapy plus anti-VEGFs and chemotherapy alone. Although it is not possible to outline a defined trend in the analyzed periods or by country, in the case of Mexico, many of the patients are from public medical institutions where the lack of resources limits the use of anti-EGFR agents in the first-line treatment of patients with RASwt mCRC and other treatment options must be chosen.

The usage of anti-EGFR agents in second-line therapy can be considered if the tumor is RAS and BRAF

wild type (and left primary tumor) but the patients who received a first-line EGFR-based therapy should be switched to a VEGF-targeted agent⁴. In our analysis, the proportion of patients receiving anti-EGFR agents in the second line is between 34% and 55% in Argentina and Brazil, while in Mexico, this proportion is more variable (29-67%). This could be the case for patients who did not receive it in first line. Other factors that might also play a role are access to biomarker testing and/or to targeted therapy.

As expected, we found a wider range of options for third-line therapies, with drugs such as TAS-102 and regorafenib becoming available in this setting. Factors guiding treatment selection include not only the molecular profile of the tumor but also importantly the characteristics of the patient, potential severe adverse events, and agents used in previous lines¹⁰. Furthermore, as of the end of 2020, immunotherapy should be considered for the treatment of mCRC MSI-H patients. Nevertheless, this option is not registered in Latin America for this specific indication in the first line but in subsequent therapies¹¹. Clinical trial enrolment is suggested, especially for BRAF- and HER2-directed combinations⁴. Furthermore, there is evidence that including an anti-EGFR drug (such as cetuximab) for the second time in the third line in patients with RASwt mCRC that had a good response in the first line to this agent, can be a valid option of treatment¹².

The proportion of mCRC patients with BRAF mutation was approximately 10% in Argentina and Brazil and notoriously lowers in Mexico (2%). These proportions are in agreement with the frequency of patients with BRAF-mutated mCRC reported in the region, 7.8% for Latin America¹³ and 10.6% in Canada¹⁴. BRAF-mutated mCRC has a poor prognosis¹⁴ and the presence of the most common pathogenic variant (p.V600E) is associated with a low response to anti-EGFR therapy⁶. Current first-line chemotherapy for these patients includes the combination of a fluoropyrimidine and either irinotecan or oxaliplatin¹⁵. As we report here, physicians in Brazil and Argentina also add biological agents, anti-VEGFRs, or anti-EGFRs to chemotherapy.

Analysis of population-level health data provides the opportunity for improving the patient care process, through the identification of uncovered needs, by assessing trends in clinical practice, or by thoroughly planning the acquisition of the necessary resources for health care. In this paper, we provided meaningful results that describe the landscape of mCRC diagnosis and management in 3 Latin American countries using data from private sources. These data add value given

the scarcity of official information and allow for better understanding of the current situation to improve the diagnosis and treatment of the disease in the region.

Conclusions

Within Latin American countries, cancer-related data availability is limited. Alternative data sources, such as market research or private databases, can be a good complement to help identify improvement opportunities in the care process, either at the clinical level or at the resource planning stage.

Funding

This work was financially supported by Merck KGaA. An independent vendor was hired to collect and perform an analysis of private databases designed for market research purposes.

Conflicts of interest

The authors declare the following financial interests/personal relationships which may be considered as potential competing interests:

- Dr. Juan O'Connor has received research grants from Merck, MSD, and Servier, speaker fees for activities supported by educational grants from Merck, Servier, AMGEN, and Bayer and consultant fees from Merck, Servier, Bayer, BMS, and Amgen.
- Dr. Torrecillas has received research support from Roche, AstraZeneca, and Bayer, speaker fees from MSD, Merck KGaA, AMGEN, and Bayer, and consultant fees from Roche, BMS, and Asta Médica Mexicana.
- Dr. Francisco Alvarado is employed by Merck KGaA as External Medical Advisor in Latin America.
- Dr. Cecilia Colombero is employed by Merck KGaA as Medical Scientific Liaison Oncology in Argentina.
- Dr. Andre Sasse has received honoraria from Roche, Astellas Pharma, Janssen-Cilag, Bristol-Myers Squibb, Merck, MSD, Novartis, and has received institutional research grants from Bristol-Myers Squibb.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Piñeros M, Abriata MG, Mery L, Bray F. Cancer registration for cancer control in Latin America: a status and progress report. *Rev Panam Salud Pública*. 2017;41:e2.
2. Henry JT, Johnson B. Current and evolving biomarkers for precision oncology in the management of metastatic colorectal cancer. *Chinese Clin Oncol*. 2019;8:49.
3. Khan K, Valeri N, Dearman C, Rao S, Watkins D, Starling N, et al. Targeting EGFR pathway in metastatic colorectal cancer-tumour heterogeneity and convergent evolution. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:153-63.
4. Modest DP, Pant S, Sartore-Bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70-83.
5. Boleij A, Tack V, Taylor A, Kafatos G, Jenkins-Asherson S, Tembulyser L, et al. RAS testing practices and RAS mutation prevalence among patients with metastatic colorectal cancer: results from a Europe-wide survey of pathology centres. *BMC Cancer*. 2016;16:825.
6. Xie YH, Chen YX, Fang JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther*. 2020;5:22.
7. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422.
8. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer (version 4.2020). *Cancer Treat Research*. Published online. Philadelphia, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2020.
9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Genetic/Familial High-Risk Assessment : Colorectal (version 1.2020). Published online. Philadelphia, PA: National Comprehensive Cancer Network; 2020.
10. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, O'Connor JM, Strickler JH, Malka D, et al. Third-or later-line therapy for metastatic colorectal cancer: reviewing best practice. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18:e117-29.
11. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: the phase 3 KEYNOTE-177 study. *J Clin Oncol*. 2020;38(18 suppl):LBA4.
12. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a Phase 2 single-arm clinical trial. *JAMA Oncol*. 2019;5:343-50.
13. Hernández-Sandoval JA, Gutiérrez-Angulo M, Magaña-Torres MT, Alvizo-Rodríguez CR, Ramírez-Plascencia HH, Flores-López BA, et al. Prevalence of the BRAF p.v600e variant in patients with colorectal cancer from Mexico and its estimated frequency in Latin American and Caribbean populations. *J Investig Med*. 2020;68:985-91.
14. Chu JE, Johnson B, Kugathasan L, Morris VK, Raghav K, Swanson L, et al. Population-based screening for BRAF V600E in metastatic colorectal cancer reveals increased prevalence and poor prognosis. *Clin Cancer Res*. 2020;26:4599-605.
15. Taieb J, Lapeyre-Prost A, Puig PL, Zaanan A. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. *Br J Cancer*. 2019;121:434-42.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

El consentimiento informado en cáncer hereditario

Rosa Ma. Álvarez-Gómez^{1,2}, Ingrid Vargas-Huichochea³, Luis A. Herrera-Montalvo⁴ y Ma. Asunción Álvarez-del Río^{3*}

¹Clinica de Cáncer Hereditario, Instituto Nacional de Cancerología; ²Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, Área de Humanidades en Salud (Bioética), UNAM; ³Facultad de Medicina, División de Investigación, Departamento de Psiquiatría y Salud Mental, UNAM; ⁴Dirección General, Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México, México

Resumen

El término «consentimiento informado» (CI) se refiere al proceso comunicativo indispensable para el acto médico y de investigación, donde una persona aprueba la realización de acciones de diagnóstico y/o tratamiento, o su participación en un protocolo, con pleno conocimiento del objetivo, beneficios, limitaciones y potenciales complicaciones de su decisión. El CI implica elementos éticos indispensables: a) la información, suficiente y clara para facilitar su comprensión; b) la capacidad de la persona invitada para tomar decisiones, siendo competente física, mental y legalmente, y c) la voluntariedad del proceso, para una decisión libre de coerción. En el análisis genético de predisposición a cáncer se han documentado retos bioéticos específicos del CI como la explicación de información compleja, resultados de relevancia futura para la salud propia y familiar, la propiedad del resultado y la incertidumbre de resultados de significado incierto, entre otros. Existe una convergencia del CI con el proceso del asesoramiento genético, cuyo objetivo es educar acerca de las enfermedades hereditarias y sus implicaciones. Su aparente similitud ha restringido la óptima realización de uno u otro proceso, limitando sus respectivos beneficios. La presente revisión busca brindar un panorama del estado del CI en cáncer hereditario, como punto de referencia para acciones que permitan mejorar su aplicación.

Palabras clave: Cáncer hereditario. Investigación en cáncer. Consentimiento informado. Bioética.

The informed consent for hereditary cancer

Abstract

The term Informed Consent (IC) refers to the indispensable communicative process for the medical and research act, where a person approves the performance of diagnostic and/or therapeutic actions, or involvement in a research with full comprehension of the objective, benefits, limitations and potential complications of the decision. The IC involves indispensable ethical elements: a) information, sufficient and clear to facilitate its understanding; b) the capacity of the person invited to make decisions, being physically, mentally and legally competent, and c) the voluntariness of the process, for a decision free of coercion. For cancer predisposition molecular testing, IC bioethical challenges have been documented, for example: clarification of complex information, results of future relevance for health and family, the ownership of the result, and the uncertainty value of certain results, among others. There is a convergence of IC with genetic counseling, which aims to educate about inherited diseases. Their apparent similarity has limited the optimal performance of one or the other processes, restraining their respective benefits. The present review seeks to provide an overview of the status of IC in hereditary cancer, as cardinal point for improve its application.

Keywords: Hereditary cancer. Cancer research. Informed consent. Bioethics.

***Correspondencia:**

Ma. Asunción Álvarez-del Río

E-mail: asun57@gmail.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 30-01-2022

Fecha de aceptación: 29-09-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000016

Disponible en internet: 28-11-2022

Gac Mex Oncol. 2023;22(1):34-40

www.gamo-smeo.com

Introducción

Las enfermedades oncológicas representan patologías donde la información brindada resulta crucial para el entendimiento de la historia natural de la enfermedad, las opciones terapéuticas y las decisiones inherentes, tanto para el paciente como para su familia. La información otorgada al paciente con cáncer, ya sea como parte de su atención médica o en una investigación, busca ser transmitida en el entorno de los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía¹. En bioética, el consentimiento informado (CI) se considera como el proceso que mejor transmite la información, enfatizando el respeto a la autonomía del individuo^{2,4}.

El término «consentimiento informado» (*informed consent*) fue utilizado por primera vez en 1957 durante el juicio de Martin Salgo vs. Leland Stanford University Board of Trustees en California, EE.UU. La demanda legal versaba respecto a la responsabilidad del grupo de médicos tratantes sobre la discapacidad física de un paciente, secundaria a estudios radiológicos con fines diagnósticos. La sentencia judicial detalló que el personal médico está obligado a «obtener el consentimiento» e «informar adecuadamente» al paciente, antes de tomar la decisión de realizar un estudio diagnóstico o un tratamiento. La sentencia subrayó el derecho del paciente a una información de calidad y la obligación médica de brindar esta información^{5,6}.

Desde su concepción, el CI constituye uno de los temas más abordados y debatidos en el campo de la bioética. La revisión narrativa del tema, asociado al cáncer hereditario, busca ser punto de partida para la reflexión, que permita visualizar al CI más allá de una autorización y facilitar su entendimiento como un proceso⁷⁻⁹.

Los orígenes del consentimiento informado: una mirada histórica

El CI se define como la anuencia dada por un individuo capaz, quien después de recibir la información necesaria, la comprende suficientemente y toma decisiones, sin coerción, para aceptar o rechazar la realización de un procedimiento médico o para participar de una investigación^{10,11}.

La historia del CI tiene su punto de partida en la experimentación con seres humanos durante la Segunda Guerra Mundial¹². En 1931, el Ministerio de Sanidad del Reich alemán emitió una regulación relacionada con tratamientos médicos e investigación con humanos. En

esta se reconocía el derecho del paciente, o representante legal, a otorgar su consentimiento para realizar acciones diagnósticas/terapéuticas, y a participar en ensayos clínicos y experimentos¹³. Sin embargo, esta normativa no fue aplicada en territorio alemán durante la Segunda Gran Guerra. Particularmente, se excluyó su aplicación con la comunidad judía y gitana en los campos de concentración.

Al concluir la guerra, el Tribunal de Núremberg, con los historiales atroces de experimentación con seres humanos, inició el establecimiento de principios morales, éticos y legales involucrados en la investigación con seres humanos¹⁴. De tal forma, la investigación ha guiado el desarrollo del CI en distintos contextos y orientado su aplicación en la práctica clínica. El ahora citado «Código de Núremberg», forjado en 1946, en su primer punto hace alusión al «consentimiento voluntario» del sujeto de investigación. El punto señala que el individuo debe ser capaz de consentir su participación en un entorno libre de presión, fraude, engaño o coerción. Así mismo, debe de tener a su disposición la información suficiente del estudio donde participará, incluyendo la naturaleza, duración y propósito de la práctica; inconvenientes y peligros previsibles y posibles efectos secundarios. Un punto relevante es que además de contar con la información, se debe asegurar su comprensión, como para permitir «una decisión lúcida y con conocimiento de causa»¹⁵.

En 1948 la Organización de Naciones Unidas (ONU) adoptó el Código de Núremberg, lo que dio pie a otros documentos, como la Declaración de Helsinki¹⁶. Promulgada en 1964, en el contexto de la 18 Asamblea Mundial de Médicos, la Declaración de Helsinki contiene una serie de recomendaciones que buscan guiar la investigación biomédica en seres humanos¹⁷. Dichas recomendaciones se han mantenido vigentes gracias a actualizaciones periódicas. Recientemente se modificó respecto a las obligaciones postinvestigación, la investigación en grupos vulnerables y consideraciones sobre el uso de placebo¹⁸.

Otros documentos legales han tomado como base la preservación de la salud y el respeto a la autonomía de los individuos, bandera del Código de Núremberg y de la Declaración de Helsinki. Ejemplos se encuentran en el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (AMM, 1954), los Principios de Ética Médica de la Asociación Médica Americana (2000), la Guía para la Protección de Sujetos Humanos del Departamento de Salud, Educación y Bienestar de los Estados Unidos (1971), así como la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, promulgada en 1984¹⁹.

En el contexto de la jurisprudencia mexicana, la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico (NOM-004-SSA3-2012) establece la obligatoriedad del CI en situaciones tales como: la hospitalización en pacientes psiquiátricos, las intervenciones quirúrgicas, los procedimientos para el control de la fertilidad, la participación en protocolos de investigación, los procedimientos diagnósticos o terapéuticos que impliquen riesgos (físicos, emocionales o morales), los procedimientos invasivos, los procedimientos que produzcan dolor físico o emocional, y los procedimientos socialmente invasivos, asociados a exclusión o estigmatización²⁰. Así mismo, se evidencia la obligatoriedad del CI en la ya mencionada Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud, las leyes Estatales de Salud, el Reglamento de Servicios Médicos del IMSS, las normas emitidas por la Comisión Nacional de Certificación de Establecimientos de Salud y las Cartas de los Derechos de los Pacientes (CONAMED)¹⁹.

Respecto al papel del CI en investigación, la Ley General de Salud en la materia en su capítulo I, artículos 20 al 27, detalla las características y requisitos del CI. Así mismo, la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Coincidir, ley y norma, en la virtud del CI como proceso, que lleva al sujeto de investigación a aceptar participar voluntariamente, una vez que ha recibido la información suficiente, oportuna, clara y veraz, sobre los riesgos y beneficios esperados de su participación^{19,21}.

La línea del tiempo del desarrollo del CI ilustra las consecuencias y riesgos sobrevenidos cuando los individuos no son llamados libremente a brindar su CI.

La ciencia y tecnología avanzan, teniendo la posibilidad de opciones de diagnóstico, tratamiento e investigación que involucran la información genética, por medio del análisis de los ácidos nucleicos que lo conforman. El CI que involucra el análisis del ácido desoxirribonucleico (ADN) germinal, con fines médicos y de investigación, amerita una evolución al ritmo de las necesidades en salud y en el conocimiento humano.

Tomando como prototipo el estudio de los genes que predisponen a cáncer, los cuales explican los síndromes de cáncer hereditario, se presentan los conceptos y el marco de manejo del CI en este tenor.

Cáncer hereditario y el consentimiento informado

El ser humano continuamente busca explicaciones para los diversos fenómenos que ocurren a su alrededor,

como las enfermedades que lo aquejan. El cáncer exhibe percepciones únicas en áreas físicas, psicológicas y sociales. En este sentido, existe un grupo excepcional, constituido por personas que presentan una predisposición hereditaria para cáncer, asociada a alteraciones genéticas en genes de susceptibilidad a tumores. Fue en 1866 cuando el neuroanatomista Paul Broca publicó uno de los primeros reportes respecto al cáncer hereditario: la historia de cáncer de mama en 15 miembros de la familia de su esposa. La argumentación del Dr. Broca sobre que el caso constituía evidencia suficiente para demostrar la herencia del cáncer, resultó controvertida en su tiempo²².

Hoy en día se reconoce que entre el 5 y el 10% de las neoplasias en general tienen su origen en una variante patogénica germinal, en alguno de los más de 100 genes de predisposición a cáncer²¹. En algunos tumores, como es el caso del cáncer de mama y de colon, se identifica un grupo adicional del 15 al 20% de pacientes con un componente familiar para la enfermedad, en los cuales no se identifica un origen monogénico, a pesar de múltiples casos oncológicos en un mismo grupo familiar^{23,24}.

Al considerarse una fracción minoritaria en la etiología del cáncer, los síndromes de cáncer hereditario se han considerado «enfermedades raras», lo cual se ha señalado como una barrera para su atención, incluyendo el acceso a los análisis moleculares²⁵. Otra barrera reside en que es relativamente reciente el énfasis dado a la identificación de pacientes con cáncer hereditario, por su relación con las opciones terapéuticas, como tratamientos dirigidos, y la orientación del pronóstico clínico^{25,26}. La comparación de los análisis genéticos somáticos en cáncer, con una mayor difusión y familiaridad en la práctica clínica, con lo realizado en cáncer hereditario, no es tema menor. En ambos casos, el acceso es limitado, por los costos e infraestructura que requieren. Los análisis genéticos tumorales brindan información práctica e inmediata para la toma de decisiones terapéuticas y pronóstico²⁷. Los estudios germinales además permiten acciones de prevención de cáncer en el individuo y familia. Uno y otro ameritarían un CI. No obstante, en los estudios tumorales este es breve y simplificado, ya que se trata de estudios que buscan el entendimiento de un fenómeno biológico, con riesgos mínimos para el paciente (si ya se cuenta con una muestra previa por una cirugía o biopsia; o por una biopsia líquida, con mínima invasión para el paciente). Cuando el estudio tumoral está ligado a un proyecto de investigación, el CI estará enlazado al proyecto, siendo parte de un flujo de acciones para distinguir grupos o elegir brazos terapéuticos²⁸.

En tanto, los análisis germinales evidencian riesgos de herencia, brindan opciones terapéuticas, acciones de reducción de riesgo en otros órganos, y la posibilidad de identificar miembros familiares en riesgo de cáncer^{21,23,24}. Por estas razones, los análisis en cáncer hereditario implican la realización de dos procesos para su mejor entendimiento: un CI y un asesoramiento genético²⁹.

Asesoramiento genético en cáncer hereditario

El asesoramiento genético en oncología es el proceso mediante el cual un paciente es evaluado en su historia personal y familiar, en búsqueda del riesgo hereditario de cáncer³⁰.

Se concibe en dos momentos, separados por la realización de un análisis genético, denominándose por tal motivo asesoramiento genético preprueba y asesoramiento genético posprueba. Durante el asesoramiento genético preprueba se incluye la explicación sobre las características de las pruebas de ADN germinal. En el asesoramiento genético posprueba se abordan las recomendaciones de tratamiento y seguimiento en cáncer hereditario, los mecanismos y riesgos de herencia, así como las acciones de prevención^{24,30}. Este proceso ayuda al paciente a entender las condiciones genéticas y el alcance de estas. El impacto psicosocial del asesoramiento genético ha sido valorado como un factor importante para desencadenar o agudizar síntomas emocionales; el solo hecho de agendar una cita para asesoramiento genético puede generar ansiedad en un paciente y/o su familia. Así mismo, la evocación de recuerdos respecto a pérdidas familiares por cáncer provoca tristeza, culpa y miedo³¹. Algunos pacientes se preocupan por la posible discriminación por una condición hereditaria ante el seguro médico, la relación con la familia, la reacción de la pareja o el impacto del diagnóstico genético en sus decisiones reproductivas. Está demostrado que la información clara y detallada de los objetivos del estudio molecular disminuye la ansiedad³². Por ello se recomienda realizar el asesoramiento genético en paralelo a atención psicológica, en búsqueda del manejo correcto de las posibles reacciones negativas al proceso^{31,32}. A medida de permitir la adaptación y salvaguardar la confidencialidad de la información, los resultados del estudio molecular germlinal se brindan de forma individual, en el contexto del asesoramiento genético posprueba. Esta acción constituye otra diferencia con los estudios moleculares tumorales, ya que el resultado se recibe por los médicos

tratantes, quienes explican los resultados de los estudios y lo aplican al diagnóstico y tratamiento. No se guarda un entorno de confidencialidad, y no amerita un asesoramiento genético preprueba y posprueba, como ocurre en los estudios de predisposición a cáncer³³.

Adicionalmente, el asesoramiento genético también cubre aspectos sociales como la posibilidad de discriminación por cáncer hereditario. En países como EE.UU., la discriminación laboral por motivos genéticos está regulada desde 1996; su reforma de salud, realizada en 2010, prohibió la posibilidad de negar un seguro médico usando la condición de preexistencia por condiciones genéticas³⁴. Otros países, como México, aun no generan leyes o normas que protejan a pacientes con enfermedades congénitas o hereditarias, como es el caso de la predisposición a cáncer³⁵.

Dilemas bioéticos en cáncer hereditario: consentimiento informado y asesoramiento genético

Se han descrito retos bioéticos asociados a la realización de estudios genéticos en cáncer hereditario, dentro de los que resaltan: a) la transmisión de información compleja, que amerita distintos niveles de profundidad o detalle en cada persona³⁶; b) la manera de evaluar la comprensión del tema, resaltando el uso de términos poco habituales o técnicos para el común de la población^{37,38}; c) el manejo de resultados y su repercusión, que pueden incluir hallazgos de variantes no reportadas, de significado incierto, o variantes en enfermedades con penetrancia disminuida; d) el entendimiento e implicaciones para el diagnóstico clínico de las interacciones epigenéticas, gen-ambiente o gen-gen³⁹; e) la propiedad de la información genética obtenida y su disponibilidad en medios públicos⁴⁰, y f) el manejo de información que podría adquirir relevancia futura^{41,42}.

Dos procesos independientes pueden contribuir a solventar los retos expuestos. El primer proceso, el asesoramiento genético, brinda un enfoque educativo del objetivo del estudio (apoyo para la comprensión del padecimiento, herramienta para toma de decisiones médicas, prevención)^{30,33}. El segundo proceso, el CI, buscará explicar los beneficios de realizar el estudio, las limitaciones y consideraciones del análisis. Así mismo, verificará el entendimiento de esta información, la competencia de quién recibe la información y que se realice de forma voluntaria^{10,11}. Por la naturaleza de las pruebas moleculares en cáncer hereditario, el CI ha de realizarse tanto cuando se utilizan como parte de la

atención oncológica, como cuando las pruebas son parte de un protocolo de investigación⁴³. En este rubro se considerarán en el CI los objetivos del proyecto, las obligaciones de los investigadores respecto al uso de los resultados, la confidencialidad y el destino de las muestras biológicas tras la conclusión de la investigación⁸.

Sin embargo, la necesidad de hacer eficientes los procesos y ampliar el acceso a los estudios genéticos generó la alternativa de pruebas de acceso directo al consumidor⁴⁴. Esto es, pruebas que no contemplan un CI en los términos descritos. El consumidor solicita un paquete que incluye aditamentos para obtener fácilmente una muestra biológica (p. ej., saliva) y se envía por paquetería. Habitualmente debe responder un cuestionario general, que incluye la aceptación de los términos y condiciones del servicio (lo que podría ser más cercano a un consentimiento). Los resultados se reciben por vía correo electrónico o correo convencional⁴⁴. Los beneficios, riesgos y limitaciones de esta alternativa empiezan a ser ampliamente estudiados⁴⁴⁻⁴⁶, con el cuestionamiento de las razones para impulsar o limitar su aplicación. Reflexiones al respecto se han vertido en foros internacionales, como el 11.^º Congreso de Bioética (Rotterdam, 2012), donde se señaló que existen tres áreas de inusitado interés con relación al CI y la aplicación de nuevas tecnologías. Las áreas son el tamizaje neonatal, el tamizaje prenatal y la medicina genómica personalizada⁴⁷. En el campo de la medicina genómica personalizada destacan los padecimientos oncológicos^{48,49}. De esta forma, se ha buscado la construcción de consensos en bioética, que guíen la conducta en el tema. En México, el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), como parte de la Secretaría de Salud federal, enunció en el 2017 el *Decálogo de sobre los derechos de la persona respecto a su muestra biológica y su información genética* (Fig. 1), que busca plantear directrices de acción en el uso de muestras de ADN⁵⁰.

Cáncer hereditario en México: ¿cómo se aplica el asesoramiento genético y el consentimiento informado?

En México, la evidencia encontrada de la aplicación del asesoramiento genético y el CI en cáncer hereditario recae en investigación. La mayoría de los estudios de cáncer hereditario que hasta el momento se han publicado tienen un carácter epidemiológico, al describir las frecuencias mutacionales encontradas en genes de alta predisposición para cáncer. Tal es el caso del síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SMOH),



Figura 1. Decálogo sobre los derechos de la persona respecto a su muestra biológica y su información genética (tomado de Instituto Nacional de Medicina Genómica, 2017⁵⁰).

atribuible mayormente a variantes patogénicas en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se considera al SMOH como el síndrome de cáncer hereditario más frecuente en el mundo^{23,24}. En el periodo comprendido entre el 2005 y el 2021 se han publicado nueve estudios que involucran a más de 2,000 pacientes con cáncer de mama y/u ovario, quienes contaron con el análisis molecular de los genes *BRCA*. La frecuencia mutacional germinal

encontrada oscila entre el 4.3 y el 23%, resaltando que los criterios de selección y abordaje de análisis molecular difiere considerablemente entre las publicaciones⁵¹⁻⁵⁹. En al menos seis de estos proyectos se documenta que no se brindó de manera integral un asesoramiento genético preprueba y posprueba a los pacientes participantes. En la totalidad de las publicaciones se menciona que los pacientes firmaron una carta de CI⁵¹⁻⁵⁹. ¿Cuál es la percepción de la importancia o no del asesoramiento genético en cáncer hereditario en México? No se encuentran publicaciones o datos que permitan reconocer estas experiencias, tanto en personas que se someten a valoraciones médicas en cáncer hereditario y se realizan estudios genéticos asociados, como en el personal médico y paramédico que se involucra en la atención de dichas personas y la solicitud de los estudios.

¿Cuál es la percepción de la importancia o no del CI cuando se realizan análisis moleculares en cáncer hereditario en México? Del mismo modo, no se encuentran publicaciones o reportes que aborden estas percepciones, salvo lo ya documentado en proyectos de investigación del SMOH⁵¹⁻⁵⁹. Se reconoce que se realiza habitualmente como parte de las buenas prácticas de los laboratorios comerciales que efectúan los análisis en el territorio nacional, y que consta en el documento donde se autoriza la realización del estudio, auditabile como parte de la gestión de calidad correspondiente. Sin embargo, no existe evidencia que permita examinar cómo se lleva a cabo el CI y si se concibe como un proceso.

Empero, existen referencias a la percepción del CI en México, al menos en la esfera de investigación. Estas hacen mención a la percepción del CI como un mero requisito, o trámite, inherente a la administración de los protocolos de investigación^{19,60,61}. En una experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, de la Ciudad de México, se documentó que el CI no se llevó a cabo de manera correcta, asociado al reporte por los investigadores involucrados de considerarlo un requisito innecesario, lo cual influyó negativamente en las personas que participaron en proyectos en esa época, quienes tuvieron poco o nulo conocimiento de las implicaciones de su participación⁶¹.

Conclusiones

La atención e investigación en cáncer es uno de los campos más dinámicos y de creciente evolución. Las personas con una alta predisposición genética para desarrollar tumores han sido punta de lanza en el desarrollo

de estrategias de diagnóstico, tratamientos personalizado y acciones de prevención. El CI para la realización de análisis de cáncer hereditario constituye un proceso comunicativo sobre las implicaciones personales y familiares del resultado del estudio. El asesoramiento genético es la herramienta educativa que permite reconocer la historia natural de las enfermedad y los mecanismos hereditarios. Aunque se trata de dos procesos independientes, las personas en quienes se realizan estudios genéticos en cáncer hereditario, tanto como acción clínica o de investigación, se benefician de la convergencia y sinergia del CI y el asesoramiento genético, ya que abonan a la adaptación de la condición médica, y a la toma de decisiones personales y familiares.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Beauchamp TL. Methods and principles in biomedical ethics. *J Med Ethics*. 2003;29(5):269-74.
2. Rothman DJ. Research, human: historical aspects. En: Post S, editor. *Encyclopedia of Bioethics*. New York: Reference USA; 1995. pp. 2248-58.
3. Gamble VN. Under the shadow of Tuskegee: African Americans and health care. *Am J Public Health*. 1997;87(11):1173-8.
4. Won OK. Institutional review board (IRB) and ethical issues in clinical research. *Korean J Anesthesiol*. 2012;62(1):3-12.
5. Kurtz SF. The law of informed consent: from "doctor is right" to "patient has rights". *Syracuse Law Rev*. 2000;50(4):1243-60.
6. Salgo v. Leland Stanford etc. Bd. Trustees [Internet]. US: Justia. Disponible en: <http://law.justia.com/cases/california/court-of-appeal/2d/154/560.html>
7. Hammami MM, Al-Gaai EA, Al-Jawarneh Y, Amer H, Hammami MB, Eissa A, et al. Patients' perceived purpose of clinical informed consent: Mill's individual autonomy model is preferred. *BMC Med Ethics*. 2014;15:2.
8. Malik L, Kuo J, Yip D, Mejia A. How well informed is the informed consent for cancer clinical trials? *Clin Trials*. 2014;11(6):686-8.
9. Bromwich D, Rid A. Can informed consent to research be adapted to risk? *J Med Ethics*. 2015;41(7):521-8.
10. Feinholz-Klip D. El consentimiento informado en investigación con seres humanos. *Revista Mexicana de Bioética*. 2003;1(1):49-50.

11. Santillán P, Cabral A, Soto L. El consentimiento informado en la práctica clínica y en la investigación médica. *Rev Invest Clin.* 2003;55:322-38.
12. Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1436-40.
13. Faraone SV, Gottesman II, Tsuang MT. Fifty years of the Nuremberg Code: a time for retrospection and introspection. *Am J Med Genet.* 1997;74(4):345-7.
14. Shuster E. The Nuremberg Code: Hippocratic ethics and human rights. *Lancet.* 1998;351(9107):974-7.
15. Katz J. The Nuremberg Code and the Nuremberg Trial. A reappraisal. *JAMA.* 1996;276(20):1662-6.
16. Hellmann F, Verdi M, Schlepper BR Jr, Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Arch Med Res.* 2014;45(7):600-1.
17. Parsa-Parsi RW, Ellis R, Wiesing U. Fifty years at the forefront of ethical guidance: the World Medical Association declaration of Helsinki. *South Med J.* 2014;107(7):405-6.
18. Malik AY, Foster C. The revised Declaration of Helsinki: cosmetic or real change? *J R Soc Med.* 2016;109(5):184-9.
19. Vargas-Parada L, Flisser A, Kawa S. Consentimiento informado. En: Pérez-Tamayo R, Lisker R, Tapia R, editores. La construcción de la bioética: textos de bioética. Madrid: Fondo de Cultura Económica; 2007. pp. 119-126.
20. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 Del Expediente Clínico [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 15-10-2012 [consultado: 11 julio 2022]. Disponible en: https://doe.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787
21. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 Del Expediente Clínico [Internet]. México: Diario Oficial de la Federación; 04-01-2013 [consultado: 11 Julio 2022]. Disponible en: https://doe.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0
22. Broca, P. Traité des tumeurs. Asselin; 1866.
23. Rahman N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature.* 2014;505(7483):302-8.
24. Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH; National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2008;(38):1-93.
25. Swink A, Nair A, Hoof P, Matthews A, Burden C, Johnson K, et al. Barriers to the utilization of genetic testing and genetic counseling in patients with suspected hereditary breast and ovarian cancers. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2019;32(3):340-4.
26. Trosman JR, Weldon CB, Douglas MP, Kurian AW, Kelley RK, Deverka PA, et al. Payer coverage for hereditary cancer panels: Barriers, opportunities, and implications for the precision medicine initiative. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(2):219-28.
27. Reed EK, Steinmark L, Seibert DC, Edelman E. Somatic testing: Implications for targeted treatment. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(1):22-33.
28. Mandelker D, Donoghue M, Talukdar S, Bandlamudi C, Srinivasan P, Vivek M, et al. Germline-focussed analysis of tumour-only sequencing: recommendations from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1221-31.
29. Dillon J, Ademuyiwa FO, Barrett M, Moss HA, Wignall E, Menendez C, et al. Disparities in genetic testing for heritable solid-tumor malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2022;31(1):109-26.
30. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2012;21(2):151-61.
31. Al-Hilli MM, Pederson HJ. Controversies in hereditary cancer management. *Obstet Gynecol.* 2021;137(5):941-55.
32. Culver JO, Ricker CN, Bonner J, Kidd J, Sturgeon D, Hodan R, et al. Psychosocial outcomes following germline multigene panel testing in an ethnically and economically diverse cohort of patients. *Cancer.* 2020;127(8):1275-85.
33. García-Foncillas J, Argente J, Bujanda L, Cardona V, Casanova B, Fernández-Montes A, et al. Milestones of precision medicine: An innovative, multidisciplinary overview. *Mol Diagn Ther.* 2020;25(5):563-76.
34. Steck MB, Hassen E. Genetic nondiscrimination laws: What oncology nurses need to know. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(1):107-15.
35. Rojas-Martínez A. Confidentiality and data sharing: vulnerabilities of the Mexican Genomics Sovereignty Act. *J Community Genet.* 2015;6(3):313-9.
36. May T, Zusevics KL, Darse A, Strong KA, Jeruzal J, La Pean Kirschner A, et al. The limits of traditional approaches to informed consent for genomic medicine. *HEC Forum.* 2014;26(3):185-202.
37. Henderson GE, Wolf SM, Kuczynski KJ, Joffe S, Sharp RR, Parsons DW, et al. The challenge of informed consent and return of results in translational genomics: empirical analysis and recommendations. *J Law Med Ethics.* 2014;42(3):344-55.
38. Morgenstern J, Hegele RA, Nisker J. Simple genetics language as source of miscommunication between genetics researchers and potential research participants in informed consent documents. *Public Underst Sci.* 2015;24(6):751-66.
39. Newson AJ, Leonard SJ, Hall A, Gaff CL. Known unknowns: building an ethics of uncertainty into genomic medicine. *BMC Med Genomics.* 2016;9(1):57.
40. Kaphingst KA, Facio FM, Cheng MR, Brooks S, Eidem H, Linn A, et al. Effects of informed consent for individual genome sequencing on relevant knowledge. *Clin Genet.* 2012;82(5):408-15.
41. Appelbaum PS, Waldman CR, Fyer A, Klitzman R, Parens E, Martinez J, et al. Informed consent for return of incidental findings in genomic research. *Genet Med.* 2014;16(5):367-73.
42. Platt J, Bollinger J, Dvoskin R, Kardia SL, Kaufman D. Public preferences regarding informed consent models for participation in population-based genomic research. *Genet Med.* 2014;16(1):11-8.
43. Blanchette PS, Spreatco A, Miller FA, Chan K, Bytautas J, Kang S, et al. Genomic testing in cancer: patient knowledge, attitudes, and expectations. *Cancer.* 2014;120(19):3066-73.
44. Majumder MA, Guerrini CJ, McGuire AL. Direct-to-consumer genetic testing: Value and risk. *Annu Rev Med.* 2021;72:151-66.
45. Ramos E, Weissman SM. The dawn of consumer-directed testing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2018;178(1):89-97.
46. Marchant G, Barnes M, Evans JP, LeRoy B, Wolf SM; LawSeq Liability Task Force. From genetics to genomics: Facing the liability implications in clinical care. *J Law Med Ethics.* 2020;48(1):11-43.
47. Bunnik EM, de Jong A, Nijssingh N, de Wert GM. The new genetics and informed consent: differentiating choice to preserve autonomy. *Bioethics.* 2013;27(6):348-55.
48. McGowan ML, Settersten RA Jr, Juengst ET, Fishman JR. Integrating genomics into clinical oncology: ethical and social challenges from proponents of personalized medicine. *Urol Oncol.* 2014;32(2):187-92.
49. Meiser B, Storey B, Quinn V, Rahman B, Andrews L. Acceptability of, and information needs regarding, next-generation sequencing in people tested for hereditary cancer: A qualitative study. *J Genet Couns.* 2016;25(2):218-27.
50. Instituto Nacional de Medicina Genómica. Decálogo sobre los Derechos de la Persona respecto a su muestra biológica y su información genética [Internet]. México: Instituto Nacional de Medicina Genómica; 2017 [consultado: 11 julio 2022]. Disponible en: <https://www.inmegen.gob.mx/media/photologue/photos/decalog.jpg?fbclid=IwAR1wWxCT8PSPBhnBl-NHUW4EMLVRzI0VRJUbT2cczDzZOtY3gNvXiul7O6A>
51. Calderón-Garcidueñas AL, Ruiz-Flores P, Cerdá-Flores RM, Barrera-Saldana HA. Clinical follow up of Mexican women with early onset of breast cancer and mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Salud Pública Mex.* 2005;47:110-5.
52. Vidal-Millán S, Taja-Chayeb L, Gutiérrez-Hernández O, Ramírez-Ugalde MT, Robles-Vidal C, Bargallo-Rocha E, et al. Mutational analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Mexican breast cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(5):527-30.
53. Vaca-Paniagua F, Alvarez-Gómez RM, Fragoso-Ontiveros V, Vidal-Millan S, Herrera LA, Cantú D, et al. Full-exon pyrosequencing screening of BRCA germline mutations in Mexican women with inherited breast and ovarian cancer. *PLoS One.* 2012;7(5):e37432.
54. Villarreal-Garza C, Weitzel JN, Llaciuaquai M, Sifuentes E, Magallanes-Hoyos MC, Gallardo L, et al. The prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations among young Mexican women with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(2):389-94.
55. Villarreal-Garza C, Alvarez-Gómez RM, Pérez-Plasencia C, Herrera LA, Herzog J, Castillo D, et al. Significant clinical impact of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Mexico. *Cancer.* 2015;121(3):372-8.
56. Quezada Urban R, Diaz Velásquez CE, Gitler R, Rojo Castillo MP, Sirota Toporek M, Figueroa Morales A, et al. Comprehensive analysis of germline variants in Mexican patients with hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Cancers (Basel).* 2018;10(10):361.
57. Zayas-Villanueva OA, Campos-Acevedo LD, Lugo-Trampe JJ, Hernández-Barajas D, González-Guerrero JF, Noriega-Iriondo MF, et al. Analysis of the pathogenic variants of BRCA1 and BRCA2 using next-generation sequencing in women with familial breast cancer: a case-control study. *BMC Cancer.* 2019;19(1):722.
58. Fernández-López JC, Romero-Córdoba S, Rebollar-Vega R, Alfaro-Ruiz LA, Jiménez-Morales S, Beltrán-Anaya F, et al. Population and breast cancer patients' analysis reveals the diversity of genomic variation of the BRCA genes in the Mexican population. *Hum Genomics.* 2019;13(1):3.
59. Gallardo-Rincón D, Álvarez-Gómez RM, Montes-Servín E, Toledo-Leyva A, Montes-Servín E, Michel-Tello D, et al. Clinical Evaluation of BRCA1/2 Mutation in Mexican Ovarian Cancer Patients. *Transl Oncol.* 2020;13(2):212-20.
60. Lorda SP, Judez GJ. Consentimiento informado. *Bioética para clínicos. Med Clin.* 2001;117(3):99-106.
61. Lifshitz-Guinzberg A. Informed consent: more than research authorization. *Cir Cir.* 2005;73(1):1-2.



Geriatic emergencies in older adults with cancer: why older patients need a special approach

Ana C. Torres, Paola García-Valdés, and Gretell Henríquez-Santos*

Department of Geriatrics, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Abstract

The number of older adults with cancer presenting to the emergency departments for evaluation and treatment is increasing. There is an essential need to identify and better understand the effects of cancer and treatment on health outcomes for older adults with cancer. Cancer-related emergencies can manifest as geriatric syndromes in this population. Falls, delirium, and acute pain are highly prevalent, multifactorial, and associated with substantial morbidity and poor outcomes. In the present article, we review existing evidence regarding common geriatric emergencies in older adults with cancer, as well as the importance of a special approach and management in this population.

Keywords: Emergencies. Delirium. Acute pain. Syndrome. Outcome assessment. Health care.

Urgencias geriátricas en adultos mayores con cáncer: ¿por qué los pacientes mayores necesitan un enfoque especial?

Resumen

El número de adultos mayores con cáncer que acuden a los servicios de urgencias para su evaluación y tratamiento está aumentando. Existe una necesidad esencial de identificar y comprender mejor los efectos del cáncer y el tratamiento en los desenlaces clínicos de los adultos mayores con cáncer. Las urgencias asociadas al cáncer pueden manifestarse como síndromes geriátricos en esta población. Las caídas, el delirio y el dolor agudo son altamente prevalentes, multifactoriales y se asocian con una morbilidad sustancial y malos desenlaces. En el presente artículo presentamos la evidencia existente de las urgencias geriátricas más comunes en los adultos mayores con cáncer, así como la importancia de un enfoque y un manejo integral en esta población.

Palabras clave: Urgencias. Delirium. Dolor agudo. Síndrome. Evaluación de resultados. Atención sanitaria.

***Correspondence:**

Gretell Henríquez-Santos

E-mail: gretellahs27@hotmail.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Date of reception: 05-10-2022

Date of acceptance: 12-10-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000126

Available online: 28-11-2022

Gac Mex Oncol. 2023;22(1):41-51

www.gamo-smeo.com

Introduction

The number of older patients with cancer is rising with the global aging of the population. As more older people are diagnosed, and a growing number of therapeutic options are made more widely available as well¹. Therefore, it is essential to identify and better understand the effects of cancer and treatment on health outcomes for older adults.

Cancer-related emergencies are often used to describe a unique set of malignancy and treatment-related syndromes requiring a prompt evaluation and care². In older adults, these can manifest as geriatric syndromes. Hence, the importance and beneficial effects of a geriatric approach in the management of older patients with cancer.

In addition, management of older individuals with cancer is complicated. Older adults are at high-risk treatment-related side effects and severe treatment toxicity associated with the management and treatment of their cancers, such as falls, delirium, and acute pain³⁻⁵. Unplanned emergency department (ED) visits and hospital admissions occur in older adults under treatment for cancer due to numerous treatment-related side effects⁶. Helping older adults identify and manage side effects may reduce the number of unplanned admissions and lower the incidence of cancer-related complications reducing resource use and improving quality of life for older patients^{5,6}.

This review article summarizes evidence of common geriatric emergencies in older adults with cancer as well as the importance of a special approach and management in this population.

Epidemiology and characterization of older adults with cancer seeking acute emergency care

Increasing age is one of the strongest risk factors for cancer development. An increasing proportion of people will be living longer, and there will be an increase in cancer prevalence. The proportion of the world's population aged 60 years or over will increase from 12% in 2013 to 21% in 2050⁷.

According to the National Cancer Institute (NCI), 60% of newly diagnosed malignancies are found in people over the age of 65 years. Projections estimate that the number of new cases in both sexes between 65 and 85 years old will raise from 9.95 million in 2020 to 17.7 million in 2040⁸. Approximately 4% of all adult ED visits in the US are for cancer-related complaints⁹.

Patients with advanced cancer generate 4 million visits annually to EDs and other oncology urgent care centers. These emergencies represent a wide spectrum of disorders resulting from initial manifestations of malignancy, progression of the disease, recurrence, and adverse effects from therapy¹⁰. Due to the normal aging process, the functional capacity of organ systems is reduced, creating a higher risk for the development of chronic diseases, and increasing complications across the disease course of negative outcomes related to their medical history.

Disparities in care of older adults in cancer treatment trials and ED use exist. In fact, Bischoff et al. found that older adults frequently presented for symptom-related diagnoses but received fewer symptomatic interventions in the ED suggesting that important opportunities to improve the care of older adults with cancer exist¹¹.

The aging process is complex and each person ages at a different rate. Modifications targeted at the geriatric patient in inpatient settings have already been shown to successfully reduce adverse events such as delirium, iatrogenic complications, hospital costs, hospital length of stay, and transfer to long-term care facilities¹². That is why different needs that often exist in this age group must be considered when making decisions about their treatment and medical care.

General factors associated with unplanned hospitalization and emergency care

Unplanned hospitalizations are more frequent in older adults aged 65 years or more, representing approximately 36-38% of all hospitalizations each year in the USA¹³. In patients with newly diagnosed cancer, 35% of older adults (> 75 years) present an unplanned hospitalization during the 1st year after diagnosis¹⁴.

Patients with cancer are well-known for the numerous complications associated with their disease and/or with the rigorous treatment modalities they receive. This added to the fact that with aging, the physiological reserves, and the ability to compensate toward stressors decrease, older adults are at high risk to present an event that takes them to the ED, or what causes an unplanned hospitalization and should be closely monitored during treatment⁶. Important risk factors for hospitalizations in older adults include age 75 or older, > 1 hospital admission in the previous 6 months, multiple comorbidities, living alone, poor social support, poor self-rating of health, functional or cognitive impairment, and/or history of depression¹⁵.

However, the reasons for hospital admission and the disease spectrum can be very broad. Symptoms of cancer may be more difficult to interpret in older patients due to comorbidity, and sometimes, this leads to delayed diagnosis. These can include the classic manifestations secondary to the neoplasm and its treatment, but sometimes have occult or atypical presentations of disease that can be presented as geriatric syndromes⁷. In older patients with cancer, geriatric syndromes can complicate cancer treatment and affect the quality of life, overall mortality, and increase the burden of caregivers¹⁶. For example, falls and delirium have been shown to be predictive of chemotherapy toxicity and overall survival¹⁷. It is important that these symptoms are not interpreted as normal aging.

Most common geriatric emergencies in the older adult with cancer

Falls

Falls are common events that pose a serious health problem for older persons, occurring in 30% of adults over age 65 and 40% over age 80. Falls account for approximately 10% of emergency visits in older adults¹⁸. Specifically, the incidence of falls in older people with cancer could be as high as 50% and requires some additional consideration in treatment planning^{18,19}.

Falls are a major geriatric syndrome. Falls may signal underlying issues related to the patient's ability to tolerate chemotherapy treatment, so fall assessment may add to physicians' understanding of patient vulnerability when considering cancer treatment^{19,20}.

Fall rates are higher in older adults living with cancer. Findings from Schroder et al. suggested that older patients with cancer receiving chemotherapy or androgen deprivation therapy (ADT) may be more at risk for falling than non-users and advanced stage or palliative patients may be more likely to fall and to sustain injury from the falls²¹.

Falls are the leading cause of unintentional injury, which ranks as the sixth leading cause of death among older adults^{20,22}. Falls lead to functional decline, hospitalization, mortality, institutionalization, and increased health-care costs²². More importantly, at least one in 20 community-dwelling older patients experiences changes to the treatment regimen because of falls and related injuries. However, falls in community-dwelling older patients with cancer are often under-reported and under-recognized^{22,23}.

Risk factors and assessment in the ED setting

Older adults living with cancer are potentially subject to the interaction between consequences of aging, the local, systemic, and metastatic manifestations of cancer and the problems arising from the effects of cancer treatments²⁴.

A fall should be treated as a symptom, and the physician should evaluate the causes and consequences of fall. Knowledge of an individual's cancer history and ability to recognize oncologic symptoms is important to the management of oncology patients^{24,25}. Furthermore, it is important to remember that a fall can signal a sentinel event in an older person's life triggering a downward spiral of complicating events, finally leading to death²⁵.

The most common reasons for injurious fall-related ED visits among older adults are fractures (41.0 %) followed by superficial/contusion injuries (22.6%) and open wounds (21.4 %)²⁶. Serious injuries associated with fall include hip fracture, rib fracture, subdural hematoma, other serious soft-tissue injuries, or head trauma. Furthermore, they are associated with fear of falling, loss of confidence, going out less often, functional decline, and nursing home placement. Moreover, falls may alter the trajectory of the disease progression, care planning, and prognosis²⁴⁻²⁶.

Appropriate assessments can help identify underlying causes and individuals at risk for falls, which, in turn, can help mitigate falls and their associated negative impact on older adults with appropriate interventions. Main identified risk factors for falls in older adults with cancer are shown in figure 1.

Psychosocial and cognitive factors

Psychosocial and cognitive issues including cognitive impairment, marital status, and depression are significantly associated with falls. Cognitive impairment was associated with 12-53% greater odds of falls²⁷. The incidence of falls in community-dwelling subjects with cognitive impairment and dementia is about twice that in cognitively normal counterparts. Specific factors identified in unselected populations relate to gait and balance (sensorimotor gait disorders), central processing, memory, and neurocardiovascular instability (orthostatic hypotension and carotid sinus hypersensitivity)^{27,28}. The availability of social support, evidenced by married marital status, was associated with 60% lower odds of falls (odds ratio [OR] = 0.42 [95% confidence interval (CI) = 0.19-0.93]).

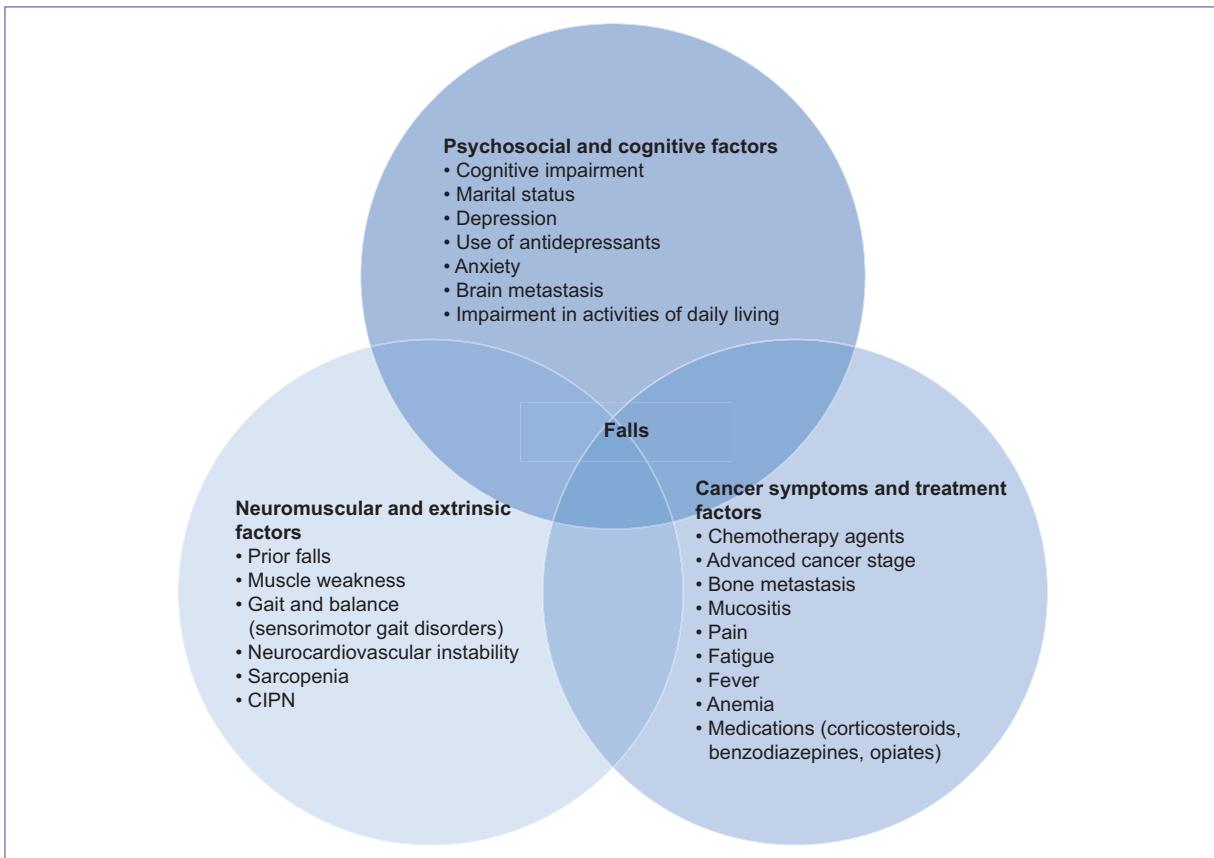


Figure 1. Risk factors for falls in older adults with cancer.

The score on the geriatric depression scale was significantly associated with falls, while the use of antidepressants was associated with a 29% increased risk of falls. In addition, anxiety is long established risk factor for falls and their debilitating consequences^{26,29-31}.

Among various risk factors, the presence of brain metastases and impairment in activities of daily living (ADL) is importantly associated with falls in community-dwelling older adults in both general geriatric and oncology settings^{22,29-33}.

Cancer symptoms and treatment factors

There are risk factors for falls that are unique to a population of patients with cancer. These include certain chemotherapeutic agents and advanced cancer stage³¹. Older patients are especially at risk for falls and fall injuries because of bone loss and disruption of bone cell homeostasis related to bone malignancies or bone metastases, interference in bone blood supply (e.g., pelvic hip region) related to radiation therapy, increased falls and osteoporosis resulting from ADT, and osteoporosis

from use of aromatase inhibitors^{32,33}. Mucositis resulting from chemotherapy and radiation therapy, treatment-related sarcopenia, and chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) are also identified risk factors. CIPN is a significant complicating and often dose-limiting side effect of chemotherapy. The cumulative dose of chemotherapy and the use of more than 1 neurotoxic agent may be associated with higher rates of falling and fall-related injuries³³⁻³⁵. In addition, the well-recognized effects of cancer treatment on working memory, attention, processing speed, and executive function are often apparent before treatment and may be as much the result of the cancer itself as they are "chemo brain"³⁵.

Pain and chemotherapy type are significantly related to falls. Patient report of daily pain was associated with 44% greater odds of falls (OR = 1.44 [95% CI = 1.32-1.59]). Increasing numbers of cycles of neurotoxic chemotherapy were associated with greater risk of falls (OR = 1.3/cycle [95% CI = 1.01-1.75])³⁶. Neurological examination of the lower limbs with reference to tactile sensation and proprioception is an essential prerequisite in the consideration of neurotoxic chemotherapy.

Cancer-related fatigue was associated with greater likelihood of falls, diminution in functional capacity, and the lack of motivation associated with mood disturbance has sequential effects on muscle strength, gait, and balance, in turn, exerting a cumulative effect on fall risk. Treatment-related anemia and thrombocytopenia, specifically anemia requiring a blood transfusion, were significantly associated with falls (OR = 2.36 [95% CI = 1.25-4.46]). The presence of fever (OR = 7.19 [95% CI = 2.06-25.11]) and lower blood pressure (OR = 0.96/mmHg [95% CI = 0.93-0.99]) were also significantly associated with inpatient falls. Furthermore, certain medications were noted to be significantly associated with falls, including antipsychotics (adjusted OR = 1.94 [95% CI = 1.06-6.54]), corticosteroids (OR = 2.85 [95% CI = 1.65-4.9]), benzodiazepines (OR = 2.15 [95% CI = 1.09-4.23]), and opiates³⁶.

Neuromuscular and extrinsic factors

Prior falls have been consistently identified as the most common fall risk factor in both inpatient setting and community setting in the general geriatric population, as well as within the geriatric oncology setting. Prior falls are associated with increased risk for chemotherapy toxicity and death^{21,34-36}.

Muscle weakness, gait, and balance abnormalities are among the strongest risk factors for falls in older people. Postural instability and falls erode confidence and result in a negative cycle of diminishing activity levels, further deconditioning, and a higher risk of further falls. Sarcopenia may be present in up to 40% of patients before undertaking any cancer-related treatment and is strongly associated with poor outcomes^{36,37}. Age-related impairments of lower limb neurological function are commonly exacerbated by neurotoxic chemotherapy, resulting in gait and balance deficits.

Importantly, screening for the presence of known risk factors before treatment through simple functional assessments has been advocated as a rapid means of identifying those patients who would probably benefit from a more detailed geriatric assessment to reduce the presence or recurrence of falls.

Comprehensive geriatric assessment (CGA)-led interventions and management

Immediate assessment of the falls is suggested in the ED, and referral to specialist multifactorial interventions is essential¹⁸. To date, multiple intervention trials have been conducted including multifactorial targeted risk factor intervention studies, which have resulted in an approximately 30% relative risk reduction in fall rate.

Comprehensive assessment plus individualized multifactorial intervention to address contributing risk factors is the most recommended actions for those who are at heightened risk for falls³⁸⁻⁴². Importantly and irrespective of age, exercise has been shown to be safe and beneficial for a wide range of cancer types and positive effects can be realized at all stages, including end of life. Group and home-based exercise training incorporating balance, gait, and strength training and Tai Chi have been found to be effective in preventing falls^{41,42}. Exercise activity/programs should be titrated according to the person's current functional level and abilities. Moreover, in terms of preventing injurious falls, exercise alone and various combinations of interventions (e.g., visual assessment, environmental assessment and modification, etc.) can help lower risk of injurious falls.

Other commonly recommended interventions include routine fall assessment and gait and balance assessment. Recommendations regarding Vitamin D supplementation are mixed, with the most recent guideline recommending against Vitamin D supplementation as a means of fall prevention. Dietary intervention (including calcium supplementation to optimize bone health and nutritional supplement for those who are malnourished); home safety evaluation and referral to geriatrician or primary care provider for further assessment and intervention for potentially modifiable issues; medication review to identify for potential high-risk medications that have been known to contribute to falls (e.g., psychotropic and antihypertensive medications); assessing for postural hypotension, and providing education to the older adult and their caregiver (as appropriate) in conjunction with other interventions. Patients may also need specific advice concerning environmental or activity modifications, such as extra vigilance while negotiating sidewalk curbs, steps, and stairs, for those at risk for treatment-related peripheral neuropathy. In-home safety evaluations should also be arranged for older patients with neurotoxicities³⁸⁻⁴⁴.

Using an individualized approach to exercise prescription, PT can tailor training programs for older adults based on findings from physical assessment instead of "off-the-shelf" exercise programs. Hence, PTs are valuable interdisciplinary members in helping tailor exercises for older patients in the oncology context⁴¹. Furthermore, activities including outdoor walking or mall walking are likely the most feasible and accessible ways of exercising that enhance strength, balance, and flexibility, in turn, aiding the reduction of falls⁴⁴.

Acute pain

Pain is defined by the International Association for the Study of Pain (IASP) as “an unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage”⁴⁵. Cancer pain is a complex symptom and a common cause of ED visits and decreased quality of life and functionality⁴⁶. In older adults, unresolved cancer pain has been associated with impaired walking, sleep disturbances, malnutrition, depression, fatigue, and social isolation⁴⁷. Nevertheless, studies had reported inadequate symptom control in the ED and its association with hospitalization and death⁴⁸.

Risk factors and assessment in the ED setting

The screening and assessment of oncologic pain is an essential part in the care of older patients with cancer, however, older adults with cancer are often undertreated and underrepresented in cancer-related pain clinical trials and have a high prevalence (80%) of non-oncologic chronic pain posing a major challenge to clinicians, especially in the ED^{47,48}.

In the emergency room, assessment should start by ruling out a life-threatening medical emergency revealed by pain, cancer, or non-cancer related, followed by a quick relief of the uncontrolled cancer pain. Assessment of pain includes symptom and patient characterization, classification of etiology of pain, and identification of cancer syndrome^{48,49}.

The characterization of the symptom includes inquiry of the location, duration, intensity, quality, and patterns of pain. Patients with cognitive impairments and/or limited communication skills require the assessment of pain-related behaviors. Several screening tools had been implemented and until now none have been superior to the others. The Checklist of Non-verbal Pain Indicators (CNPIs) and the Pain Assessment in Advanced Dementia Scale (PAINNAD) are some screening tools that can be used in these populations^{49,50}. Patient characterization must include comorbidities, on-going and past treatments, and the impact of pain on functionality, malnutrition, and psychological state. In the ED, short screening tools such as the short brief pain inventory, and the patient health questionnaire-2 (PHQ-2), can aid the clinician to achieve this⁵⁰.

The second step is to classify the etiology of the pain into nociceptive and/or neuropathic as it will improve the choice of treatment. Nociceptive pain is caused by

the injury of a tissue, which activates the somatosensory system. It is subdivided into somatic and visceral pain. Patients may refer to the pain quality as stabbing, throbbing, or pressure. On the other hand, neuropathic pain is the result of a lesion of the somatosensory nervous system. The patient may refer to uncomfortable sensations such as shock-like, burning, or electric. In non-communicating patients, sensitivity to a light touch can signal neuropathic pain (NP).

The third step is to identify the pain cancer syndrome. Cancer pain syndromes are classified into acute (few weeks of duration) or chronic. Acute syndromes are subdivided into pain directly related to cancer and pain associated with antineoplastic treatments, the latter being the most prevalent type of acute cancer pain (Table 1). It is important to differentiate acute cancer pain to breakthrough cancer pain, defined as a transitory flare of moderate or severe pain that occurred on a background of relatively well-controlled baseline pain with a short duration⁵¹.

CGA-led interventions and management

Cancer pain management consists of a multimodal approach that includes pharmacological treatment (following the WHO ladder strategy), primary antitumor treatment, interventional analgesic therapy, and non-invasive therapy. Geriatric-led interventions and modifications in pain management include the following:

Pharmacological treatment

- Dose reduction: Consider age-related changes, comorbidities, and pharmacologic interaction that could alter pharmacokinetics and pharmacodynamics on the patient.
- Route of administration: While the oral route of administration should be the first choice, the subcutaneous route has proven to be a simple and effective form of administration (morphine and hydromorphone), and it should be the first-choice alternative route for patients with contraindication for oral administration.
- Reassessment of pain and side effects: Analgesic titration to the smallest effective dose possible.
- Non-communicative patients: Empiric analgesic trial and titration if procedures or conditions are likely to cause pain or the patient presents behavioral manifestations of pain.
- Patient education and empowerment: Patients should learn the adverse effects of antineoplastic and analgesic treatment, as pain is a possibility at any stage

Table 1. Acute cancer pain syndrome

Acute cancer syndrome	Characteristics
Directly related to cancer Pathologic fracture	Sudden onset of back or limb neuropathic pain. – Multiple myeloma, breast, lung, or prostate cancer
Perforation of hollow viscus	Acute severe intra-abdominal pain – Gastric cancer
Intratumoral hemorrhage	Severe right upper quadrant pain – Hepatocellular carcinoma
Superior vena cava obstruction Acute thrombosis	Facial and neck swelling, dyspnea, neck pain, dilated neck, and chest wall veins Pain and swelling in the limb
Related to antineoplastic treatments	
Chemotherapy induced Oral mucositis	Oral pain and ulceration – Myeloablative chemotherapy, methotrexate, 5-fluorouracil, and doxorubicin
Neuropathy	Paresthesias – Vinca alkaloids, platinum-based agents. Thalidomide and bortezomib
Erythrodysesthesia	Painful rash on palms and soles – Cytarabine, capecitabine, 5-fluorouracil, docetaxel
Headaches	Holocephalic, positional quality (worse upright) – Intrathecal chemotherapy of methotrexate, cytarabine, and trans-retinoic acid
Angina	Coronary vasospasm – 5-fluorouracil and capecitabine
Radiation therapy induced Plexopathy	Pain, paresthesias and weakness in shoulder, arm, and hand
Bone pain	Acute increase in focal bone pain transitory
Enteritis	Cramping, nausea, and vomiting
Proctitis	Painful tenesmus, diarrhea, mucus discharge, and bleeding

of the disease, and to communicate their symptoms and its intensity to their physician

- Non-pharmacological interventions: Screening of depression, anxiety, and sleep disorders, as it can reduce coping mechanisms, alter perception of pain, and treatment adherence^{51,52}.

Delirium

Delirium is defined by the diagnostic and statistical manual, 5th edition (DSM-V) as a disturbance in attention, reduced awareness of the environment and a change in baseline cognition which tends to fluctuate, cannot be explained by another preexisting neurocognitive disorder, and do not occur in the context of a severely reduced level of arousal such as coma. It is subdivided by the predominant behavioral presentation, into hyperactive, hypoactive, or mixed. Delirium is common in older adults with cancer, with a frequency ranging from 8% to 38% in the ED, up to 50% in hospitalized patients and 80% in palliative patients⁵³. Delirium has been associated with increases in mortality, length of hospitalization, loss of independence, and caregiver distress, however, it is often

inadequately diagnosed by physicians obscuring the diagnosis and delaying a proper treatment^{53,54}.

Risk factors and assessment in the ED setting

The assessment of delirium, a complex and multifactorial disorder, starts by recognizing the disorder and identifying the probable causes. There are several tools created to aid physicians to accurately diagnose delirium. One of the most studied instruments is the confusion assessment method (CAM), while it has been validated in ED settings with a sensibility of 86-94%, it takes up to 10 min to complete making it difficult to achieve in a fast-paced emergency setting^{54,55}. Shorter versions had been proposed with a completion time of 2 min, such as the brief CAM and 4AT test, both with similar sensibilities and recommended by the American Cancer Society⁵⁵. In patients with dementia, the preferred tool is 4As test (4AT)^{55,56}.

After identification of delirium, a thorough clinical assessment, medication review, and an appropriate laboratory and radiological investigation are required to identify the probable precipitating and predisposing factors (Table 2)⁵⁶. Predisposing factors are preexisting

Table 2. Predisposing and precipitating factors for delirium

Predisposing factors	
Dementia/cognitive impairment	
History of delirium	
Frailty	
Alcohol misuse	
Visual/hearing impairment	
Depression	
Older age > 75 years	
Brain metastasis	
Radiotherapy-induced neurotoxicity	
– Central system radiotherapy	
Chemotherapy-induced neurotoxicity	
– Methotrexate, cytarabine, and ifosfamide	
Leptomeningeal disease	
Precipitating factors	
Related to antineoplastic treatment	Directly related to cancer
Metabolic abnormalities	Pain: pathologic fracture, intratumorally hemorrhage, acute thrombosis, superior vena cava obstruction.
– Nephrotoxicity	
– Hepatotoxicity	
Dehydration	Dehydration
– Diarrhea	– Oral intolerance. Head-and-neck tumors:
– Nausea/emesis	
Medication (initiation, abrupt suspension, or pharmacological interactions)	Electrolyte imbalances
– Opioids	– Malignant hypercalcemia. Multiple myeloma, lymphoma, lung, breast, renal cancer:
– Benzodiazepines	– Hyponatremia (SIADH). Small cell lung cancer:
– Corticosteroids	
– Antipsychotics	
– Anticholinergics	
– Antidementia	
– Antidepressant	
Infections	Cerebral edema
– Pneumonia	– Brain metastasis. Melanoma, lung, breast, colon, and renal cancer.
– Urinary infections	
– Intra-abdominal infection	
Pain	
– Chemotherapy or radiotherapy induced	
Physical restraints/instrumentation	
– Foley catheter	
– Central lines	
– Surgery	

characteristics of the patient that increase their vulnerability to have an episode of delirium, on the other hand, precipitating factors are those acute factors that can trigger delirium. A patient with a greater load of predisposing factors may only need one precipitating factor to present an episode of delirium.

CGA-led interventions and management

The key part of delirium management is to identify and treat the underlying cause. Management must include:

- Treatment of acute medical issues: Which can be divided into related to antineoplastic treatment or directly related to cancer ([Table 2](#))

- Drug adjustments: Inappropriate medication, abrupt suspension, or high-risk pharmacological interactions.
- Correction of reversible predisposing factors: Address sensory impairment; provide eyeglasses, hearing aids, interpreters
- Reorientation strategies and normalize sleep-wake cycle: Bright light exposure during the day and discourage napping and interruption of sleep at night
- Reassess the patient after correction of precipitating factors: If no improvement is shown re-evaluate causes.

The benefit of pharmacological management in delirium has not been demonstrated. Antipsychotic medication should only be reserved for patients with severe agitation that interrupts essential treatment, puts at risk their safety, and/or presents psychotic disruptive symptoms. While using antipsychotics, physicians must start with the lowest effective dose and follow a slow titration to avoid adverse effects. At the end of life, patients may present with refractory delirium, and in some cases, palliative sedation may be implemented^{55,56}.

Prevention of delirium in the ED is a growing area of research. Non-pharmacological interventions, such as multifactorial programs, remain the cornerstone of delirium prevention, but in the ED setting, the feasibility and effectiveness are still in question⁵⁵. In contrast, low-dose melatonin is the only pharmacological treatment that has shown potential delirium prevention benefits in patients with overnight stay in the ED⁵⁵⁻⁵⁷.

Importance of appropriate health assessment and treatment for geriatric oncology patients

The functional capacity of organ systems is reduced with increasing age. This progressive reduction in organ functional capacity creates a risk for the development of multiple chronic diseases, leading to multimorbidity, which at the same time confers an increased risk of negative outcomes. For this reason, older adults who come to the ED are already at increased risk of experiencing negative outcomes during the ED⁵⁸. After an emergency visit, older adults are at greater risk for medical complications, functional decline, and poorer health-related quality of life than they were before. It has been observed that up to 27% of older adults visiting an emergency room experience readmission or death within 3 months after discharge¹³.

There are many aspects to consider when treating older patients with cancer as the limitation in organ functions, altered drug metabolism, polypharmacy, frailty, and

comorbidity. Therefore, older adults must be provided with individualized medical, psychological, and rehabilitative care based on the findings of the CGA^{59,60}. The use of CGA at admission increases the chances of survival and of discharge to their home⁵⁹⁻⁶¹. Some other benefits include improved cognition, reduced death, dependence, and institutionalization.

Because the ED is considered a dynamic and practical service, it has been suggested that a CGA could delay the diagnosis or treatment of patients. However, older patients with cancer, particularly those admitted to the ED, need individualized care to avoid negative outcomes through targeted interventions. Some evolving interventions designed to address the needs of older people in the ED have been proposed.

In 2014, the Geriatric ED Guidelines were published with the objective of offering geriatric-friendly ED care recommendations by focusing on staffing, administration, physical environment, and leadership¹⁶. Furthermore, various models of medical care have evolved to provide information on urgent CGA application⁶²⁻⁶⁴.

The management of the older person with cancer is complex, and even more so in an acute episode, so the initial comprehensive assessment is the key to management. The CGA has been developed to promote quality of care and improve clinical outcomes in the hospital and ED setting^{64,65}.

Conclusion

Cancer is a complex disease that must be analyzed from several points of view, and special aspects need to be emphasized for older adults. Geriatric assessment can potentially identify and comanage older adults at highest risk of serious complications or emergencies, presenting as geriatric syndromes at the emergency setting. The beneficial effects of a geriatric approach in the management of older patients with cancer, through guided interventions, are key and essential for the improvement of clinical outcomes and cancer care.

Understanding the unique presentation of older patients with cancer who experience oncologic and geriatric complications and emergencies and designing future research studies that accurately reflect their needs and proper management is critical.

Funding

This research has not received any specific grants from agencies of the public, commercial, or for-profit sectors.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that no patient data appear in this article.

Right to privacy and informed consent. The authors declare that no patient data appear in this article.

References

1. Cesari M, Colloca G, Cerullo F, Ferrini A, Testa AC, Foti E, et al. On-co-geriatric approach for the management of older patients with cancer. *J Am Med Direct Assoc.* 2011;12:153-9.
2. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the international society of geriatric oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55:241-52.
3. Pasetto LM, Lise M, Monfardini S. Preoperative assessment of elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007;64:10-8.
4. Nishijima TF, Deal AM, Williams GR, Sanoff HK, Nyrop KA, Muss HB, et al. Chemotherapy toxicity risk score for treatment decisions in older adults with advanced solid tumors. *Oncologist.* 2018;23:573-9.
5. Covington KR, Atler KE, Schmid AA, Pergolotti M. Understanding fall risk for older adults with cancer: an evaluation of Expert's perceptions, *J Geriatr Oncol.* 2020;11:263-9.
6. Loerzel VW, Hines RB, Dearick CW, Geddie PI, Clochesy JM. Unplanned emergency department visits and hospital admissions of older adults under treatment for cancer in the ambulatory/community setting. *Support Care Cancer.* 2021;29:7525-33.
7. Aapro MS, Schrijvers D. ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient. 2th ed. Lugano, Switzerland: European Society for Medical Oncology; 2010.
8. Matthews Z, Channon A. Will there be Enough People to Care? Notes on Workforce Implications of Demographic Change 2005-2050. Geneva: World Health Organization; 2006.
9. Lash RS, Hong AS, Bell JF, Reed SC, Pettit N. Recognizing the emergency department's role in oncologic care: a review of the literature on unplanned acute care. *Emerg Cancer Care.* 2022;1:6.
10. Gould Rothberg BE, Quest TE, Yeung SJ, Pelosof LC, Gerber DE, Seltzer JA, et al. Oncologic emergencies and urgencies: a comprehensive review. *CA Cancer J Clin.* 2022;2022:21727.
11. Bischoff JJ, Elsaied MI, Bridges JF, Rosko AE, Presley CJ, Abar B, et al. Characterization of older adults with cancer seeking acute emergency department care: a prospective observational study. *J Geriatr Oncol.* 2022;13:943-51.
12. Rubin FH, Williams JT, Lescisin DA, Mook WJ, Hassan S, Inouye SK, et al. Replicating the Hospital Elder Life Program in a community hospital and demonstrating effectiveness using quality improvement methodology. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:969-74.
13. Whitney RL, Bell JF, Tancredi DJ, Romano PS, Bold RJ, Wun T, et al. Unplanned hospitalization among individuals with cancer in the year after diagnosis. *J Oncol Pract.* 2019;15:e20-9.
14. Loerzel VW, Hines RB, Dearick CW, Geddie PI, Clochesy JM. Unplanned emergency department visits and hospital admissions of older adults under treatment for cancer in the ambulatory/community setting. *Support Care Cancer.* 2021;29:7525-33.
15. Hwang U, Morrison RS. The geriatric emergency department. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:1873-6.
16. Limpawattana P, Phimsoon K, Sookprasert A, Sirithanaphol W, Chindaprasirt J. Prevalence of geriatric syndromes in elderly cancer patients receiving chemotherapy. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2020;2020:9347804.
17. Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A practical guide to geriatric syndromes in older adults with cancer: a focus on falls, cognition, polypharmacy, and depression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2019;39:e96-109.
18. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55:780-91.
19. Tinetti ME, Inouye SK, Gill TM, Doucette JT. Shared risk factors for falls, incontinence, and functional dependence: unifying the approach to geriatric syndromes. *JAMA.* 1995;273:1348-53.
20. Klepin HD. Are we falling short? Incorporating falls assessment into cancer care for older adults. *J Oncol Pract.* 2015;1:475-7.
21. Sattar S, Alibhai SM, Spoelstra SL, Fazelzad R, Puts MT. Falls in older adults with cancer: a systematic review of prevalence, injurious falls, and impact on cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2016;24:4459-69.
22. Tinetti ME, Baker DL, McAvay G, Claus EB, Garrett P, Gottschalk M, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med.* 1994;331:821-7.
23. Sattar S, Alibhai SM, Spoelstra SL, Puts MT. The assessment, management, and reporting of falls, and the impact of falls on cancer treatment in community-dwelling older patients receiving cancer treatment: results from a mixed-methods study. *J Geriatr Oncol.* 2019;10:98-104.
24. Morris R, Lewis A. Falls and cancer. *Clin Oncol.* 2020;32:569-78.
25. Klepin HD, Rodin M, Hurria A. Treating older adults with cancer: geriatric perspectives. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2015;35:e544-52.
26. Wildes TM, Dua P, Fowler SA, Miller JP, Carpenter CR, Avidan MS, et al. Systematic review of falls in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol.* 2015;6:70-83.
27. Shaw FE. Falls in cognitive impairment and dementia. *Clin Geriatr Med.* 2002;18:159e173.
28. Stone CA, Lawlor PG, Savva GM, Bennett K, Kenny RA. Prospective study of falls and risk factors for falls in adults with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2012;30:2128-33.
29. Tinetti ME, Kumar C. The patient who falls: "It's always a trade-off". *JAMA.* 2010;303:258-66.
30. Deandrea S, Lucenteforte E, Bravi F, Foschi R, La Vecchia C, Negri E. Risk factors for falls in community-dwelling older people: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology.* 2010;21:658-68.
31. Ward PR, Wong MD, Moore R, Naeim A. Fall-related injuries in elderly cancer patients treated with neurotoxic chemotherapy: a retrospective cohort study. *J Geriatr Oncol.* 2014;5:57-64.
32. Michaud LB, Goodin S. Cancer-treatment-induced bone loss, part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2006;63:419-30.
33. Silbermann R, Roodman GD. Bone effects of cancer therapies: pros and cons. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2011;5:251-7.
34. Winters-Stone KM, Moe E, Graff JN, Dieckmann NF, Stoyles S, Borsch C, et al. Falls and frailty in prostate cancer survivors: current, past, and never users of androgen deprivation therapy. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65:1414-9.
35. Joseph EK, Levine JD. Comparison of oxaliplatin-and cisplatin-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Pain.* 2009;10:534e541.
36. Capone LJ, Albert NM, Bena JF, Tang AS. Predictors of a fall event in hospitalized patients with cancer. *Oncol Nurs Forum.* 2012;39:E407-15.
37. Sattar S, Kenis C, Haase K, Burhenne P, Stolz-Baskett P, Milsen K, et al. Falls in older patients with cancer: nursing and allied health group of international society of Geriatric oncology review paper. *J Geriatr Oncol.* 2020;11:1-7.
38. National Institute for Health and Care Excellence. Falls in Older People: quality Standard (QS 86). Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs86/2015>
39. American Geriatrics Society BGS. AGS/BGS Clinical Practice Guideline: prevention of Falls in Older Persons. New York: American Geriatrics Society; 2010. Available from: <http://www.alabmed.com/uploadfile/2014/0504/20140504033204923.pdf> [Last accessed on 2017 Dec 02].
40. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Caughey AB, Davidson KW, et al. Interventions to prevent falls in community-dwelling older adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA.* 2018;319:1696-704.
41. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Sherrington C, Gates S, Clemson LM, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(9):1-8.
42. Huang ZG, Feng YH, Li YH, Lv CS. Systematic review and meta-analysis: Tai Chi for preventing falls in older adults. *BMJ Open.* 2017;7:e013661.
43. Turner RR, Steed L, Quirk H, Greasley RU, Saxton JM, Taylor SJ, et al. Interventions for promoting habitual exercise in people living with and beyond cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD010192.
44. World Health Organization. WHO Global Report on Falls Prevention in Older Age. Geneva: World Health Organization; 2015. p. 1-7.
45. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain.* 2020;161:1976-82.
46. Caltagirone C, Spoletini I, Gianni W, Spalletta G. Inadequate pain relief and consequences in oncological elderly patients. *Surg Oncol.* 2010;19:178-83.
47. Cheng KK, Lee DT. Effects of pain, fatigue, insomnia, and mood disturbance on functional status and quality of life of elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;78:127-37.

48. Coyne CJ, Reyes-Gibby CC, Durham DD, Abar B, Adler D, Bastani A, et al. Cancer pain management in the emergency department: a multicenter prospective observational trial of the comprehensive oncologic emergencies research network (CONCERN). *Support Care Cancer.* 2021; 29:4543-53.
49. Hachem GE, Rocha FO, Peppersack T, Jounblat Y, Drowart A, Lago LD. Advances in pain management for older patients with cancer. *Ecancermedicalscience.* 2019;13:980.
50. Burnod A, Maindet C, George B, Minello C, Allano G, Lemaire A. A clinical approach to the management of cancer-related pain in emergency situations. *Support Care Cancer.* 2019;27:3147-57.
51. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:182-96.
52. Fallon M, Giusti R, Aielli F, Hoskin P, Rolke R, Sharma M, et al. Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29:v166-91.
53. Elsayem AF, Bruera E, Valentine AD, Warneke CL, Yeung SC, Page VD, et al. Delirium frequency among advanced cancer patients presenting to an emergency department: a prospective, randomized, observational study. *Cancer.* 2016;122:2918-24.
54. Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 2001;22:997-1006.
55. Lawlor PG. Cancer patients with delirium in the emergency department: a frequent and distressing problem that calls for better assessment. *Cancer.* 2016;122:2783-6.
56. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018;29:iv143-iv165.
57. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic medication for prevention and treatment of delirium in hospitalized adults: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:705-14.
58. Häsele K, Habibollah A, Hartmann M, Kwetkat A. Geriatric assessment for older adults admitted to the emergency department: a systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2021;144:111184.
59. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD006211.
60. Ellis G, Whitehead MA, O'Neil D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7:CD006211.
61. Ngian VJ, Ong BS, O'Rourke F, Nguyen HV, Chan DK. Review of a rapid geriatric assessment model based in an emergency department. *Age Ageing.* 2008;37:696-9.
62. Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department-the DEED II study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:1417-23.
63. Saltvedt I, Saltnes T, Mo ES, Fayers P, Kaasa S, Sletvold O. Acute geriatric intervention increases the number of patients able to live at home. A prospective randomized study. *Aging Clin Exp Res.* 2004;16:300-6.
64. McCusker J, Verdron J. Do geriatric interventions reduce emergency department visits? A systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:53-62.
65. Barnes DE, Palmer RM, Kresevic DM, Fortinsky RH, Kowal J, Chren MM, et al. Acute care for elders units produced shorter hospital stays at lower cost while maintaining patients' functional status. *Health Aff (Millwood).* 2012;31:1227-36.