



REVISIÓN

Cáncer colorrectal en el anciano. Tratamiento quirúrgico, quimioterápico y aportación desde la geriatría



Pilar Sáez-López^{a,e,*}, Elena Filipovich Vegas^b, Javier Martínez Peromingo^c y Sonia Jimenez Mola^d

^a Geriatria, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^b Oncología, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^c Geriatria, Hospital Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España

^d Geriatria, Complejo Asistencial de León, León, España

^e Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz, Fundación Idi Paz, Ávila, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 13 de octubre de 2016

Aceptado el 14 de octubre de 2016

On-line el 24 de enero de 2017

Palabras clave:

Anciano

Cáncer colorrectal

Tratamiento

Oncogeriatría

Keywords:

Elderly

Colorectal cancer

Treatment

Oncogeriatrics

RESUMEN

La edad es el mayor factor de riesgo para el cáncer colorrectal, encontrándose un 70% de los casos en mayores de 70 años. Por este motivo nos propusimos realizar una revisión del tratamiento quirúrgico y quimioterápico del cáncer de colon y recto en el anciano. Para ello se realizó una búsqueda en PubMed incluyendo palabras como *elderly*, *surgery*, *colorectal cancer*, *chemotherapy*, *radiotherapy* y *oncogeriatrics*, y se seleccionaron los artículos de revisión y originales sobre tratamiento del cáncer colorrectal en el anciano. Con los resultados obtenidos se desarrolla de forma narrativa la evidencia más actualizada en el tratamiento de esta patología. Aunque el tratamiento del cáncer colorrectal está estandarizado, en el caso del anciano es necesario realizar una valoración geriátrica integral previa antes de decidir el tipo de tratamiento, con el objetivo de ofrecer estas pautas estandarizadas a ancianos robustos y adaptarlas en los pacientes frágiles.

© 2016 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Colorectal cancer in the elderly. Surgical treatment, chemotherapy, and contribution from geriatrics

ABSTRACT

Age is the biggest risk factor for colorectal cancer, with 70% of the cases in patients over 70 years old. For this reason, a review is presented on the surgical treatment and chemotherapy of cancer of colon and rectum in the elderly. A search was performed in PubMed, including words such as *elderly*, *surgery*, *colorectal cancer*, *chemotherapy*, *radiotherapy*, and *oncogeriatrics*, and review articles and originals on treatment of colorectal cancer in the elderly were selected. A narrative form was developed from the latest evidence with the results obtained on the treatment of this pathology. Although the treatment of colorectal cancer is standardised, a prior comprehensive geriatric assessment is required in the case of the elderly, before deciding the type of treatment in order to offer these robust elderly-standardised guidelines for the robust elderly and adapt them for use in fragile patients.

© 2016 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal es el tercer tipo de cáncer más frecuente en el hombre, después del de pulmón y próstata y el segundo en la

mujer, después del de mama. El 8% de todas las muertes por cáncer se atribuyen al cáncer de colon, situándose en la cuarta causa de muerte por cáncer¹.

Se estima que la incidencia aumentará un 45% para el año 2030, y que el aumento será mayor para los más viejos (hasta un aumento del 67% para los ancianos, mientras que en los adultos se espera un aumento del 11%). En el año 2030 alrededor del 70% de los cánceres serán diagnosticados en ancianos².

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pisalop@gmail.com (P. Sáez-López).

La edad es el mayor factor de riesgo para el cáncer colorrectal. La incidencia aumenta con la edad, con una mediana de edad de los diagnosticados de 70 años. Como se estima en la base de datos *The Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), aproximadamente el 70% de los casos se desarrollan en mayores de 65 años y el 40% en mayores de 75^{3,4}. El estudio *European Cancer Registry EUROCORE-5*⁵ ha publicado datos de supervivencia del 59,5% en pacientes con cáncer de colon de 65-74 años, mientras que en los pacientes entre 45 y 54 años fue del 62,4%, resultando una pequeña diferencia, aunque en este trabajo la población de estudio no es muy mayor.

El mismo estudio EUROCORE ha mostrado una mejoría de la supervivencia por cualquier tipo de cáncer —excepto el cervical— en el periodo de 1988-1999, pero esta mejoría es más lenta en el anciano⁶. Estos peores resultados medidos en menor supervivencia se han atribuido a varios factores, como menor estatus socioeconómico, acceso limitado al sistema de salud y comorbilidad que puede condicionar el manejo del paciente.

En la misma línea, otros autores sugieren que la realización de pruebas diagnósticas e intervenciones terapéuticas menos agresivas puede ser uno de los factores que más afecten a la peor supervivencia del cáncer colorrectal (26,05 vs. 36,41 meses) en este grupo de edad en edades 81,8 vs. 63,1 años respectivamente^{7,8}. De hecho, se ha observado una menor mortalidad estandarizada por edad entre 1998 y 2005 en los ancianos americanos con cáncer colorrectal respecto a los europeos (158,7 vs. 208,5), atribuida a que los primeros realizan el diagnóstico más precoz y un abordaje más agresivo mediante cirugía y quimioterapia adyuvante^{9,10}. Por otro lado, según los resultados de un estudio holandés, el pronóstico a largo plazo de los pacientes mayores con cáncer colorrectal (60-89 años) que sobrevivieron al primer año es parecido al de los adultos¹¹.

Con todos estos datos se puede deducir que a los pacientes mayores con buen estado de salud, se les debe ofrecer un tratamiento de cirugía, quimioterapia o radioterapia adyuvante o paliativa similar al de los adultos para evitar la menor supervivencia relacionada con menos oportunidades terapéuticas. La clave estará en distinguir entre la edad biológica y cronológica de los ancianos y seleccionar el tratamiento más adecuado para cada paciente. De manera añadida, la Sociedad de Oncología Geriátrica (SIOG) ha recomendado que los pacientes mayores de 65 años con cáncer colorrectal subsidiarios de cirugía deberían ser evaluados antes de la intervención desde el punto de vista integral (físico, mental y social), y en aquellos que se detecte deterioro de la función física o psicológica, se recomienda implicar a un geriatra en su manejo¹².

Por estos motivos nos propusimos realizar una revisión del tratamiento quirúrgico y quimioterápico del cáncer de colon y recto en el anciano. Para ello se realizó una búsqueda incluyendo palabras relacionadas con el tema. Combinando *elderly*, *surgery* y *colorectal cancer* se encontraron 3.068 artículos; sustituyendo *surgery* por *chemotherapy* y *radiotherapy* se encontraron 204, y cambiando estas 2 palabras por *oncogeriatrics* se obtuvieron 616 referencias bibliográficas. Se seleccionaron 118 artículos, algunos de revisión sobre cáncer colorrectal en ancianos y otros en los que se incluían ancianos o comparaban el tratamiento entre adultos y ancianos.

Tratamiento del cáncer colorrectal

Cirugía de cáncer de colon en el anciano

La mayoría de los pacientes con estadios I y II de cáncer colorrectal se tratan y curan con cirugía. Para pacientes con estadio III de cáncer de colon el tratamiento estándar es cirugía seguido de quimioterapia adyuvante. En cáncer de colon metastásico la quimioterapia sola o en combinación con tratamientos biológicos es la

elección, aunque cada vez se recomienda más el abordaje multidisciplinar para elegir la mejor opción terapéutica adaptada al perfil del paciente, especialmente ante la valoración de la resección de metástasis.

En el cáncer de recto el tratamiento va desde cirugía solamente hasta quimiorradioterapia previa a cirugía y posterior quimioterapia adyuvante.

En las últimas décadas, el porcentaje de pacientes mayores intervenidos por cáncer colorrectal ha subido del 57,5 al 72,1%, lo que puede haber contribuido a mejorar la supervivencia¹³. Pero, por otro lado, la edad se asocia con mayor mortalidad perioperatoria tras resección colorrectal electiva (5,9% en mayores de 75 años frente al 2,1% en pacientes entre 55-75 años)¹⁴, junto con mayor frecuencia de complicaciones y estancia hospitalaria que pueden ser esperables en ancianos con alto grado de comorbilidad¹⁵. La mitad de los pacientes mayores de 80 años que fallecen tras cirugía de cáncer colorrectal lo hacen en el primer año y un tercio en el primer mes, sin embargo, la mortalidad cáncer específica es similar en mayores y menores de 75 años, relacionándose más con complicaciones cardiorrespiratorias^{14,16}.

Octogenarios y nonagenarios suelen tener peores resultados en términos de morbilidad y reingresos, resultando predictores de mala evolución la cirugía urgente, el número de comorbilidades y el estadio avanzado. Por ello, sugieren que el tratamiento de casos complejos se realice en hospitales con mucha experiencia y recursos para atender a estos pacientes en el perioperatorio¹⁷.

La cirugía en cáncer colorrectal avanzado, estadio IV, está indicada si se presentan algunas complicaciones como sangrado, obstrucción o perforación o si tienen metástasis potencialmente resecables. Durante la evaluación inicial se debe considerar la resección de la metástasis pulmonar o hepática, cambiando el objetivo de paliativo a curativo. Pero de los pacientes que optan a este tipo de cirugía, solo el 6% eran mayores de 70 años en los años noventa, aunque ese porcentaje ha ascendido hasta el 25,8% en 2007. Los resultados de mortalidad son algo superiores al adulto, pero no inaceptables (la mortalidad 2 meses después de la cirugía en > 70 años fue de 3,8% versus 1,6% en adultos, y la supervivencia a 3 años fue de 57,1% vs. 60,2% para jóvenes)¹⁸.

Estos datos sugieren que la edad no es la única variable que influye en la mortalidad o mala evolución, por lo que no debe ser una variable determinante a la hora de seleccionar el tratamiento. Pero sí es cierto que el anciano, cuando se complica, evoluciona peor. Por tanto se deben tener en cuenta factores como estadio de la enfermedad, comorbilidad, esperanza de vida, situación cognitiva y funcional basal antes de decidir el tratamiento e intervenir en la detección precoz y tratamiento de complicaciones y en la vigilancia hasta el primer año, que es el periodo de tiempo en que se concentra el riesgo.

Medidas pre y posquirúrgicas que pueden reducir el riesgo de complicaciones en el paciente geriátrico

Evitar cirugía de urgencia y utilizar métodos poco invasivos (stent y laparoscopia)

La presencia de obstrucción o perforación triplica la mortalidad perioperatoria en pacientes mayores. Varios estudios muestran correlación entre edad avanzada, mortalidad y cirugía de urgencia¹⁹. Otras complicaciones que también aumentan tras cirugía urgente colorrectal son insuficiencia respiratoria, fallo renal, sepsis y dehiscencia de sutura, todas ellas relacionadas también con mayor mortalidad²⁰, por ello la cirugía de urgencia debería evitarse en la medida de lo posible.

La realización de una colostomía es una opción fácil, pero solo en la mitad de los ancianos se revierte en un segundo tiempo²¹.

Una alternativa posible para el manejo urgente de la obstrucción colónica podría ser colocar un *stent metálico* expandible

vía endoscópica, especialmente si es en el colon izquierdo, liberando temporalmente la obstrucción. Este procedimiento permite tiempo extra para mejorar la situación clínica del paciente, el estado nutricional, las comorbilidades y a veces permite una cirugía programada, aunque con resultados controvertidos respecto a morbilidad comparada con la cirugía urgente²². Algunos estudios han mostrado mayor porcentaje de anastomosis primaria sin riesgo de más complicaciones locales²³ y menor morbilidad con menos estancia utilizándolo como puente a la cirugía programada (5-7 días después)²⁴, y sin embargo la Cochrane no encuentra beneficio en morbilidad comparada con la cirugía urgente²⁵.

Técnicas mínimamente invasivas, como *cirugía laparoscópica*, han demostrado mayor beneficio en el anciano en términos de estancia hospitalaria, morbilidad, mejor recuperación funcional y menos dolor, con menos uso de opioides, por lo que algunos autores lo consideran de primera elección en el anciano²⁶. Además, este tipo de cirugía conlleva menos complicaciones cardiovasculares, pulmonares, íleo posquirúrgico, menor pérdida hemática y una recuperación gastrointestinal más rápida^{27,28}.

Aunque no se dispone de suficiente evidencia por infrarrepresentación de los ancianos en los estudios de cirugía laparoscópica, se piensa que la menor respuesta inflamatoria secundaria a una menor agresión quirúrgica puede contribuir a sufrir menos complicaciones²⁹.

Programas de prehabilitación y rehabilitación multimodal

Los programas de prehabilitación consisten en una evaluación física y psicológica desde el momento del diagnóstico para conocer los riesgos del paciente e introducir medidas previas a la intervención terapéutica del cáncer con el fin de corregir la malnutrición, optimizar complicaciones cardiopulmonares, diabetes, racionalizar el tratamiento farmacológico, promover el abandono del tabaco y mejorar la situación funcional mediante ejercicio³⁰. Medidas como el *inspiratory muscle training* (IMT), programas de mantenimiento de la función cardiovascular y entrenamiento mediante ejercicio físico aeróbico y de resistencia, en el periodo desde el diagnóstico hasta la intervención, han logrado disminuir complicaciones cardiorrespiratorias y una mejor recuperación funcional con menos dolor y menor estancia hospitalaria³¹.

De todas formas, la *Enhanced recovery after surgery guidelines* (ERAS) para pacientes con cirugía de cáncer colorrectal ha descrito estas medidas de prehabilitación como inconsistentes por falta de estudios aleatorizados, falta de adherencia y necesidad de prolongar el tiempo prequirúrgico para conseguir el beneficio³².

Los programas de rehabilitación multimodal y los programas de recuperación rápida o fast track comparten algunas medidas como mínimo ayuno perioperatorio, evitan la preparación intestinal, retirada precoz de sondas nasogástrica y vesical, anestesia y analgesia adaptadas al paciente y movilización y dieta precoz en el postoperatorio. Aunque, a pesar de todo ello, el número total de complicaciones es superior en los más mayores³³, las ventajas de este abordaje son una recuperación funcional más rápida, menos complicaciones cardiopulmonares por utilizar el neumoperitoneo a baja presión (8 mmHg), menos estancia, reingresos y visitas a urgencias³⁴.

La asociación de laparoscopia y programas fast track ofrece mejores resultados en términos de estancia, costes, reingresos y reintervenciones²⁸.

Intervención geriátrica especializada

La intervención geriátrica especializada, organizada y coordinada en el hospital mejora aspectos como la supervivencia hasta un año después de la cirugía y la posibilidad de continuar en su domicilio un año después de la intervención³⁵⁻³⁷, por lo que la

colaboración entre Oncología y Geriátrica puede ser muy útil en el manejo de estos pacientes³⁸.

Quimioterapia para cáncer de colon en el anciano

Las circunstancias fisiopatológicas asociadas al envejecimiento como una menor función hepatorenal, menor reserva de médula ósea, mayor prevalencia de deterioro cognitivo, comorbilidades, polifarmacia y mayor riesgo cardiovascular favorecen la toxicidad secundaria a la quimioterapia, con la consiguiente repercusión en la calidad de vida del paciente y en su adherencia al tratamiento. Se han utilizado los puntos de corte de algunas escalas como 60 puntos o menos del Karnofski o 3-4 en *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) para desestimar la quimioterapia en estos pacientes considerados frágiles y con alto riesgo de complicaciones, aunque, como se comentará posteriormente, una valoración geriátrica puede aportar más información pronóstica útil para ayudar a la toma de decisiones³⁹⁻⁴².

En la *figura 1* aparecen las combinaciones de quimioterápicos más habituales.

Quimioterapia adyuvante estadio II

El objetivo de la quimioterapia en el estadio II sería erradicar las posibles micrometástasis de enfermedad residual posterior a la cirugía y se ofrece a pacientes con cáncer colorrectal estadio II con factores de riesgo (T4, perforación, CEA preoperatorio elevado, < 12 ganglios regionales resecaados, invasión linfovascular o perineural o histología pobremente diferenciada). Se ha estandarizado la medición de la inestabilidad de microsátélites (MMR *gene deficiency*) como factor pronóstico y predictivo. Los tumores con déficit de los genes de reparación de microsátélites tienen mejor pronóstico y no obtienen beneficio con la administración de 5-fluorouracilo (5 FU) y derivados⁴³⁻⁴⁵.

Algunos estudios muestran similar supervivencia con o sin quimioterapia en estadio II⁴⁶ y otros muestran un beneficio marginal del 3,6% en mayores de 70 años⁴⁷. Un estudio aleatorizado comparando la adición de oxaliplatino a un esquema de quimioterapia basada en 5 FU mostró ausencia de beneficio con el esquema de oxaliplatino (supervivencia global a 5 años del 75,8% vs. 76,1% con 5 FU), por lo que en el estadio II solo se recomienda tratamiento de quimioterapia con FU o derivados en pacientes con factores de riesgo (alto riesgo) o con estabilidad o inestabilidad baja de los genes de MMR (IMS-L o MSS)^{48,49}.

Quimioterapia adyuvante en estadio III

El uso de 5 *fluorouracilo-leucovorina* (5FU/LV) comparado con cirugía sin quimioterapia consigue una reducción del riesgo de muerte a 5 años del 29%, así como reducción de supervivencia libre de enfermedad (SLE). Este beneficio se observa en todas las edades y con similar toxicidad, salvo hallazgo de algún estudio con mayor neutropenia en ancianos^{50,51}, sin embargo, la necesidad de colocación de un reservorio subcutáneo para la administración de 5 FU en infusión continua hace que habitualmente sea preferible el uso de capecitabina cuando existe indicación de monoterapia.

La *capecitabina* es tan eficaz como 5 FU en mayores de 70 años, como se demuestra en la actualización del estudio X-ACT y en el estudio inicial de Twelves et al. con una supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad que se mantienen en ≥ 70 años en los estadios III. En cuanto a la toxicidad, la diarrea y el síndrome mano-pie son más frecuentes con capecitabina y, sin embargo, la administración actual de 5FU/LV en infusiones continuas ha disminuido mucho la neutropenia, fiebre neutropénica, náuseas y estomatitis respecto a la administración en bolo^{52,53}.

Según los resultados de 3 estudios (MOSAIC, NSABP-C-07 y XELOXA)⁵⁴⁻⁵⁶, el tratamiento combinado de quimioterápicos con *oxaliplatino* es considerado un estándar de tratamiento en

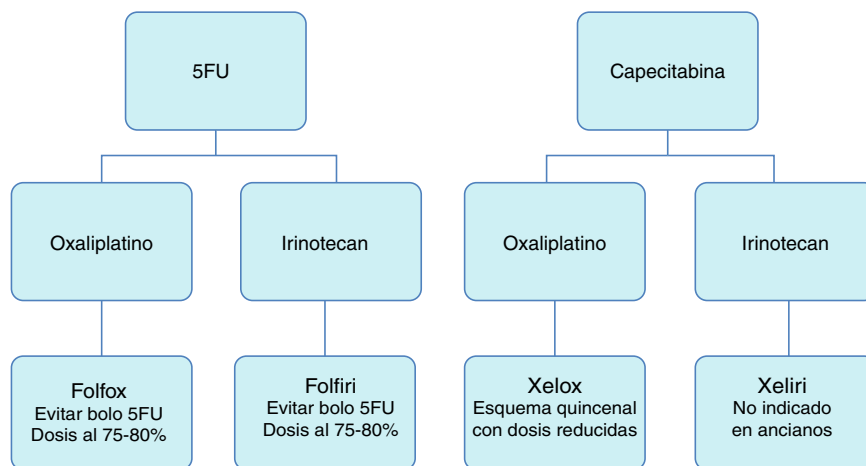


Figura 1. Posibles combinaciones de quimioterapia en el tratamiento de cáncer de colon en el anciano.

pacientes adultos con estadio III de cáncer de colon. En el estudio MOSAIC, se consiguen resultados de supervivencia a 6 años sobre el 78,5%, reducción del riesgo de recurrencia del 20% (estadísticamente significativa para estadios II y III) y reducción del riesgo de muerte a 6 años del 16% (significativa solo para estadios III), con beneficio dudoso para mayores de 65 años. Estas dudas sobre el potencial beneficio en población de edad avanzada tampoco se resuelven en los otros 2 estudios.

Analizando un subgrupo del estudio MOSAIC⁴⁸, al igual que en NSABP-C-07⁵⁵ y el análisis de la base de datos de ACCENT que incluyen regímenes con oxaliplatino⁵⁷, no se encontró que este fármaco aportara beneficio en supervivencia global o supervivencia libre de enfermedad, en el estadio II o en pacientes mayores de 70-75 años en estadios II o III, pero sí mayor toxicidad grado 4 (20% vs. 13%)^{48,54,58}. En la misma línea apunta la actualización de los datos de la base ACCENT publicada en 2013⁵⁸.

A pesar de que el oxaliplatino es ampliamente aceptado y utilizado en la adyuvancia en estadios III, su uso es incierto en ancianos y no se debe olvidar la neuropatía que produce a largo plazo, años después del tratamiento⁵⁹.

Quimioterapia en cáncer de colon metastásico

Quimioterápicos. El manejo del cáncer colorrectal en estadio IV ha cambiado en la última década con el creciente uso de los agentes biológicos y el desarrollo de los avances quirúrgicos. El 20% de los pacientes tienen metástasis hepáticas cuando se les diagnostica y, de esos, el 33-50% son mayores de 70 años⁶⁰.

Existen guías europeas y americanas que recogen recomendaciones de tratamiento para los diferentes estadios de la enfermedad desde un punto de vista multidisciplinar. Concretamente, la ESMO (europea) clasifica a los pacientes con enfermedad metastásica en grupos «fit» y «unfit». Los «fit» (clasificados con base en características del tumor y del paciente) se tratan con todos los medios disponibles, independientemente de la edad. Los «unfit» (catalogados así por su comorbilidad y escasa reserva orgánica) se subdividen en recuperables, si tienen condiciones médicas que son susceptibles de mejorar, y no recuperables. Los recuperables pueden recibir tratamientos estándar con dosis reducidas o con fármacos con menor toxicidad, y a los «unfit» no recuperables se les debería ofrecer solamente tratamiento de soporte, ya que la toxicidad sería más evidente que el posible beneficio.

Los pacientes ancianos pueden entrar en cualquiera de los grupos y entre los objetivos terapéuticos hay que tener en cuenta la curación (posible en enfermedad oligometastásica), la disminución máxima y rápida de la carga tumoral (ya sea para intentar una resección curativa o para controlar los síntomas) y el enlentecimiento

de la progresión de la enfermedad cuando esta no es curable o el paciente es frágil, intentando prolongar la supervivencia con la mejor calidad de vida⁶¹.

El beneficio en porcentajes de respuesta y supervivencia global hasta 24 meses de 5 FU está probado y establecido, y es similar en jóvenes y mayores⁶². Los efectos adversos son similares en ambos grupos de edad, salvo más mucositis, diarrea y leucopenia en el anciano, especialmente con los bolos⁶³.

Con respecto a la *capecitabina*, es la alternativa oral más importante y usada en monoterapia para cáncer colorrectal avanzado tras demostrar efectividad y buena tolerancia en ancianos robustos⁶⁴. Pero es más tóxica que 5 FU en terapia combinada, especialmente por la diarrea. La toxicidad cardiológica de estos fármacos (5 FU y derivados) siempre debe tenerse presente por el mayor riesgo de patología cardíaca silente en edades más avanzadas.

Los resultados en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión con irinotecán no son diferentes según la edad cronológica⁶⁵, pero sí se puede intuir una mayor toxicidad hematológica y digestiva que requieren reducciones de dosis frecuentes. Las combinaciones de irinotecán con capecitabina no se contemplan en los pacientes ancianos de forma habitual por la toxicidad digestiva y astenia. Sin embargo, los esquemas de combinación con 5 FU en infusión continua demuestran de forma no consistente mejor tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión^{66,67}.

Regímenes combinados que contienen oxaliplatino como FOLFOX (con 5 FU) o XELOX (con capecitabina) son ampliamente utilizados en los pacientes ancianos a pesar de estar muy poco representados en los estudios iniciales (solo aproximadamente un 20% de los pacientes incluidos tenían ≥ 70 años). Esto se debe a que presentan una adecuada tolerancia y eficacia, pero con frecuentes reducciones de dosis. En estos esquemas, como en los jóvenes, la toxicidad limitante es la neuropatía periférica.

Se han diseñado algunos estudios para pacientes mayores frágiles (FOCUS2 y FFCD 2001-2002)^{68,69} observándose buena tolerancia y eficacia de las combinaciones descritas previamente, pero en un grupo de enfermos muy seleccionados.

El estudio FOCUS2 incluye a 459 pacientes (un 43% de ≥ 75 años frágiles) descartados para quimioterapia a dosis plenas y comparan 5 FU solo en infusión, o con oxaliplatino, capecitabina sola o con oxaliplatino (todos con dosis al 80% de las dosis estándar). Concluye que la adición de oxaliplatino a cualquiera de los 2 (5 FU o capecitabina) no mejora de forma significativa la supervivencia libre de progresión (5,8 meses vs. 4,5 meses) ni aumenta significativamente la toxicidad (quizá porque se administró una dosis menor). Lo que sí aumenta la toxicidad es reemplazar 5 FU por capecitabina, repercutiendo negativamente en la calidad de vida. El FOCUS2 muestra

que la valoración integral supone un predictor de que el paciente se puede beneficiar del tratamiento⁶⁸.

El estudio FFCO 2001–2002 es un estudio prospectivo aleatorizado con 282 pacientes ≥ 75 años con cáncer colorrectal multimetastásico tratados con primera línea de quimioterapia paliativa con 5 FU con o sin irinotecán que evalúa los factores relacionados con toxicidad. En el brazo de asociación con irinotecán hubo mayor toxicidad grado 3 y 4 (61% vs. 39%) requiriendo más hospitalización y reducción de dosis. En el análisis multivariante, los predictores de toxicidad grado 3, 4 fueron ser tratado con irinotecán, deterioro funcional y cognitivo MMSE $< 27/30$ ⁶⁹.

La quimioterapia a dosis plenas, por tanto, ha de ser una decisión muy cautelosa en mayores de 75 años, con baja autonomía y deterioro cognitivo, además de considerar la comorbilidad y el perfil de toxicidad farmacológica.

Agentes biológicos. También han demostrado beneficio los nuevos agentes biológicos (anticuerpos monoclonales anti-EGFR, frente al receptor de factor de crecimiento epidermoide y antiangiogénicos) en tratamiento del cáncer de colon metastásico en términos de tasa de respuesta y supervivencia, pero siempre en combinación con quimioterapia. Se les denomina «biológicos» porque actúan sobre una diana específica, que se supone «alterada» de alguna manera en el cáncer de colon (sobreexpresión, mutación, etc.).

El bajo perfil de toxicidad de los anticuerpos anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), los convierte en fármacos muy interesantes para esta población. De hecho se utilizan ampliamente en este contexto en segunda-tercera línea cuando han fracasado los tratamientos previos o de entrada en aquellos pacientes que son frágiles y no pueden soportar un esquema de quimioterapia estándar. Sin embargo, solo el 40% de la población puede acceder a este fármaco, ya que solo es activo en pacientes que no tienen una mutación de la molécula intracitoplasmática RAS (en sus isoformas Kras y Nras).

Se dispone de más datos en la población anciana con bevacizumab (anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF]), que está demostrando aumentos de supervivencia libre de enfermedad y global cuando se compara con la quimioterapia sola, aunque con más efectos secundarios tromboembólicos, HTA y hemorragias en mayores de 65 años⁷⁰.

Datos del reciente estudio AVEX, aleatorizado, multicéntrico en fase III, que investigó la eficacia y seguridad de añadir bevacizumab a capecitabina o capecitabina solo en pacientes mayores, demostró que la supervivencia libre de progresión era significativamente mayor en el grupo de bevacizumab (9,1 vs. 5,1 meses $p < 0,0001$), con mayor tasa de respuesta (19% vs. 10% $p = 0,04$) pero sin diferencia en la supervivencia global. Los 280 pacientes del estudio eran mayores de 70 años y se les consideró no susceptibles de tratarlos con oxaliplatino o irinotecán. Los pacientes con tratamiento combinado tuvieron más hemorragia, HTA, eventos tromboembólicos y proteinuria (40% vs. 22%), aunque la toxicidad grado 3/4 fue similar, sugiriendo que capecitabina con bevacizumab aporta eficacia y buena tolerancia, independientemente de la edad (hasta 85 años)⁷¹. Los resultados fueron consistentes con otros estudios^{72–74} y en general se consideró un tratamiento seguro, siendo en la actualidad una de las combinaciones preferidas para el tratamiento de los ancianos en este estadio. También se dispone de medicación eficaz para los ancianos cuando existe una progresión a una primera línea de quimioterapia con oxaliplatino, ya que el anticuerpo monoclonal anti-VEGFR aflibercept, en combinación con FOLFIRI (irinotecán + 5FU) como segunda línea de tratamiento en cáncer de colon metastásico mejora la tasa de respuesta (19,8% vs. 11,1%) y la supervivencia (13,5 meses vs. 12,1 meses) frente a FOLFIRI solo, y se benefician todos los subgrupos, incluidos los pacientes mayores (≥ 65 años) y los tratados previamente, incluidos los antiangiogénicos (bevacizumab). Sin embargo, también se observan

más efectos secundarios, sobre todo vasculares: hemorragia, tromboembolismo, HTA y proteinuria⁷⁵.

Tras los diversos estudios aleatorizados realizados inicialmente con cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR murino) y panitumumab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR humanizado) que demostraban aumento de la tasa de respuesta y supervivencia en cáncer de colon metastásico RAS no mutado o nativo cuando se combinaban con esquemas de quimioterapia basadas en 5 FU en infusión continua, se ha querido indagar su eficacia en población anciana.

En el estudio de Jehn et al.⁷⁶, la población, habitualmente ≥ 65 años, se comparaba con jóvenes, en distintas combinaciones de cetuximab con quimioterapia, en monoterapia y en varias líneas de tratamiento, demostrando de forma persistente el mismo beneficio en respuesta y supervivencia que los jóvenes (tasa de respuesta 37,9% vs. 35,4% y supervivencia libre de progresión similar en ambos grupos de edad (entre 6,5 y 7 meses). Folprecht et al.⁷⁷, en un análisis conjunto de pacientes ancianos ≥ 70 años de 2 estudios aleatorizados de cetuximab con FOLFIRI y FOLFOX respectivamente (CRYSTAL y OPUS), demostraron que la edad no interfería en el beneficio y tampoco aumentaba la toxicidad (supervivencia global equivalente para ambos grupos de 23 meses).

Otro estudio español⁷⁸ fase II dirigido específicamente a la población anciana frágil (no candidata a quimioterapia), tratados con panitumumab, con una mediana de edad de 81 años, mostró también ser un tratamiento seguro y eficaz (54,5% de estabilizaciones, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 7,9 meses y de supervivencia global de 12,3 meses).

Por tanto, pacientes mayores con mala situación funcional y comorbilidades se pueden tratar de forma segura y efectiva con cetuximab como segunda o tercera línea de tratamiento.

En resumen, la mejora de la supervivencia conseguida por la utilización secuencial de combinaciones de quimioterápicos más biológicos en cáncer colorrectal metastásico ha sido importante, siendo actualmente de más de 30 meses desde el diagnóstico. Este beneficio se ha relacionado con la utilización de todos los fármacos activos y disponibles para el cáncer de colon (5 FU y/o derivados, irinotecán, oxaliplatino, cetuximab o panitumumab en RAS nativos, bevacizumab, aflibercept), siendo similar en jóvenes y mayores robustos. Aunque los resultados no son los mismos para pacientes frágiles, tampoco se puede dejar de ofrecer un tratamiento ajustado a este grupo de población (quimioterapia en monoterapia, combinaciones de quimioterapia a dosis reducidas o combinaciones de biológicos con quimioterapia) dado que también pueden obtener beneficios en términos de retraso en la progresión y/o control de síntomas, especialmente si el deterioro que presenten estuviera más relacionado con la enfermedad oncológica que con su comorbilidad previa. En estos casos las opciones de tratamiento son: monoterapia con capecitabina, ocasionalmente irinotecán, con o sin asociación de cetuximab, anticuerpos anti-EGFR en monoterapia (siempre en pacientes RAS nativo, ya que los mutados obtienen peores resultados), o la combinación de capecitabina con bevacizumab; sin olvidar los cuidados de soporte y/o paliativos, que en ocasiones son la única opción^{44,79}.

En la **tabla 1** se resumen algunas diferencias entre el cáncer colorrectal del adulto y el del anciano^{14,62,80–87}.

La **tabla 2** muestra recomendaciones generales de la SIOG y otros autores^{44,79}.

Cáncer de recto

Aproximadamente 1/3 de los cánceres colorrectales son de localización rectal, con grandes variaciones de manejo en los ancianos, que se traducen en el menor uso de radioterapia y quimioterapia que en los adultos¹².

Tabla 1
Diferencias en el cáncer colorrectal entre adultos y ancianos

		Adulto	Anciano (> 75)
Cirugía cáncer de colon	Estadios I y II	Qx (+/- QMT si alto riesgo)	Robustos: = que adulto Frágiles: no QMT
	Estadio III	Qx y QMT adyuvante	Robustos: = que adulto Frágiles: monoterapia vs. no QMT
	Estadio IV	QMT +/- Biológicos	QMT +/- Biológicos
	Mortalidad a 2 meses tras Qx MTX hepáticas	1,6%	3,8% (solo el 25,8% de cirugía de MTX hepáticas son > 70 años)
QMT cáncer de colon	Mortalidad periquirúrgica	2,1%	5,9% ¹⁴
	Mortalidad a 6 meses	3,3%	14% ⁸⁰
	Mortalidad un año después de la cirugía	es similar en adulto y anciano ⁸¹	
	Estadios II, III y IV	QMT	Oxaliplatino en estadio III: 46% (75-79), 25% (80-84), 7% (> 85 a) ⁸² < 50% QMT paliativa estadio IV ⁸³
Cirugía cáncer de recto	Estadio IV	Análisis 22 estudios ⁶² beneficio SG, PFS y TR en jóvenes y mayores	13% ⁸⁴ (más relacionado con > ASA, Qx urgente, cáncer bajo y estadio avanzado, que con edad)
	Mortalidad post-Qx	0,5%	10% ⁸⁵
	Complicación de anastomosis	12%	
	Mortalidad a 6 meses	7% ⁸⁵	22,9% (> si hay sepsis, absceso y complicaciones cardiopulmonares)
QMT cáncer de recto	Micro Qx transanal endoscópica (TME), en estadios iniciales: Qx parcial de la pared. Recurrencia depende de invasión linfo-vascular ⁸⁷		
		QMT/RDT (ciclo largo)-Qx-QMT	Robustos: QMT/RDT (ciclo largo)-Qx-QMT Frágiles: • RDT ciclo corto (sin QMT)-Qx-Valorar QMT en monoterapia vs. no QMT • RDT/QMT (ciclo largo)-Qx- Valorar QMT en monoterapia vs. no QMT • Posibilidades terapéuticas: Habr-Gama effect 50% respuesta con QMT/RDT sin Qx ⁸⁶

MTX: metástasis; PFS: supervivencia libre de progresión; QMT: quimioterapia; Qx: cirugía; RDT: radioterapia; SG: supervivencia global; TR: tasa de respuesta.

Tabla 2
Recomendaciones prácticas de quimioterapia en ancianos con cáncer de colon

Cáncer de colon estadio II	Beneficio de QMT adyuvante es controvertido
Cáncer de colon estadio III:	Estadio III y esperanza de vida > 5 años:
• Monoterapia capecitabina o 5 FU en infusión continua ³ , indicado en mayores de 70 años	• Sin comorbilidad: individualizar dosis plenas con oxaliplatino
• XELOX y FOLFOX en estadio III: beneficio incierto en ancianos. Individualizar	• Vulnerables: reducción de dosis (FOLFOX 6 modificado sin bolos o XELOX quincenal)
Quimioterapia paliativa, estadio IV	• Pacientes frágiles no se benefician de poliquimioterapia
Pacientes más vulnerables	Ancianos robustos pueden beneficiarse de QMT combinada (FOLFIRI, FOLFOX o XELOX) añadiendo bevacizumab o cetuximab, con similar TR y PFS que adultos
	Posibilidades:
	• Monoterapia con capecitabina
	• Esquemas de 5 FU con dosis reducidas de oxaliplatino
	• Bevacizumab con menor dosis de capecitabina

5FU: 5-fluorouracilo; FOLFIRI: leucovorina (ácido folínico), fluorouracilo e irinotecán; FOLFOX: leucovorina (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino; PFS: supervivencia libre de progresión; QMT: quimioterapia; TR: tasa de respuesta; XELOX: oxaliplatino y capecitabina.

Fuente: Papamichael et al.⁴⁴ y Millan et al.⁷⁹.

³ La necesidad de reservorio subcutáneo para infusión continua de 5 FU hace preferible la pauta con capecitabina.

El tratamiento estándar en el cáncer de recto es cirugía mesorrectal en los estadios I y II. En estadio III se plantea quimiorradioterapia preoperatoria, seguido de cirugía y de quimioterapia adyuvante, y en estadios avanzados se recomienda un abordaje multidisciplinar^{88,89}.

Cirugía

El objetivo de la cirugía de cáncer rectal en ancianos no es solo evitar la recurrencia local, también es importante mantener la función y la salud en general. Algunos ancianos pueden aceptar mayor riesgo de recurrencia con tal de evitar un estoma.

Más que la edad, son la fragilidad y la función preoperatoria del esfínter (evaluado clínicamente y si es necesario con manometría) los que van a determinar la indicación y el tipo de cirugía. Preservar el esfínter puede provocar peor situación funcional con

mayor riesgo de incontinencia anal pero también se debe considerar el efecto de la colostomía sobre la calidad de vida⁹⁰, teniendo en cuenta que la edad se asoció con menor probabilidad de revertir una colostomía⁹¹.

La cirugía rectal es técnicamente más exigente que las colectomías. La escisión mesorrectal total es el tratamiento estándar y conlleva severas complicaciones en los ancianos. Esto condiciona un infratratamiento en este grupo de edad con menor acceso a cirugía radical y tratamiento multimodal, sustituyéndolo por una escisión local que conlleva peores resultados⁹².

Sin embargo, la mortalidad cáncer específica a 5 años es comparable entre adultos y ancianos, lo que apoya un pronóstico intrínseco de la enfermedad similar en ambos grupos de edad⁹³.

A pesar de que la dehiscencia de sutura tiene una incidencia similar (10 y 12% de pacientes, ya sean mayores o jóvenes), la evolución de los ancianos con esta complicación fue mucho peor, dado

que fallecieron más de la mitad (57,1%). La mortalidad en los 6 meses posteriores a la cirugía aumenta también desde el 7 al 22,9% en ancianos que han sufrido complicaciones como sepsis, absceso o complicaciones cardiorrespiratorias, frente a los jóvenes⁹⁴.

Por otro lado, un estudio multicéntrico encontró un aumento en la morbilidad posquirúrgica y en la mortalidad en pacientes ancianos (13% en mayores de 80 años y 0,5% en menores de 50 años), resultados más relacionados con el grado ASA, cirugía de urgencia, cáncer rectal bajo y estadio del tumor, que con la edad en sí⁸⁴.

Estos datos apoyan la necesidad que tienen estos pacientes de la estrecha vigilancia de un equipo multidisciplinar durante al menos el primer año por el elevado riesgo de complicaciones y de mortalidad, no siempre atribuida al propio cáncer.

La cirugía laparoscópica rectal podría ser una buena opción en el paciente anciano con riesgo de complicaciones cardiopulmonares que no superarían una cirugía radical y que rehúsan el estoma, aportando mejor recuperación de la función intestinal, y menor estancia con posibilidad de disminuir las recurrencias. Sin embargo, no hay evidencia de resultados en pacientes mayores porque la media de edad de los pacientes incluidos en los estudios es de 69 años^{95,96}.

Quimioterapia y radioterapia en cáncer de recto

El tratamiento estándar para el cáncer de recto con afectación local/regional (estadios III y > IIA) es la quimioterapia y radioterapia concomitante, previa a la cirugía, que reduce la mortalidad (por disminución de la tasa de recidiva a distancia y local) frente a la cirugía sola. El quimioterápico que se usa de forma más frecuente es la capecitabina, aunque algunos prefieren administrar 5 FU en infusión continua con recambio semanal. La radioterapia sola mejora el control local, pero no aumenta la supervivencia. Tras la cirugía se ha de administrar un tratamiento de quimioterapia adyuvante. Algunos estadios IIA con factores de riesgo (debatidos ampliamente en los comités de tumores) también son susceptibles de este manejo terapéutico.

El tratamiento neoadyuvante (previo a la cirugía) disminuye de una forma muy significativa la toxicidad digestiva de la radioterapia respecto a su administración posterior (adyuvancia).

Con relación a la población anciana, la radioterapia neoadyuvante ha demostrado beneficio para el control local de la enfermedad en mayores de 70 años, comparado con no darlo o radioterapia posterior⁹⁷, aunque otros muestran un beneficio inferior en mayores de 75 años⁹⁸.

En algunos estudios han observado mayor mortalidad por causa no oncológica, especialmente cardiovascular, sobre todo en ancianos tras radioterapia⁹⁹, así como mayor incidencia de enteritis, tromboembolismo venoso, fracturas de pelvis y fémur, obstrucción intestinal y fístulas en mayores de 80 años^{90,100}.

Todavía nos falta evidencia sobre las pautas de quimiorradioterapia en ancianos, ya que en algunos estudios retrospectivos muestran similar tolerancia a la de los jóvenes¹⁰¹ y en otros trabajos, la mayoría de los ancianos precisan reducción de dosis, interrupción o finalización precoz del tratamiento¹⁰².

Sin embargo, como se ha comentado previamente en el cáncer de colon, si el paciente anciano no se considera frágil y tiene criterios de neoadyuvancia con quimiorradioterapia, se intenta aplicar el protocolo completo, aunque posteriormente requiera ajustes de dosis para llegar hasta el final con el tratamiento.

Se puede reducir la toxicidad de la radioterapia modulando su intensidad. Otra opción es la radioterapia de contacto endocavitaria aplicada localmente para estadios T1 y T2 en cáncer de recto medio y distal. Esta pauta se asocia con morbilidad tardía mínima y control de la enfermedad a largo plazo superior al 80%¹⁰³. La braquiterapia intraluminal permite una dosis alta de radiación en la superficie de la mucosa rectal, reduciendo la exposición del resto de estructuras a la radiación, con resultados de hasta el 29% de respuesta

Tabla 3

RDT en casos de Qx radical de cáncer de recto

RDT 5 × 5 Gy una semana antes de la Qx o QMT/RDT 6-8 semanas antes de la Qx
Curso largo de RDT si no tolera QMT asociada a RDT
Tumores inextirpables QMT y RDT ciclo largo es de elección
Si se precisa disminución del tumor previo a Qx: esperar 6-12 semanas a la respuesta
RDT externa en tumores inoperables o con objetivo paliativo
Braquiterapia intraluminal a altas dosis, técnica útil en ancianos evitando el canal anal

Gy: gray; Qx: cirugía; QMT: quimioterapia; RDT: radioterapia.

Fuente: Papamichael et al.⁴⁴.

completa¹⁰⁴. En la **tabla 3** se presentan pautas de radioterapia en caso de cirugía radical de cáncer de recto⁴⁴.

Hay un creciente interés en la búsqueda de un tratamiento más conservador para pacientes mayores frágiles. Varios autores han propuesto esperar y ver en los casos con respuesta patológica completa tras tratamiento neoadyuvante, especialmente para pacientes que se les presupone mala calidad de vida tras cirugía o si tienen bajo riesgo de recurrencia. Smith et al. publicaron un estudio comparando cirugía radical vs. observación tras tratamiento neoadyuvante en casos de respuesta patológica completa. Clasificaron 3 grupos de edad (60 años y 80 años saludables y 80 años con comorbilidad). Concluyeron que los ancianos con mayor riesgo quirúrgico se beneficiaron más de esperar y ver, con mejor supervivencia un año después¹⁰⁵.

En la misma línea, teniendo en cuenta que la quimiorradioterapia neoadyuvante ha logrado en un grupo de pacientes (44%) respuesta clínica completa y reducción de las recurrencias, Habr-Gama et al. decidieron observar la evolución de la enfermedad sin cirugía posterior. Encontraron que el 51% estaban libres de enfermedad 56 meses después, por lo que no precisaron cirugía. Los pacientes que tras quimiorradioterapia tienen una regresión tumoral y regresión de los nódulos linfáticos podrían ser candidatos a observación sin escisión mesorrectal. Esta puede ser una opción para los pacientes que después de la valoración geriátrica multidimensional se decide que son vulnerables y que tendrían elevado riesgo de complicaciones perioperatorias⁸⁶.

Estas decisiones son aproximaciones terapéuticas sin gran evidencia científica ya que el tratamiento definitivo que elimina el tumor es la cirugía, y la respuesta completa radiológica no condiciona una respuesta completa patológica. Por otro lado, en la práctica habitual, el tratamiento radioterápico se ofrece cuando se va a proceder a la intervención quirúrgica, de lo contrario no se les somete a la toxicidad de la radioterapia.

Lo que sí se suele hacer con más frecuencia es evitar la quimioterapia adyuvante posterior si el paciente es muy frágil.

Beneficio de la intervención de geriatría en el abordaje del cáncer en el anciano

A pesar de la alta prevalencia del cáncer colorrectal en ancianos y de su peor pronóstico, no se cuenta con suficiente evidencia científica para tratar esta patología en este grupo de población, ya que en los ensayos clínicos, con frecuencia excluyen a personas mayores¹⁰⁶.

Por ello, tampoco hay guías de práctica clínica adaptadas a estos pacientes que ayuden a tomar las decisiones terapéuticas. El hecho de extrapolar los resultados de los ensayos realizados en adultos y utilizar quimioterápicos en ancianos con pluripatología conlleva alto riesgo de complicaciones. Pero tampoco se debe negar el tratamiento basado únicamente en el criterio de la edad (**fig. 2**)¹⁰⁷. Por ello, una valoración geriátrica adecuada debe ayudar a dilucidar el riesgo-beneficio de cada actuación.

Tabla 4
Beneficio de la intervención del geriatra en el paciente oncogeriátrico

1. Tras la valoración geriátrica se puede individualizar en qué pacientes se mantienen los métodos de screening de determinados cánceres¹⁰⁹
2. Screening de fragilidad
3. Valoración y tratamiento de la situación cognitiva y del estado de ánimo y evaluar la capacidad del paciente en la toma de decisiones
4. Estimación de la expectativa de vida¹¹⁰
5. Valoración del número y severidad de comorbilidades y ajuste terapéutico
6. Evaluación y tratamiento de condiciones que influyen en la evolución y tolerancia al tratamiento oncoespecífico: malnutrición, polifarmacia, depresión, deterioro cognitivo y funcional, fragilidad, riesgo social¹¹⁰⁻¹¹²
7. Mediante la VGI, detección de problemas no identificados con la exploración habitual¹¹³
8. Capacidad para predecir efectos adversos: toxicidad de QMT, deterioro cognitivo y funcional, complicaciones posquirúrgicas, interacciones farmacológicas¹¹⁴⁻¹¹⁷
9. Informar al paciente del riesgo de complicaciones, deterioro funcional, cognitivo y posible necesidad de mayores cuidados tras el tratamiento quirúrgico y/o quimioterápico
10. Participación en programas de rehabilitación y fast track, optimizando nutrición, cardiopulmonar y tratamiento farmacológico³⁰
11. Seguimiento previo al tratamiento oncoespecífico y participación en los comités de tumores
12. Seguimiento durante los ingresos, especialmente durante el periodo perioperatorio para detección precoz y tratamiento de las complicaciones médicas
13. Seguimiento ambulatorio durante el primer año del diagnóstico, en el cual se concentra el mayor grado de morbimortalidad en el anciano
14. Integración de los cuidados paliativos en los pacientes con síntomas, independientemente de la fase de la enfermedad
15. Colaborar en la selección del tratamiento oncológico oportuno para cada paciente, evaluando el riesgo/beneficio de cada intervención terapéutica¹⁰⁸
16. Valorar lo que el paciente espera del tratamiento¹¹⁸

QMT: quimioterapia; VGI: valoración geriátrica integral.

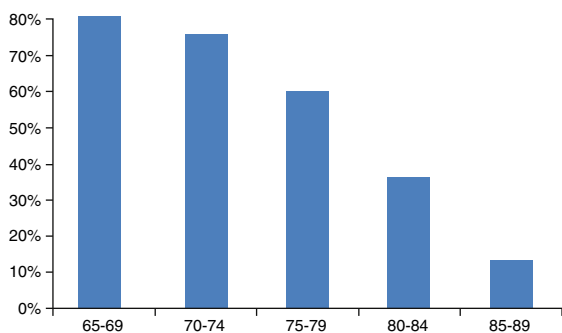


Figura 2. Probabilidad de recibir quimioterapia según la edad.
Fuente: Schrag et al.¹⁰⁷.

El *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos y la SIOG han recomendado que la valoración geriátrica integral (VGI) puede ayudar a los oncólogos a decidir el mejor tratamiento para los pacientes ancianos^{12,108}.

El principal objetivo de la valoración geriátrica integral es guiar las intervenciones geriátricas y seleccionar el tratamiento oncológico oportuno para cada paciente, evaluando el riesgo-beneficio de cada intervención terapéutica. Sin embargo, la colaboración del geriatra en la toma de decisiones es solo la punta del iceberg de todo el beneficio que puede aportar en la atención a estos pacientes³⁸ (tabla 4).

Conclusiones

El tratamiento del cáncer colorrectal en el anciano consiste en ofrecer las pautas estandarizadas en el anciano robusto e individualizar el tratamiento en los pacientes frágiles. La elevada prevalencia de esta enfermedad en la población mayor hace recomendable investigar los tratamientos, sin excluir a los pacientes por edad o por fragilidad.

El geriatra debe colaborar en el equipo multidisciplinar para el tratamiento del anciano con cáncer desde el momento del diagnóstico, como asesoramiento en el tipo de tratamiento, en la prevención y detección precoz de complicaciones y en la recuperación física y funcional tras la cirugía o quimiorradioterapia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2008. Cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [consultado 1 Ago 2016]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh J, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374–403.
3. National Cancer Institute. SEER cancer statistics review, 1975–2011 [consultado 1 Ago 2016]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011
4. Public Health England. National Cancer Registration and Analysis Service [consultado 5 Ago 2014]. Disponible en: http://www.ncin.org.uk/cancer_information_tools/ukcis
5. Hollecsek B, Rossi S, Domenic A, Innos K, Minicozzi P, Francisci S, et al. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999–2007 – Results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51:2158–68.
6. Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C, et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer*. 2009;45:1006–16.
7. Serra-Rexach JA, Jiménez AB, García-Alhambra MA, Pla R, Vidán M, Rodríguez P, et al. Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients. *Oncologist*. 2012;17:1277–85.
8. Aparicio T, Navazesh A, Boutron I, Bouarioua N, Chosidow D, Mion M, et al. Half of elderly patients routinely treated for colorectal cancer receive a substandard treatment. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;71:249–57.
9. Allemani C, Racher B, Weir H, Richardson L, Lepage C, Faivre J, et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: A concord high-resolution study. *BMJ Open*. 2013;3, e003055.
10. Quaglia A, Lillini R, Crocetti E, Buzzoni C, Vercelli M. Incidence and mortality trends for four major cancers in the elderly and middle-aged adults: An international comparison. *Surg Oncol*. 2013;22:e31–8.
11. Van Erning FN, van Steenberg LN, Lemmens VE, Rutten HJ, Martijn H, van Spronsen DJ, et al. Conditional survival for long-term colorectal cancer survivors in the Netherlands: Who do best? *Eur J Cancer*. 2014;50:1731–9.
12. Papamichael D, Audisio R, Horiot JC, Glimelius B, Sastre J, Mitry E, et al. Treatment of the elderly colorectal cancer patient: SIOG expert recommendations. *Ann Oncol*. 2009;20:5–16.
13. Mitry E, Bouvier A, Esteve J, Faivre J. Improvement in colorectal cancer survival: A population-based study. *Eur J Cancer*. 2005;41:2297–303.
14. Fontani A, Martelluci J, Civitelli S and Tanzani G. Outcome of surgical treatment of colorectal cancer in the elderly. *Updates Surg* 63: 233–237.
15. Faiz O, Haji A, Bottle A, Clark SK, Darzi AW, Aylin P. Elective colonic surgery for cancer in the elderly: An investigation into postoperative mortality in English NHS hospitals between 1996 and 2007. *Colorectal Dis*. 2011;13:779–85.
16. Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: A systematic review. *Lancet*. 2000;356:968–74.
17. Kunitake H, Zingmond DS, Ryoo J, Ko CY. Caring for octogenarian and nonagenarian patients with colorectal cancer: What should our standards and expectations be? *Dis Colon Rectum*. 2010;53:735–43.
18. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussott L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010;97:366–76.
19. Kurian A, Suryadevara S, Ramaraju D, Gallagher S, Hofmann M, Kim S, et al. In-hospital and 6-month mortality rates after open elective vs open emergent colectomy in patients older than 80 years. *Dis Colon Rectum*. 2011;54:467–71.
20. Bakker IS, Grossmann I, Henneman D, Havenga K, Wiggers T. Risk factors for anastomotic leakage and leak-related mortality after colonic cancer surgery in a nationwide audit. *Br J Surg*. 2014;101:424–32.

21. Zbar A, Gravitza A, Audisio R. Principles of surgical oncology in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2012;28:51–71.
22. Guo MG, Feng Y, Zheng Q, Di JZ, Wang Y, Fan YB, et al. Comparison of self-expanding metal stents and urgent surgery for left-sided malignant colonic obstruction in elderly patients. *Dig Dis Sci*. 2011;56:2706–10.
23. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, Desiderio J, Listorti C, Bosello C, et al. Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22:14–21.
24. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg*. 2011;35:1904–10.
25. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007378>.
26. Frasson M, Braga M, Vignali A, Zuliani W, di Carlo V. Benefits of laparoscopic colorectal resection are more pronounced in elderly patients. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:296–300.
27. Law WL, Chu KW, Tung PH. Laparoscopic colorectal resection: A safe option for elderly patients. *J Am Coll Surg*. 2002;195:768–73.
28. Senagore AJ, Madbouly KM, Fazio VW, Duepree HJ, Brady KM, Delaney CP. Advantages of laparoscopic colectomy in older patients. *Arch Surg*. 2003;138:252–6.
29. Hildebrandt U, Kessler K, Plusczyk T, Pistorius G, Vollmar B, Menger MD. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open colonic resections. *Surg Endosc*. 2003;17:242–6.
30. Ugolini G, Ghignone F, Zattoni D, Veronese G, Montroni I. Personalized surgical management of colorectal cancer in elderly population. *World J Gastroenterol*. 2014;20:3762–77.
31. Hulzebos EHJ, van Meeterenn NL. Making the elderly fit for surgery. *Br J Surg*. 2016;103:12–5.
32. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *World J Surg*. 2013;37:259–84.
33. Bagnall NM, Malietzis G, Kennedy RH, Athanasiou T, Faiz O, Darzi A. A systematic review of enhanced recovery care after colorectal surgery in elderly patients. *Colorectal Dis*. 2014;16:947–56.
34. Baek SJ, Kim SH, Kim SY, Shin JW, Kwak JM, Kim J. The safety of a fast-track program after laparoscopic colorectal surgery is comparable in older patients as in younger patients. *Surg Endosc*. 2013;27:1225–32.
35. Tan KY, Tan P, Tan L. A collaborative transdisciplinary geriatric surgery service ensures consistent successful outcomes in elderly colorectal surgery patients. *World J Surg*. 2011;35:1608–14.
36. Dhosi J. Improving outcomes in older people undergoing elective surgery. *J R Coll Physicians Edinb*. 2010;40:348–53.
37. Harari D, Martin FC, Buttery A, O'Neill S, Hopper A. The older persons' assessment and liaison team 'OPAL': Evaluation of comprehensive geriatric assessment in acute medical inpatients. *Age Ageing*. 2007;36:670–5.
38. Tremblay D, Charlebois K, Terret C, Joannette S, Latreille J. Integrated oncogeriatric approach: A systematic review of the literature using concept analysis. *BMJ Open*. 2012;2:e001483.
39. Dotan E, Browner I, Hurria A, Denlinger C. Challenges in the management of older patients with colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012;10:213–24.
40. McCleary NJ, Dotan E, Browner I. Refining the chemotherapy approach for older patients with colon cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32:2570–80.
41. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1980;65:25–32.
42. Pater JL, Loeb M. Nonanatomic prognostic factors in carcinoma of the lung: A multivariate analysis. *Cancer*. 1982;50:326–31.
43. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, Marsoni S, Monges G, Labianca R, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:863–75.
44. Papamichael D, Audisio R, Glimelius B, Gramont A, Glynes-Jones R, Haller D, et al. Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013. *Ann Oncol*. 2015;26:463–547.
45. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:3219–26.
46. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: A randomised study. *Lancet*. 2007;370:2020–9.
47. Simmonds PC. Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Colorectal Cancer Collaborative Group*. *BMJ*. 2000;321:531–5.
48. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, Chibaudel B, Lledo G, Hickish T, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: Subgroup analyses of the multicenter international study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin in the adjuvant treatment of colon cancer trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3353–60.
49. Clinical guidelines in oncology (NCCN Guidelines) Colon Cancer, versión 2.2016.
50. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1091–7.
51. Gill S, Loprinzi CI, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? *J Clin Oncol*. 2004;22:1797–806.
52. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, van Hazel G, Díaz-Rubio E, et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol*. 2012;23:1190–7.
53. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2696–704.
54. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:3109–16.
55. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: Updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29:3768–74.
56. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:1465–71.
57. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. *J Clin Oncol*. 2009;27:15 Suppl. Abstract 4010.
58. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers A, de Gramont E, Van Cutsem M, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013;31:2600–6.
59. Beijers AJ, Mols F, Vreugdenhil G. A systematic review on chronic oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the relation with oxaliplatin administration. *Support Care Cancer*. 2014;22:1999–2007.
60. De Liguori Carino N, Bonanni L. Surgery for liver metastasis. En: Papamichael D, Audisio R, editores. *Management of colorectal cancers in older people*. Berlin: Springer; 2013. p. 81–92.
61. 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.
62. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 2004;15:1330–8.
63. Stein BN, Petrelli NJ, Douglass HO, Driscoll DL, Arcangeli G, Meropol NJ. Age and sex are independent predictors of 5-fluorouracil toxicity. Analysis of a large scale phase III trial. *Cancer*. 1995;75:11–7.
64. Feluj, Escudero P, Llosa F, Bolaños M, Vicent JM, Yubero A, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: An oncopaz cooperative group study. *J Clin Oncol*. 2005;23:3104–11.
65. Fuchs CS, Moore MR, Harker G, Villa L, Rinaldi D, Hecht JR. Phase III comparison of two irinotecan dosing regimens in second line therapy of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:807–14.
66. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, Douillard JY, Hecker H, Stephens RJ, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: Combined analysis of 2,691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:1443–51.
67. Jackson NA, Barrueco J, Soufi-Mahjoubi R, Marshall J, Mitchell E, Zhang X, et al. Comparing safety and efficacy of first-line irinotecan/fluoropyrimidine combinations in elderly versus nonelderly patients with metastatic colorectal cancer: Findings from the bolus, infusional, or capecitabine with camptostar-celecoxib study. *Cancer*. 2009;115:2617–29.
68. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): An open-label, randomised factorial trial. *Lancet*. 2011;377:1749–59.
69. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: Ancillary results of FFOCD 2001–02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol*. 2013;31:1464–70.
70. Kabbinnavar FF, Hurwitz HI, Yi J, Sarkar S, Rosen O. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2009;27:199–205.
71. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirjk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14:1077–85.
72. Cassidy J, Saltz LB, Giantonio BJ, Kabbinnavar FF, Hurwitz HI, Rohr UP. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2010;136:737–43.
73. Kozloff M, Yood MU, Berlin J, Flynn PJ, Kabbinnavar FF, Purdie DM, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: The BRiTE observational cohort study. *Oncologist*. 2009;14:862–70.

74. Price T, Zannino D, Wilson K, Simes R, Cassidy J, van Hazel G, et al. Bevacizumab is equally effective and no more toxic in elderly patients with advanced colorectal cancer: A subgroup analysis from the AGITG MAX trial: An international randomised controlled trial of capecitabine, bevacizumab and mitomycin C. *Ann Oncol.* 2012;23:1531–6.
75. Tabernero J, van Cutsem E, Lakomý R, Prausová J, Ruff P, van Hazel GA, et al. Afibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: Prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *Eur J Cancer.* 2014;50:320–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.09.013>.
76. Jehn C, Boning L, Kroning H, Possinger K, Luftner D. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2012;106:274–8.
77. Folprecht G, Kohne C, Bokemeyer C, Rougier P, Schlichting M, Heeger S, et al. Cetuximab and 1st line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl. 8, abstract 597P.
78. Sastre J, Massuti B, Gomez A, et al. Phase II study of first-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with advanced wild-type KRAS colorectal cancer with poor prognostic factors. *Eur J Cancer.* 2013;49 Suppl 2: S552–3.
79. Millan M, Merino S, Caro A, Feliu F, Escuder J, Francesch T. Treatment of colorectal cancer in the elderly. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7:204–20. Disponible en: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v7/i10/204.htm>
80. Dekker JW, Gooiker GA, Bastiaannet E, van den Broek CB, van der Geest LG, van de Velde CJ, et al., Steering Committee of the 'Quality Information System Colorectal Cancer' Project. Cause of death the first year after curative colorectal cancer surgery; a prolonged impact of the surgery in elderly colorectal cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:1481–7.
81. Van Steenberghe LN 1st, Steur M, Lemmens VE, Rutten HJ, van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML. Minimal excess mortality for long-term colon cancer survivors in the Netherlands 1989–2008. *Eur J Cancer.* 2013;49:585–92.
82. Sanoff HK, Carpenter WR, Stürmer T, Goldberg RM, Martin CF, Fine JP, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival of patients with stage III colon cancer diagnosed after age 75 years. *J Clin Oncol.* 2012;30:2624–34.
83. Ho C, Ng K, O'Reilly S, Gill S. Outcomes in elderly patients with advanced colorectal cancer treated with capecitabine: A population based analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2005;5:279–82.
84. Alves AI, Panis Y, Mathieu P, Kwiatkowski F, Slim K, Mantion G, Association Française de Chirurgie (AFC). Mortality and morbidity after surgery of mid and low rectal cancer. Results of a French prospective multicentric study. *Gastroenterol Clin Biol.* 2005;29:509–14.
85. Rutten HJ 1, den Dulk M, Lemmens VE, van de Velde CJ, Marijnen CA. Controversies of total mesorectal excision for rectal cancer in elderly patients. *Lancet Oncol.* 2008;9:494–501.
86. Habr-Gama A, Sabbaga J, Gama-Rodrigues J, São Julião GP, Proscuschim I, Bailão Aguiar P, et al. Watch and wait approach following extended neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: Are we getting closer to anal cancer management? *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1109–17.
87. Pérez R, Habr-Gama A, Lynn P, Pagin G, Bianchi R, Proscuschim I, et al. Transanal endoscopic microsurgery for residual rectal cancer (ypT0–2) following neoadjuvant chemoradiation therapy: another word of caution. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:6–13.
88. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Colorectal Cancer: NICE Clinical Guideline [consultado 29 Sep 2016]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/chapter/1-Recommendations>
89. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl. 6:vi81–8.
90. De Caluwé L, van Nieuwenhove Y, Ceelen WP. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD006041.
91. David GG, Slavin JP, Willmott S, Corless DJ, Khan AU, Selvasekar CR. Loop ileostomy following anterior resection: Is it really temporary? *Colorectal Dis.* 2010;12:428–32.
92. Chang GJ, Skibber JM, Feig BW, Rodriguez-Bigas M. Are we undertreating rectal cancer in the elderly? An epidemiologic study. *Ann Surg.* 2007;24:215–21.
93. Puig-La Calle J, Quayle J, Thaler HT, Shi W, Paty PB, Quan SH, et al. Favorable short-term and longterm outcome after elective radical rectal cancer resection in patients 75 years of age or older. *Dis Colon Rectum.* 2000;43:1704–9.
94. Rutten H, den Dulk M, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P, Jansen-Landheer M, et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: Analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer.* 2007;43:2295–300.
95. Akiyoshi T, Kuroyanagi H, Oya M, Konishi T, Fukuda M, Fujimoto Y, et al. Short-term outcomes of laparoscopic rectal surgery for primary rectal cancer in elderly patients: Is it safe and beneficial? *J Gastrointest Surg.* 2009;13:1614–8.
96. Lezoche G, Baldarelli M, Guerrieri M, Paganini AM, de Sanctis A, Bartolacci S, et al. A prospective randomized study with a 5-year minimum follow-up evaluation of transanal endoscopic microsurgery versus laparoscopic total mesorectal excision after neoadjuvant therapy. *Surg Endosc.* 2008;22:352–8.
97. Martijn H, Vulto JC. Should radiotherapy be avoided or delivered differently in elderly patients with rectal cancer. *Eur J Cancer.* 2007;43:2301–6.
98. Jung B, Pahlman L, Johansson R, Nilsson E. Rectal cancer treatment and outcome in the elderly: An audit based on the Swedish Rectal Cancer Registry 1995–2004. *BMC Cancer.* 2009;9:68.
99. Ooi BS, Tjandra JJ, Green MD. Morbidities of adjuvant chemotherapy and radiotherapy for resectable rectal cancer: An overview. *Dis Colon Rectum.* 1999;42:403–18.
100. Maas H, Lemmens V, Nijhuis P, de Hingh I, Koning C, Janssen-Heijnen M. Benefits and drawbacks of short-course preoperative radiotherapy in rectal cancer patients aged 75 years and older. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:1087–93.
101. Pasetto LM, Friso ML, Pucciarelli S, Basso U, Falci C, Bortolami A, et al. Rectal cancer neoadjuvant treatment in elderly patients. *Anticancer Res.* 2006;26:3913–23.
102. Margalit DN, Mamon HJ, Ancukiewicz M, Kobayashi W, Ryan DP, Blazkowsky LS, et al. Tolerability of combined modality therapy for rectal cancer in elderly patients aged 75 years and older. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81:e735–41.
103. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, Gerard J, Chassard JL, Bailly C. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer.* 1983;51:1830–7.
104. Vuong T, Devic S, Podgorsak E. High dose rate endorectal brachytherapy as a neoadjuvant treatment for patients with resectable rectal cancer. *Clin Oncol.* 2007;19:701–5.
105. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, Bujko K, Athanasiou T, HabrGama A, et al. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: Results of a decisionanalytic model. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:159–71.
106. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Balum CS, Hayward RA. Examining the evidence: A systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *J Gen Intern Med.* 2011;26:783–90.
107. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:850–7.
108. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2595–603.
109. Day LW, Velayos F. Colorectal cancer and the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2014;30:117–31.
110. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: A systematic review. *Lancet Oncol.* 2012;13:e437–44.
111. Puts MT, Hardt J, Monette J, Girre E, Springall S, Alibhai H. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: A systematic review. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1133–63.
112. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol.* 2011;29:3457–65.
113. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, van Puyvelde K, Scalliet P. Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: Results of a prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2013;24:1306–12.
114. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, de Felice J, Levine RM, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer.* 2012;118:3377–86, 2.
115. Korc-Grodzicki B, Downey RJ, Shahrokni A, Patel SG, Audisio R. Surgical considerations in older adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32:2647–53.
116. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, et al. PACE participants. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;65:156–63.
117. Huisman MG, Audisio RA, Ugolini G, Montroni I, Vignano A, Spiliotis J, et al. Screening for predictors of adverse outcome in onco-geriatric surgical patients: A multicenter prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:844–51.
118. Decoster L, Overcash J, van Puyvelde K, Mohile S, Steer C, Wedding U, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations. *Ann Oncol.* 2015;26:288–300.