

Tesis por compendio de Artículos

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Pediatria, obstetricia , Ginecología i salut Publica .

Cáncer de mama en la mujer mayor

Autor : Tomàs Cortadellas Rosel

Director: Prof. Antonio Gil Moreno.

In Memoriam Prof. Jordi Xercavins i Montosa

Agradecimientos

A Alexandra, Mar y Alejandro por dar sentido a todo.

A las 465 pacientes que ha participado en los dos estudios que permiten la elaboración de esta tesis.

A mi padre, madre y hermanos por ayudarme a llegar hasta aquí.

Al difunto Prof. Jordi Xercavins y quien ha marcado mi aprendizaje y sin su perseverancia esta tesis no sería posible.

A Antonio Gil, director de mi tesis, por su apoyo y ayuda constante

A Carmen A., Cesar, Cristóbal, Diego, Marcos, por todos esos momentos.

A mis compañeros de la unidad de patología mamaria, que me aguantáis cada día.

Introducción

1 .Datos epidemiológicos

2 .Particularidades del cáncer de mama en la mujer mayor.

3. Tratamiento del cáncer de mama en las mujeres mayores.

3.1 Hormonoterapia 1ª

3.2 Cirugía

3.3 Cirugía u hormonoterapia 1ª?

4. Cómo evaluar la esperanza de vida

4.1 Comorbilidad

4.2 Índices pronósticos para pacientes mayores: comorbilidad y estado funcional

4.3. Asesoramiento Geriátrico integral.

5. Cómo evaluar el riesgo quirúrgico?

5.1 clasificación de American Society of Anesthesia.

5.2 Escala de Charlson modificada del Royal College of Surgeons.

5.3 Asesoramiento preoperatoria en pacientes mayores con cáncer.

6. Manejo de las pacientes mayores con cáncer de mama

Resumen y discusión de los resultados

A- La cirugía mejora la supervivencia por cáncer de mama en octogenarias en estadios iniciales

B- la cirugía mejora la supervivencia en las mujeres mayores por cáncer de mama: Estudio de 465 pacientes de una sola institución

Conclusiones finales.

Aceptación de publicación por compendio de artículos.

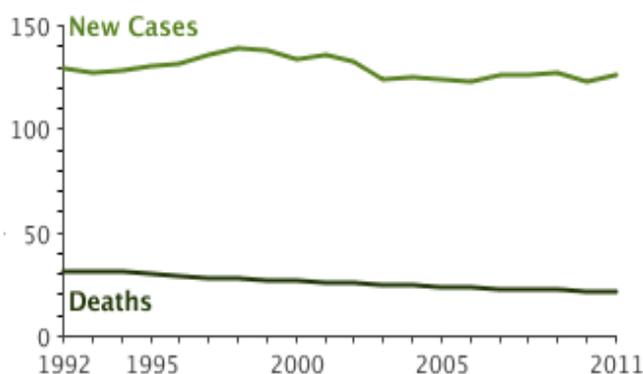
Bibliografía.

Copia de los trabajos.

Introducción

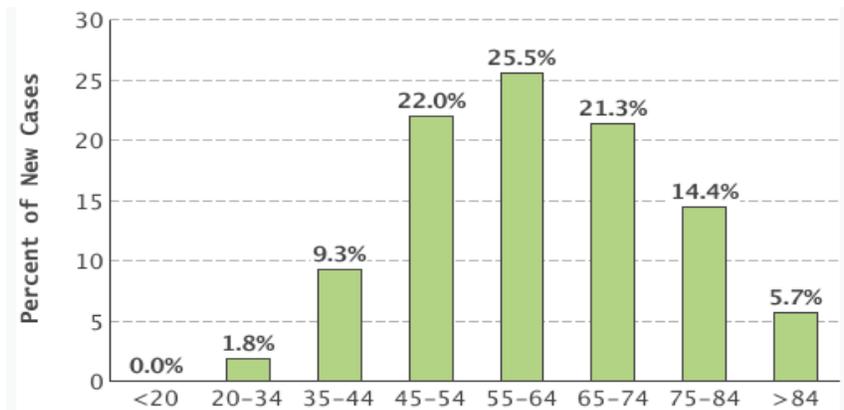
1 .Datos epidemiológicos

El cáncer de mama es el primer cáncer en mujeres en el mundo. En EEUU en el 2014 hubo 232.000 nuevos casos, representa el 14% de todos los cáncer diagnosticados, aunque sólo representa un 6.8 % de todas las muertes por cáncer. La incidencia de cáncer de mama se ha estabilizado en la última década.

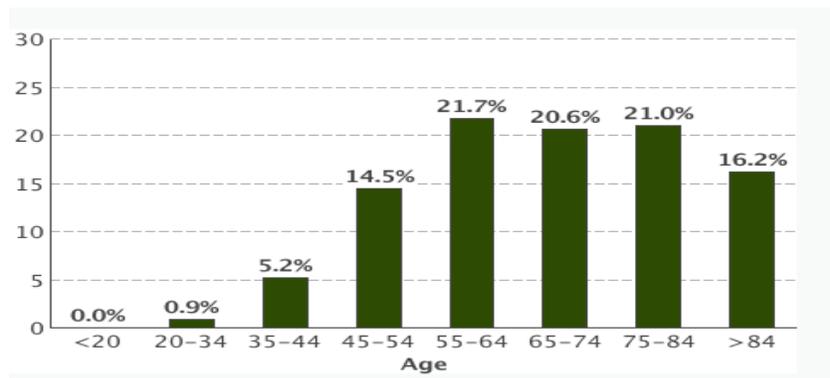


Incidencia y muerte por cáncer de mama /100.000 mujeres. SEER database. NCI

Casi la mitad de los casos el, 43.4 %, suceden en mujeres de más de 65 años. (national cancer Institut , SEER). La mortalidad por cáncer de mama es más alta en las pacientes mayores que las pacientes jóvenes.



Casos de cáncer de mama según grupo de edad. SEER database NCI



Muerte por cáncer de mama según edad. SEER database NCI

En Europa la incidencia de cáncer de mama en mujeres de ≥ 70 años, entre 2000-04 varía en 100-350/100.000 habitantes. La incidencia para este grupo de edad ha mostrado un aumento estable en la mayoría de países europeos entre 1992-2002 (1)

Según la sociedad española de oncología médica, en España el cáncer de mama representa el 29% de todos los cánceres en mujeres, con una mortalidad del 15.5%. Se calcula que 1 de cada 8 mujeres presentará cáncer de mama. El cáncer de mama aumenta

con la edad, el envejecimiento progresivo de la población permite pensar que nuestras pacientes que se presentan con cáncer de mama serán cada vez más mayores.

La mayoría de las pacientes mayores con cáncer, el 60 %, suelen morir por otras causas, por ello la mejor forma de referirse al pronóstico en estas pacientes es la supervivencia específica por cáncer de mama y no la supervivencia global (2). La supervivencia por cáncer en estas pacientes a 5 y 10 años es más baja que las pacientes más jóvenes, incluso ajustado por estadio (3). La European Society of breast Cancer Specialist (Eusoma) y la International Society of Geriatric Oncology (SIOG)(2) explica este peor pronóstico por el infratratamiento, diferencias socioeconómicas, o la capacidad de acceder al sistema sanitario.

2 .Particularidades del cáncer de mama en la mujer mayor

El cáncer de mama en mujeres mayores presenta unas características diferentes a las pacientes más jóvenes, que le permiten estudiarlo como una entidad propia y diferente del cáncer en el resto de sectores de la vida. La mayoría de los cánceres de mama son hormonales, en términos generales el 60 %, en mujeres mayores de 70 años el 85 % de los tumores presentan receptores para estrógenos y progesterona (4) La mayoría de las mujeres de ≥ 70 años presentan tumores hormonales, que además permite tratarlos de forma diferente a las mujeres más jóvenes, reciben hormonoterapia con más frecuencia, y muchas veces reciben “sólo” hormonoterapia 1ª como único tratamiento. La sobreexpresión de Her 2 también es diferente, el 22 % de las mujeres de ≥ 40 años son Her 2+ mientras que por encima ≥ 70 a, menos del 10% son Her 2 + (5).

La variedad histológica más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, pero presentan variedades histológicas consideradas menos agresivas con más frecuencia, como el tubular, mucinoso o cribiforme.

La forma presentación clínica también varía en estas pacientes, en nuestra unidad el 50 % se presentan en estadios II, y más del 50 % con tamaños que superan los 2 cm y con afectación axilar con más frecuencia que las pacientes más jóvenes, todo y ser tumores “menos agresivos”, en parte explicado por el retraso en el diagnóstico en las mujeres mayores (5).

3. Tratamiento del cáncer de mama en las mujeres mayores.

Las particularidades del cáncer de mama en las mujeres mayores (hormonodependientes) la comorbilidad de las pacientes , una esperanza de vida limitada y la falta de estudios sólidos, se asocia a que estas pacientes reciben tratamientos considerados no estándares , que no se aplicarían a las mujeres más jóvenes, con más frecuencia , tanto oncológicos (hormonoterapia 1ª) como quirúrgicos (cirugías subóptimas)(2,6) .

3.1 Hormonoterapia 1ª

La hormonoterapia 1ª se refiere al uso de tratamiento endocrino como única terapia que van a recibir estas pacientes en estadios precoces. Se puede usar el tamoxifeno o bien los inhibidores de la aromatasa dependiendo de los efectos secundarios.

El uso de hormonoterapia 1ª varía dependiendo de la localización geográfica. En países anglosajones como UK, su uso está más extendido , mientras que en EEUU su uso es más limitado y se opta más por la cirugía +/- hormonoterapia(7). Pese a estas diferencias,

Eusoma y SIOG (2), recomiendan el uso de hormonoterapia 1ª en aquellas pacientes cuya esperanza de vida sea corta (<2 años), no sean aptas para anestesia o para pacientes que rechacen la cirugía.

Tew et al (8), en una revisión sobre el manejo del cáncer de mama en las pacientes mayores, recomiendan la hormonoterapia 1ª en aquellas pacientes que rehúsen a la cirugía, o presenten tumores irreseccables o con esperanza de vida corta.

3.2 cirugía

Las pacientes mayores se operan con menos frecuencia que las pacientes más jóvenes, y si se operan muchas veces es con cirugías subóptimas (mastectomía simple, sólo tumorectomía, no asesoramiento axilar, exéresis sólo de adenopatía palpable), por ello se considera que la edad es un factor independiente para recibir tratamiento considerado subóptimo (27-32).

Las recomendaciones actuales de Eusoma (2) es que las pacientes de más 70 años se les debe ofrecer el mismo tratamiento quirúrgico que las pacientes jóvenes. El “standar of care” es la: cirugía conservadora + irradiación completa de la mama o la mastectomía en el caso de tumores grandes o multicéntricos, o si está contraindicada la radioterapia. Respecto a la axila, las recomendaciones actuales es: linfadenectomía si existe confirmación de axila positiva, o la realización de ganglio centinela en el caso de que la axila sea clínicamente negativa.

La omisión de la linfadenectomía axilar en estas pacientes es razonable, Martelli et al (9), randomiza a linfadenectomía o no hacer nada en pacientes con axila clínicamente negativa, la tasa de recurrencia axilar es 0 vs 1 % respectivamente, y no afecta a la supervivencia global. Otra alternativa a la linfadenectomía axilar en las pacientes con ganglio centinela positivos es la radioterapia axilar , como se observa en el estudio

AMAROS (10), con tasas de supervivencia y recurrencia local similares entre las pacientes que se realizó linfadenectomía axilar o radioterapia.

No obstante la realización de la linfadenectomía axilar en las pacientes con centinela positivo, con axila clínicamente negativa continúa siendo el “standar of care” en las pacientes mayores (2)

Tew et al (8), en una revisión, recomienda la realización de ganglio centinela en estas pacientes, si el conocimiento de que existe afectación axilar va a afectar a su plan de tratamiento posterior, especialmente en aquellas pacientes con esperanza de vida < 5 años, en las que se realizaría quimioterapia, especialmente si el beneficio en la supervivencia estimada a 10 años supera el 3 %.

3.3 Cirugía u Hormonoterapia 1ª?

En la literatura existen trabajos que tratan de comparar la cirugía con o sin hormonoterapia Vs hormonoterapia sola, en el cáncer de mama en mujeres mayores . La mayoría son con series pequeñas de pacientes y retrospectivos.

Los estrictos criterios de inclusión y exclusión, el acceso limitado a la información, o que se trata de pacientes poco dispuestos a colaborar explica la falta de trabajos prospectivos que comparen las diferentes líneas de tratamiento en esta clase de pacientes. (11,12)

Bouchardy et al (13), estudio retrospectivo de 407 pacientes con cáncer de mama y ≥ 80 años, encuentran que la supervivencia específica por cáncer de mama es inferior en el grupo que recibe tratamiento con tamoxifeno que el grupo quirúrgico (51 m Vs 82 m) .

Concluyen que en las pacientes octogenarias, el infra tratamiento de las mismas disminuye de forma significativa su pronóstico.

En el estudio Greta (14) las pacientes son randomizadas a recibir tamoxifeno sólo versus cirugía y tamoxifeno. No encuentran diferencias en supervivencia global y específica por cáncer de mama, pero si existe más progresión local de la enfermedad. Otro estudios como el de Rao (15) concluye en su estudio que la cirugía primaria en las mujeres de ≥ 80 años se asocia con baja morbilidad y aumento de la supervivencia.

La revisión Cochrane de Hind de 2007 (7), que es un meta análisis que incluye 6 trabajos, concluye que la terapia endocrina primaria con tamoxifeno es inferior a la cirugía más hormonoterapia en el control local de la enfermedad pero no en la supervivencia global. Concluye que la hormonoterapia primaria debe de ser ofrecida a las pacientes con comorbilidad alta no operables y aquellas con esperanza de vida corta.

El tipo de cirugía ofrecido a estas pacientes también es subóptimo con frecuencia. En nuestra serie hasta un 13 % de las pacientes son intervenidas de forma subóptima. Existen pocos trabajos en la literatura que evalúen si el tipo de cirugía ofrecido a la paciente (óptimo o subóptimo) afecta a la supervivencia. Evrón et al (16), en un estudio retrospectivo de 135 pacientes, encuentra que las pacientes intervenidas con técnicas quirúrgicas estándares presentan una mejor supervivencia específica por cáncer de mama y una supervivencia global que las intervenidas de forma subóptima aunque no de forma significativa. Concluye, que las pacientes octogenarias reciben tratamientos quirúrgicos considerados no estándar con más frecuencia que las pacientes más jóvenes, con el objetivo de ofrecerles tratamiento menos agresivo asumiendo un riesgo de recidiva LR más elevado que las que reciben un tratamiento quirúrgico estándar. Evron et al concluye

que la edad no debe ser el único factor para escoger el mejor tratamiento para la paciente.

4 Cálculo de la esperanza de vida

El cálculo de la esperanza de vida es fundamental en las pacientes mayores para decidir cuál es la mejor terapia. Existen diferentes formas de calcular la esperanza de vida: escalas que evalúan las comorbilidades “puras” de las pacientes estableciendo en estimación de esperanza de vida. Pero al tratarse de pacientes mayores, la valoración conjunta de la comorbilidad y el estado funcional, parece que puede predecir de una forma más exacta la esperanza de vida, y para ello están los índices pronósticos. Y por último existe el asesoramiento geriátrico integral que evalúa la comorbilidad, el grado de dependencia, estado funcional, capacidad de resistir el tratamiento por parte de la paciente, que es la recomendación actual de Eusoma, SIOG (2) y la European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC), por evaluar al individuo de una forma integral, consiguiendo mejorar su calidad de vida e incluso la supervivencia.

4.1 comorbilidad

Evaluar la comorbilidad que presentan estas pacientes, y que en el 60 % de los casos condiciona que mueran por otras causas ajenas al cáncer, es básica a la hora de elegir un tratamiento quirúrgico o no. Existen numerosas escalas de comorbilidad, las más utilizadas son el Charlson y el CIRS-G. Esta última es subjetiva y no se puede realizar de forma retrospectiva. La escala de Charlson es la escala más utilizada en la actualidad para evaluar la comorbilidad, ha sufrido numerosas variaciones desde que fue publicada por Mary Charlson en la década de los ochenta (17), de trata de una escala objetiva de 17

ítems que permite cálculo de la comorbilidad de forma retrospectiva, objetiva, rápida y fácil.

Esta escala es útil para evaluar la comorbilidad de la paciente, permitiendo calcular la esperanza de vida. También permite calcular el riesgo quirúrgico, es decir la posibilidad de que aparezcan complicaciones mayores y menores asociadas a la cirugía. Es la escala que utiliza el Royal College of Surgeons para decidir el tipo de tratamiento que puede realizar la paciente (quirúrgico o hormonoterápico). En el estudio de Armitage et al (18), (Royal College of Surgeons) concluye que la escala de Charlson es :

- Mejor que otras escalas: es simple y corta.
- Aplicable en pacientes mayores que se someten a cirugía electiva
- La presencia de comorbilidad aumenta el riesgo quirúrgico.
- La presencia de comorbilidad es un buen predictor de mortalidad (hospitalaria y a 1 año)

Indice de Comorbilidad de Charlson (CCI)

Edad del enfermo:

Infarto de miocardio:	<input type="checkbox"/>
Insuficiencia cardiaca congestiva:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad vascular periférica:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad cerebrovascular:	<input type="checkbox"/>
Demencia:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad Pulmonar Crónica:	<input type="checkbox"/>
Patología del tejido Conectivo:	<input type="checkbox"/>
Enfermedad ulcerosa:	<input type="checkbox"/>
Patología hepática ligera:	<input type="checkbox"/>
Patología hepática moderada o grave:	<input type="checkbox"/>
Diabetes:	<input type="checkbox"/>
Diabetes con lesión orgánica:	<input type="checkbox"/>
Hemiplejía:	<input type="checkbox"/>
Patología renal (moderada o grave):	<input type="checkbox"/>
Neoplasias:	<input type="checkbox"/>
Leucemias:	<input type="checkbox"/>
Linfomas malignos:	<input type="checkbox"/>
Metástasis Sólida:	<input type="checkbox"/>
SIDA:	<input type="checkbox"/>

Puntuación CCI

Supervivencia estimada a los 10 años %

4.2 Índices pronósticos para pacientes mayores: comorbilidad + estado funcional

Existen numerosos índices pronósticos para gente mayor, que evalúan la comorbilidad y es el estado funcional. Esto último es fundamental para evaluar la esperanza de vida, ya que no se trata sólo de que comorbilidades tiene la paciente sino como realiza sus actividades de la vida diaria (instrumentales o no)

El estudio de Yourman et al (19), JAMA 2012 , analiza más de 21000 estudios, para llegar a 16 índices pronósticos “únicos “, que evalúan la comorbilidad y el estado funcional del paciente permitiendo el cálculo de la esperanza de vida de la forma más exacta posible. Todos los índices de Yourman tiene una capacidad discriminatoria (distinguir quién va a a fallecer de quien va a vivir, C statistic) superior al 60 %, lo cual es considerado bueno, por los epidemiólogos.

Estos 16 índices se clasifican en 3 en función de la situación de la paciente que vive en su casa, pacientes ingresados en residencias geriátricas y pacientes ingresados en el hospital. Son test que se realizan con la paciente delante, se tarda unos 5 minutos en realizar.

Como inconveniente tiene que ninguno de ellos se ha testado de forma prospectiva, son índices que se desarrollaron sobre cohortes heterogéneos de pacientes y que deben ser matizados a la hora de aplicarlos a individuos concretos. Son índices útiles y validos, pero no sustituyen al juicio médico.

La Dra. Yourman a raíz de este estudio creó una web (ePrognosis) donde se puede acceder a estos test de forma rápida y sencilla. El uso de webs como ePrognosis para el

cálculo de la esperanza de vida en una recomendación realizada por el Dr. Tew en una revisión del manejo del cáncer de mama en pacientes mayores (8)

4.3. Asesoramiento Geriátrico integral.

El asesoramiento geriátrico integral trata de realizar una valoración integral del paciente, llevada a cabo por un geriatra, valorando:

- El estado funcional. índice de Barthell
- Estado cognitivo
- Comorbilidad (Charlson)
- Nutrición
- Mediaciones
- Síndromes geriátricos
- Valoración socioeconómica

Para poder predecir:

- Esperanza de vida
- El estado funcional real del paciente
- El riesgo quirúrgico
- El estado funcional después del tratamiento (quirúrgico, quimioterápico..)

Sabemos que el asesoramiento geriátrico integral mejora: el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, mejora la tolerabilidad, la calidad de vida y la supervivencia del paciente. (2,20)

El asesoramiento geriátrico integral, no se realiza de forma rutinaria en la mayoría de las instituciones en Europa, por falta de medios físicos, tiempo... Aunque se trata de una recomendación de EUSOMA, SIOG, EORTC (2,20)

El asesoramiento geriátrico integral ha sido evaluado en numerosos estudios (20-23), como la herramienta más útil a la hora de evaluar la edad fisiológica de la paciente y su esperanza de vida.

Stotter et al (21), en su estudio demuestra como aplicando el asesoramiento geriátrico integral (AGI), identificó numerosos pacientes que finalmente se operaron pero que inicialmente fueron considerados no aptos para anestesia, y a su vez identificó numerosos pacientes con esperanza de vida < a 3 años en que se descartó cirugía e iniciaron hormonoterapia.

Girre et al (24), publica un trabajo, en el cual se observa que si se aplica el AGI, el plan de tratamiento oncológico cambió en el 39% de los pacientes.

Los cirujanos y oncólogos le pedimos al AGI: estimación de la esperanza de vida, comorbilidades, tolerancia al tratamiento y no inducir mortalidad asociada al tratamiento y el geriatra a su vez obtiene del AGI, el estado funcional, habilidad para cuidarse así mismo, estado cognitivo, capacidad de realizar actividades de la vida diaria, riesgo de rehospitalización, necesidad de soporte domiciliario, de tal forma que conozcamos la edad fisiológica de la paciente partiendo de una edad cronológica. De tal forma que se reduzca la toxicidad iatrogénica, rehospitalización, morbilidad posoperatoria, reduciendo la mortalidad y mejorando la supervivencia y la calidad de vida de las pacientes.

5. Como evaluar el riesgo quirúrgico?

El riesgo quirúrgico de estas pacientes se puede evaluar de forma clásica con el ASA (American Society of Anesthesia), con la escala de Charlson modificada por el Royal College of Surgeon (18), o con escalas como el PACE (25) permitiendo predecir la probabilidad de que aparezcan complicaciones mayores o menores asociadas a la cirugía de estas pacientes.

5.1 ASA

La clasificación de ASA, clasifica a las pacientes en 5 grados, en función de sus comorbilidades. Esta clasificación predice la probabilidad de presentar complicaciones posoperatorias: riesgo de sangrado, estancia en la UCI, complicaciones cardiacas y pulmonares, infecciones herida quirúrgica y predice la mortalidad intraoperatoria y durante el postoperatorio.

	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV	P
Operation duration (min)	75	108	124	116	< 0.05†
Intraoperative blood loss (ml)	78	105	293	1548	< 0.05†
Postoperative ventilation (h)	1.1	4.2	7.7	46.5	< 0.05†
Intensive care stay (days)	0.2	0.8	1.9	5.4	< 0.05†
Postoperative stay (days)	9.3	16.4	20.8	17.6	< 0.05†
Bronchopulmonary infection (%)	0.5	2.2	5.2	12.1	< 0.05*
Other pulmonary complications (%)	0.6	2.1	4.3	9.9	< 0.05*
Cardiac complications (%)	0.1	1.5	5.5	18	< 0.05*
Wound infection (%)	1.8	3.8	6.3	10.6	< 0.05*
Anastomotic leakage (%)	0.6	1.3	1.5	1.6	0.14456*
Urinary infection (%)	2.1	4.6	6.1	5	< 0.05*
Mortality (%)	0.1	0.7	3.5	18.3	< 0.05*

I	0-0,3%
II	0,3-1,4%
III	1,8-5,4%
IV	7,8-25,9%
V	9,4-57,8%

Mortalidad quirúrgica según el ASA

La mayoría de las pacientes mayores se clasifican en ASA 2 y 3. Se utiliza de forma rutinaria en todos los hospitales, pero no es un buen predictor de las complicaciones postoperatorias de las pacientes mayores con cáncer de mama (25)

5.2 Escala de Charlson modificada del Royal College of Surgeons.

Numerosas escalas de comorbilidad se han desarrollado y estudiado para predecir el riesgo quirúrgico. La más estudiada es la escala de Charlson, que es la que recomienda el Royal College of Surgeons (RCS)(18). Utilizan una escala modificada de 14 categorías.

Disease category	ICD-10 codes
Myocardial infarction	I21*, I22*, I23*, I252
Congestive cardiac failure	I11, I13, I255, I42, I43, I50, I517
Peripheral vascular disease	I70-I73, I770, I771, K551, K558, K559, R02, Z958, Z959
Cerebrovascular disease	G45, G46, I60-I69
Dementia	A810, F00-F03, F051, G30, G31
Chronic pulmonary disease	I26, I27, J40-J45, J46*, J47, J60-J67, J684, J701, J703
Rheumatological disease	M05, M06, M09, M120, M315, M32-M36
Liver disease	B18, I85, I864, I882, K70, K71, K721, K729, K76, R162, Z944
Diabetes mellitus	E10-E14
Hemiplegia or paraplegia	G114, G81-G83
Renal disease	I12, I13, N01, N03, N05, N07, N08, N171*, N172*, N18, N19*, N25, Z49, Z940, Z992
Any malignancy	C00-C26, C30-C34, C37-C41, C43, C45-C58, C60-C76, C80-C85, C88, C90-C97
Metastatic solid tumour	C77-C79
AIDS/HIV infection	B20-B24

Escala de Charlson modificada por Royal College of Surgeons (Armitage et al)

En la escala de Charlson del RCS presenta 1 o más comorbilidades y predice de forma significativa: los días de estancia hospitalaria, en la UCI, el número de especialidades implicadas en el cuidado postoperatorio de la paciente (complicaciones) y la mortalidad intrahospitalaria. No obstante en este estudio no se incluyeron pacientes con cáncer de

mama sino pacientes mayores intervenidos de forma electiva de: Aneurisma de aorta, prótesis total de cadera, válvula aortica y resección transuretral de próstata. El RCS utilizó estos procedimientos quirúrgicos porque son frecuentes, variados en complejidad y riesgo y se llevan a cabo en personas mayores con mayor frecuencia.

Procedure	RCS Charlson Score = 0	RCS Charlson Score \geq 1	P $_{\S}$
AAA repair			
No. of patients	13 920 (53.0)	12 335 (47.0)	
Age (years)*	71.7(7.9)	70.7(8.3)	< 0.001 \S
No. of men	11 446 (82.2)	10 096 (81.8)	0.434
Emergency admissions	2630 (20.3)	2368 (19.2)	0.021
Augmented care (days)*	4.5(5.5)	5.7(7.8)	< 0.001 \S
Length of stay (days)*	13.2(12.4)	15.4(15.7)	< 0.001 \S
In-hospital mortality	736 (5.3)	1199 (9.7)	< 0.001
1-year mortality \dagger	1265 (10.7)	2024 (20.0)	< 0.001
AVR			
No. of patients	14 719 (64.0)	8286 (36.0)	
Age (years)*	68.5(9.5)	69.0(8.9)	< 0.001 \S
No. of men	8854 (60.2)	5047 (60.9)	0.279
Emergency admissions	2244 (15.2)	1795 (21.7)	< 0.001
Augmented care (days)*	3.2(3.8)	4.4(7.8)	< 0.001 \S
Length of stay (days)*	13.4(11.7)	16.2(15.7)	< 0.001 \S
In-hospital mortality	392 (2.7)	507 (6.1)	< 0.001
1-year mortality \dagger	762 (6.2)	838 (13.0)	< 0.001
THR			
No. of patients	192 733 (80.6)	46 266 (19.4)	
Age (years)*	69.8(9.8)	71.3(9.8)	< 0.001 \S
No. of men	72 339 (37.5)	18 749 (40.5)	< 0.001
Emergency admissions	9556 (5.0)	4696 (10.2)	< 0.001
Augmented care (days)*	1.7(2.1)	2.0(2.3)	< 0.001 \S
Length of stay (days)*	10.9(9.8)	14.0(15.7)	< 0.001 \S
In-hospital mortality	461 (0.2)	755 (1.6)	< 0.001
1-year mortality \dagger	3559 (2.2)	2946 (6.0)	< 0.001
TURP			
No. of patients	100 199 (74.0)	35 291 (26.0)	
Age (years)*	70.8(8.6)	73.4(8.1)	< 0.001 \S
Emergency admissions	7987 (8.0)	3472 (9.8)	< 0.001
Augmented care (days)*	0.7(2.6)	0.9(2.7)	0.433 \S
Length of stay (days)*	5.1(4.9)	6.6(9.4)	< 0.001 \S
In-hospital mortality	84 (0.1)	164 (0.5)	< 0.001
1-year mortality \dagger	2325 (2.7)	2701 (9.1)	< 0.001

Predicción de morbilidad quirúrgica según el procedimiento aplicando Charlson (Armitage)

5.3 Asesoramiento preoperatoria en pacientes mayores con cáncer. “PACE”

La SIOG Surgical Task Force, realizó un estudio que para evaluar el riesgo quirúrgico en las pacientes mayores (25). Este grupo utiliza escalas que se utilizan en el asesoramiento geriátrico y que valoran el estado funcional de la paciente (estado mental, Barthell, Escala de fatiga, escala de depresión), el ASA y una escala de morbilidad (escala de Satariano)(26), creando lo que ellos definen como PACE (preoperative assesment in elderly cancer patients). En un estudio prospectivo y multicéntrico lo aplican a pacientes mayores que se intervienen de cáncer y estudian la morbilidad asociada a la cirugía (complicaciones y mortalidad). Concluyen que el ser dependiente para las actividades diarias, presentar una estatus funcional anormal, o un test de fatiga alterado, predice de forma significativa las complicaciones asociadas a la cirugía en los primeros 30 días . No encuentran que el ASA o la comorbilidad tengan relación

Component of PACE	Any complication		Major complication	
	RR ^a	95% CI	RR ^a	95% CI
MMS abnormal (<24)	1.23	0.81-1.88	1.08	0.48-2.44
ADL dependent (>0)	1.41	0.95-2.10	1.87	0.95-3.69
IADL dependent (<8)	1.43	1.03-1.98	1.65	0.88-3.08
GDS depressed (>4)	1.30	0.93-1.81	1.69	0.93-3.08
BFI mod/severe fatigue (>3)	1.52	1.09-2.12	1.24	0.67-2.27
ASA abnormal (≥2)	1.00	0.73-1.38	1.96	1.09-3.53
PS abnormal (>1)	1.64	1.07-2.52	1.97	0.92-4.23
Satariano's index (1)	1.11	0.78-1.59	1.29	0.68-2.44
Satariano's index (2+)	1.58	0.88-2.85	1.95	0.74-5.18

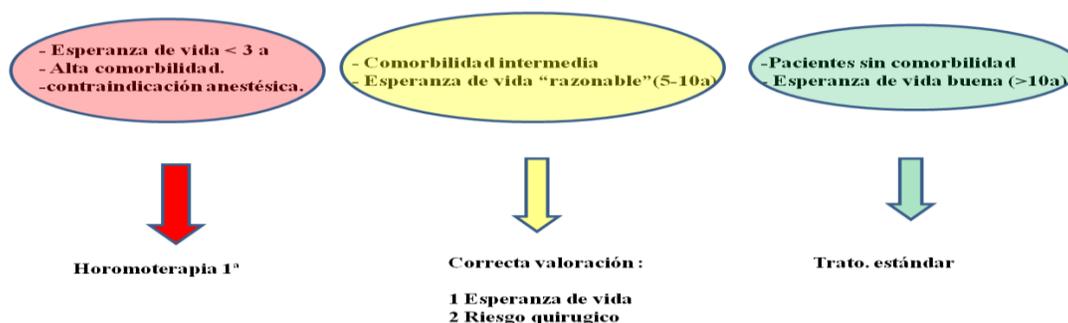
^a Bold italics: significant relationship ($p < 0.05$).

Morbilidad quirúrgica según el componente de la escala PACE (Audissio et al)

6. Manejo de las pacientes mayores con cáncer de mama

En general, las pacientes mayores con cáncer de mama pueden ser divididas en 3 grupos :

1. Aquellas que presentan una esperanza de vida corta (< 3 años) y/o comorbilidad elevada que desaconseje la cirugía. Estas pacientes si presentan tumores con receptores hormonales positivos, el tratamiento endocrino es la primera opción. Si por el contrario presentan tumores no hormonodependientes , la radioterapia sobre la mama es una opción útil (8)
2. En el otro lado tenemos las pacientes que apenas presentan comorbilidades y tienen una esperanza de vida muy buena. Estas pacientes deben recibir un tratamiento quirúrgico/oncológico igual que las pacientes jóvenes.
3. En el medio tenemos aquellas pacientes que se presentan una esperanza de vida “razonable” y un número de comorbilidades que no imposibilita su tratamiento quirúrgico. Este grupo quizá representa hasta más del 60% de las pacientes. En este grupo el tratamiento de las mismas debe empezar con una correcta valoración de esperanza de vida, establecer el riesgo quirúrgico real de estas pacientes, que en la mayoría de los casos debe incluir una asesoramiento geriátrico de las mismas(2)



Resumen y discusión de los resultados

A. La cirugía mejora la supervivencia específica por cáncer de mama en las pacientes ≥ 80 años con cáncer de mama .

Artículo : Tomás Cortadellas, Andrea Gascón, Octavi Córdoba, Jordi Rabasa, Robert Rodríguez, Martín Espinosa-Bravo, Antonio Esgueva, Isabel T. Rubio, Jordi Xercavins, Antonio Gil

Surgery improves breast cancer-specific survival in OCTOGENARIANS with early-stage BREAST Cancer. International Journal of surgery. 2013;11(7):554-7.

Resumen de Resultados

1. Características de las pacientes y métodos.

Se trata de un estudio retrospectivo, se recogen las pacientes de 80 años o más diagnosticadas de cáncer de mama entre 1995-2009 en el hospital Vall d'Hebrón.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica de las pacientes, el seguimiento de las mismas para conocer su estado vital se realizó a través de la historia clínica, o si no había datos, localizando a la paciente o a sus familiares por vía telefónica

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos en función del tratamiento recibido. El grupo de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, seguido de hormonoterapia

/quimioterapia/ radioterapia (PST), y las pacientes que no fueron intervenidas y recibieron hormonoterapia y quimioterapia /radioterapia (PET).

La decisión de ser intervenida o no, fue médica: contraindicación formal de cirugía debido a la comorbilidad de las pacientes asociado al riesgo anestésico o por preferencia de la paciente.

Los grupos de PET Y PST fueron estratificados en función de su estadio clínico, obteniendo 2 grupos: Estadios precoces (E I, IIA, IIB) y Estadios localmente avanzados (III). Los estadios 0 y IV fueron excluidos del estudio.

Se estudió la supervivencia específica por cáncer de mama en función del tipo de cirugía que habían recibido. Se dividieron en dos grupos: se clasificó como estándar aquella que cumplía con criterios oncológicos aceptables: mastectomía radical, mastectomía simple + centinela, tumorectomía + centinela o tumorectomía + linfadenectomía y como subóptima aquella cirugía que no cumplía con criterios oncológicos: mastectomía o tumorectomía sin estudio axilar, o la exéresis sólo de “ganglios palpables” o la realización de un muestreo ganglionar. También se estudió el tiempo libre de enfermedad de ambos grupos.

En este estudio comparamos la supervivencia específica por cáncer de mama entre ambos grupos, teniendo en cuenta que la supervivencia global está afectada por la comorbilidad de las pacientes y en este estudio no se cuantificó la comorbilidad de las pacientes.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier. Para estudio de homogeneidad de las variables demográficas se utilizó para variables cualitativas el Chi-cuadrado y para las cuantitativas el test t-Student y U de Man-Whitney en dependencia de la normalidad de las variables. Para ello se utilizó el Statistical Package for Social Sciences (SSPS v 17.0).

2.Resultados.

Entre 1995 y 2009 se han identificado un total de 360 pacientes con cáncer de mama \geq 80 años en nuestra unidad, no se consiguió obtener información de la evolución de las mismas en 56 pacientes, se excluyen 45 pacientes por presentarse en estadios 0 o IV .

Quedaron un total de 259 pacientes, en Estadios I-III. El seguimiento medio de las pacientes fue de 5.3 años. 175 (67%) fueron intervenidas quirúrgicamente (PST) y 84 (32%) no fueron intervenidas (PET). En estadios iniciales se encontraban 189 (72%) pacientes y en estadios localmente avanzados 70 (27%).

Estadio	Total pacientes	Cirugía 1ª (n = 175)	Hormonoterapia 1ª (n = 84)
Estadio inicial			
I	40	33 (82.5)	7 (17.5)
IIA	90	74 (82.2)	16 (17.8)
IIB	59	43 (72.9)	16 (27.1)
Estadio loc. avanzado			
IIIA	12	9 (75)	3 (25)
IIIB	56	15 (26.8)	41 (73.2)
IIIC	2	1 (50)	1 (50)

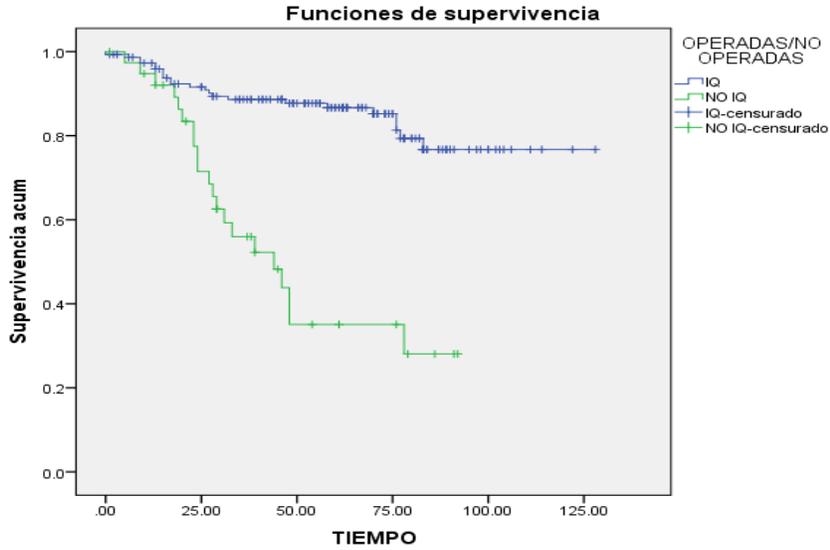
La edad media fue diferente en ambos grupos de forma estadísticamente significativa: 83.8 en el grupo PST y 85.2 en el PET.

Los Receptores estrogénicos fueron positivos en el 78 % (138) del grupo PST y en el 87 % (73) del grupo PET. El 17% (30) del grupo quirúrgico recibió quimioterapia y el 13 % (10) del grupo no quirúrgico. El 24 % (42) de las pacientes del grupo quirúrgico realizaron radioterapia, mientras que en el grupo no quirúrgico el 20.2 % (16) recibieron radioterapia. El 85% (151) del grupo quirúrgico presentó Invasión linfovascular, en el grupo no quirúrgico el 89 % (74). Respecto a la hormonoterapia el 79 % (140) del grupo de pacientes intervenidas recibió posteriormente tratamiento hormonoterápico (tamoxifeno, inhibidores de aromatasa), en el grupo no quirúrgico el 76 % (63) recibieron hormonoterapia.

El seguimiento medio fue de 65 meses. El 31 % de las pacientes murieron por cáncer de mama y un 69% fallecieron por otras causas.

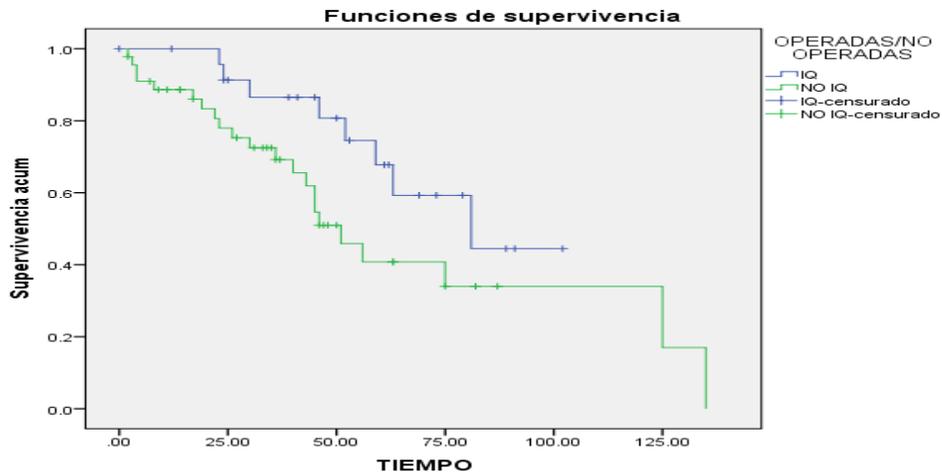
2.1.Resultados en estadios iniciales.

En nuestra serie, las pacientes en estadios iniciales (189) que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico (150) presentaron una supervivencia específica por cáncer de mama (SBCS) de 108 meses (95% CI 101-115), el grupo que recibió tratamiento sistémico (39) presentó una SBCS de 50 meses (95 % CI 39-61), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$)



2.2. Resultados en estadios localmente avanzados.

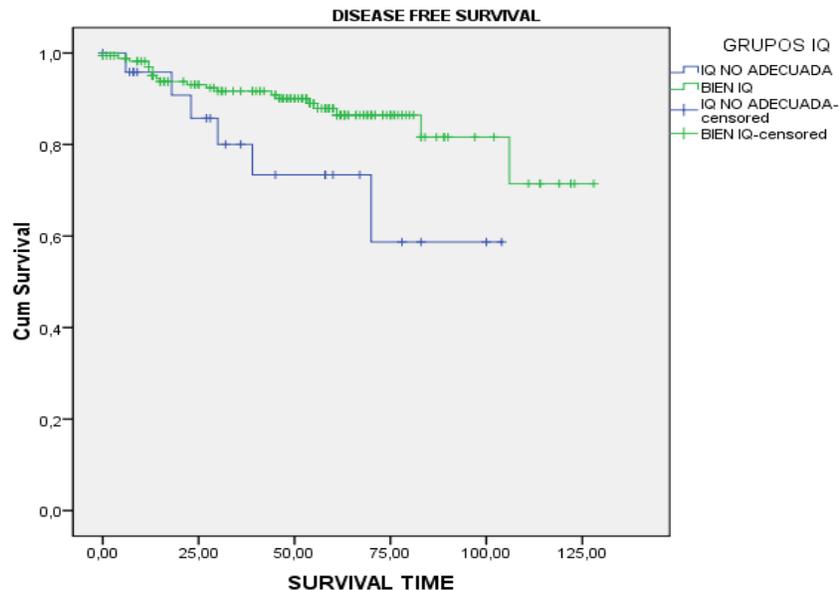
Las pacientes en estadios localmente avanzados (70) que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico (2) presentaron una SBCS de 76 meses (95% CI 62-89), el grupo que recibió tratamiento sistémico (45) presentó una SBCS de 68 m (95 % CI 49-86) . Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (p 0.071).



2.3.Resultados dependiendo del tipo de cirugía recibida.

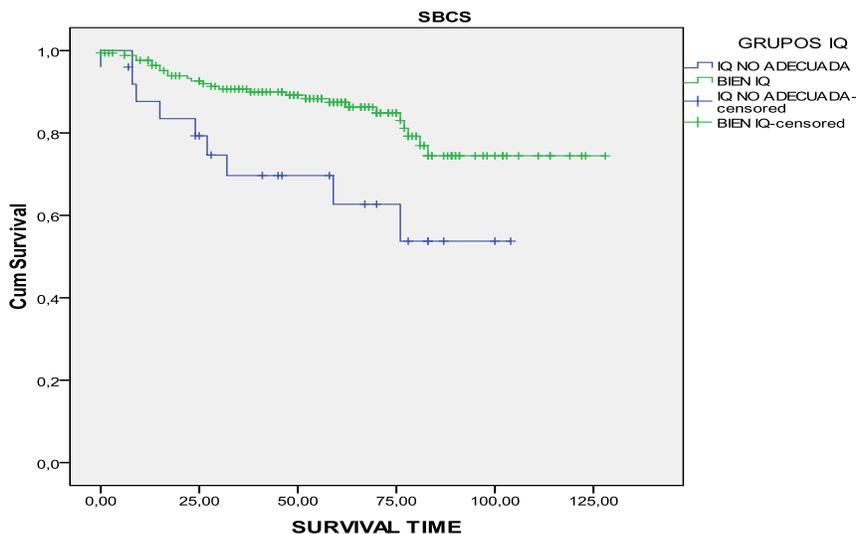
Respecto al tipo de cirugía recibida observamos que del total de las 175 pacientes intervenidas, 150 (85%) recibieron un tratamiento quirúrgico estándar u óptimo y 25 (15 %) un tratamiento considerado subóptimo.

La supervivencia libre de enfermedad (Disease free survival) en el grupo de pacientes con cirugía óptima fue de 110 m (95% CI 102-118), en el grupo que recibió cirugía “subóptima” fue de 77 m (95% CI 60-95). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p 0.04).



La supervivencia específica por cáncer de mama (SBCS) en el grupo que recibió cirugía óptima o estándar fue de 108 m (95% CI 101-115), en el grupo con cirugía “subóptima”

fue de 71 m (95% CI 71-108). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p 0.008).



3. Discusión de los resultados.

Las mujeres de más de 80 años con cáncer de mama, presentan más factores de comorbilidad que actúan como causantes de muerte en estas pacientes, a pesar de presentar cáncer de mama. En nuestro estudio el 69 % de las pacientes mueren por otras causas y el 31 % mueren por cáncer de mama, lo cual es congruente con los datos publicados en la mayoría de los estudios.

Bouchardy et al (13) en un estudio retrospectivo de 407 pacientes con cáncer de mama y ≥ 80 años, encuentran que las pacientes que son tratadas sólo con hormonoterapia

(TAM) , presentan una supervivencia específica por cáncer de mama inferior al 51 %, cuando se comparan con las pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico , conservador o mastectomía , más hormonoterapia, del 82 y 90 respectivamente. Concluyen que en las pacientes octogenarias, el infra tratamiento de las mismas disminuye de forma significativa su pronóstico. Lo cual es congruente con los resultados de nuestra serie de pacientes

El estudio Greta (14) las pacientes son randomizadas a recibir tamoxifeno sólo versus cirugía y tamoxifeno. No encuentran diferencias en supervivencia global y específica por cáncer de mama, pero si existe más progresión local de la enfermedad. Otro estudios como el de Rao, concluye en su estudio que la cirugía primaria en las mujeres de ≥ 80 años se asocia con baja morbilidad y aumento de la supervivencia y encuentran que terapia endocrina primaria se asocia a una peor supervivencia. En nuestro estudio encontramos que la Supervivencia específica por cáncer si ve afectada de forma estadísticamente significativa en estadios iniciales de la enfermedad. En los estadios más avanzados de la misma encontramos que existen diferencias en supervivencia específica por cáncer de mama, pero no de forma estadísticamente significativa.

Debido a la morbilidad asociada a la radioterapia hay controversia en el uso de radioterapia en estas pacientes , en nuestro estudio el 20 % de las pacientes recibieron radioterapia, existen diferentes estudios que demuestran que las pacientes mayores reciben menos tratamiento radioterápico que las pacientes más jóvenes, debido a la morbilidad asociada a la radioterapia. (33,34). Hugues et al (35), randomiza 636 mujeres de 70 o más años , con cirugía a conservadora a recibir TAM sólo o TAM + radioterapia y encuentra una tasa de recurrencias locoregionales (1% Vs 4%) más alta en el grupo que no recibió radioterapia, estadísticamente significativa, pero que afecta a la OS y ni al desarrollo de metástasis. Yood et al, (36) en un estudio de 1800 pacientes encuentra que no recibir tratamiento radioterápico después de cirugía conservadora afecta a la

supervivencia. En nuestra institución cada caso es individualizado en un comité de tumores.

Con el envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la esperanza de la vida, el cáncer de mama en la mujer de ≥ 80 años, será cada vez más frecuente. Son pacientes que presentan comorbilidad asociada, que influye en la toma de decisiones y la interpretación de los resultados a largo plazo. La comorbilidad asociada estas pacientes ha de ser estudiada a la hora de decidir el mejor tratamiento para la paciente. Estas pacientes tienen más probabilidades de morir por otra causa distinta al cáncer de mama, como se refleja en otros estudios y en el nuestro propio. La supervivencia global, presenta un sesgo importante, hemos considerado al analizar nuestro grupo que la supervivencia específica por cáncer de mama refleja mejor el efecto de las 2 opciones terapéuticas.

Por otro lado son pacientes que se suelen presentar en estadios más avanzados de la enfermedad (37,28) histológicamente menos agresivos y reciben tratamientos quirúrgicos menos agresivos, que las pacientes más jóvenes (38-41)

Evron et al (16) en su estudio, de 135 pacientes, dividen a las pacientes según el tratamiento quirúrgico recibido (óptimo y subóptimo) y observa que las pacientes que reciben un tratamiento quirúrgico estándar presentan una mejor supervivencia global y supervivencia específica por cáncer de mama que las pacientes que reciben tratamientos quirúrgicos considerados subóptimos, aunque no de forma estadísticamente significativa. Concluyen que la edad no debe ser el único factor para escoger el mejor tratamiento para la paciente y que las pacientes octogenarias con cáncer de mama reciben más tratamientos considerados subóptimos que las pacientes más jóvenes. Que las pacientes octogenarias con cáncer de mama se les pueden ofrecer tratamientos menos agresivos asumiendo un riesgo de recidiva locoregional más elevado que las que reciben un tratamiento quirúrgico estándar.

En nuestro estudio encontramos, que las pacientes octogenarias también reciben más tratamientos quirúrgicos oncológicamente subóptimos comparado con las pacientes más jóvenes. Posiblemente en el momento de escoger el tratamiento quirúrgico se tenga en cuenta la comorbilidad asociada a la cirugía, escogiendo tratamientos menos agresivos para la paciente. Observamos las pacientes que reciben un tratamiento quirúrgico estándar presentan una mejor supervivencia específica por cáncer y un mayor tiempo libre de enfermedad. No obstante en nuestra serie “sólo” 25 pacientes son intervenidas de forma subóptima, comparándolas con las 150 pacientes que son intervenidas de forma estándar.

Las limitaciones que presenta este estudio es que se trata de un estudio retrospectivo, comparando 2 cohortes de pacientes y las comorbilidades de las mismas no se encuentran registradas de una forma homogénea. Por ello dividimos a las pacientes en 2 grupos en función en el estadio en que se presentaban, cada grupo recibe un tratamiento (quirúrgico o sistémico) y son entre ellos estadísticamente homogéneos. Por otro lado la decisión del cirujano de intervenir a las pacientes que presentan mejor estado general y cognitivo y considerar para terapia endocrina primaria aquellas pacientes que se encuentren en peor situación cognitiva o presentan mucha morbilidad asociada, puede suponer un sesgo a la hora de observar las diferencias (especialmente a la supervivencia global). El estadio en que se presentan las pacientes si que afectaría a la supervivencia específica por cáncer de mama, por ello los dividimos en función si se presentan en estadios avanzados o iniciales de la enfermedad. Consiguiendo de esta forma grupos homogéneos en los que comparar los diferentes tratamientos que realiza la paciente y comprobar si había diferencias.

Las pacientes mayores de 80 años, representan un segmento cada más amplio de la población, en el presente estudio recogemos más de 250 pacientes, y concluimos que la cirugía primaria mejora la supervivencia específica por cáncer de mama, en las pacientes cuando se presentan en estadios iniciales (Estadios II), comparándolas con las que reciben tratamiento endocrino primario. En estadios más avanzados de la enfermedad existen también diferencias, pero no significativas entre ambos grupos. Las pacientes octogenarias deberían recibir un tratamiento quirúrgico oncológicamente óptimo al igual que las pacientes más jóvenes.

Resumen y discusión de los resultados

B. La cirugía mejora la supervivencia en las pacientes mayores con cáncer de mama . estudio de 465 pacientes en único centro

Artículo :

Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, Esgueva A, Rodriguez-Revuelto R, Espinosa-Bravo M, Díaz-Botero S, Xercavins J, Rubio IT, Gil-Moreno A. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *European Journal of Surgical Oncology*. 2015 Feb 10. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.027

Resumen de Resultados

1. Métodos.

En el estudio anterior el tratamiento quirúrgico tenía un efecto sobre la supervivencia en estas pacientes. Sin embargo cabe la posibilidad de que la comorbilidad de las pacientes influyera en la decisión del tipo tratamiento y pudiese representar un sesgo de selección.

El objetivo del estudio actual es presentar resultados con unas series más amplias de pacientes, llegando a 465 pacientes y se ha actualizado el estado final de las pacientes ya que habían pasado 3 años desde que se hizo la recogida de datos para el primer estudio.

Hemos recogido la comorbilidad de todas las pacientes, para ver si influía en la toma de decisión terapéutica de las pacientes de tal forma que las que presentan con mayor comorbilidad podían recibir tratamiento considerado inferior como sólo hormonoterapia o cirugías no estándares

Se analizó la edad, forma de presentación, la imagen mamográfica, el tamaño, el tipo histológico de tumor, el estadio clínico, el status hormonal y la presencia de invasión linfovascular, la sobreexpresión de Her2, el Grado histológico, la comorbilidad, si recibieron quimioterapia, radioterapia y si las pacientes había recibido tratamiento quirúrgico y cual, o si sólo recibieron hormonoterapia (Tamoxifeno o inhibidores de la Aromatasa).

Las pacientes fueron divididas en 2 grupos en función del tratamiento recibido. El grupo de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico, seguido de hormonoterapia /quimioterapia/ radioterapia (PST), y las pacientes que no fueron intervenidas y recibieron hormonoterapia y quimioterapia /radioterapia (PET).

La decisión de ser intervenida o no, fue médica: contraindicación formal para anestesia, preferencia del cirujano o por preferencia de la paciente y/o sus familiares.

Los grupos de PET Y PST fueron estratificados en función de su estadio clínico, obteniendo 2 grupos: Estadios precoces (E I, IIA, IIB) y Estadios localmente avanzados (III). Los estadios 0 y IV fueron excluidos del estudio.

Comparamos entre el grupo en estadios iniciales y el grupo en estadios avanzados, si el tratamiento que recibían (PST Vs PET) tenía influencia en el pronóstico de las pacientes, observando la supervivencia específica por cáncer de mama.

Dentro del grupo PST, se dividieron a las pacientes en 2 grupos: aquellas que había recibido un tratamiento quirúrgico considerado estándar, acorde a los protocolos de tratamiento quirúrgico (mastectomía radical, mastectomía simple + centinela, tumorectomía + centinela o tumorectomía + linfadenectomía) y como subóptima aquella cirugía que no cumplía con criterios oncológicos (mastectomía o tumorectomía sin estudio axilar, o la exéresis sólo de “ganglios palpables” o la realización de un muestreo ganglionar) . Dentro de estos grupos se comparó la SBCS y el DFS

Se recogió de forma retrospectiva la comorbilidad de las pacientes utilizando la escala de Charlson. Con el fin de comprobar si había diferencias de comorbilidad entre el grupo PST y PET, que pudieran actuar como un sesgo a la hora de decidir que tratamiento recibía la paciente, influyendo así en la supervivencia de la paciente.

El análisis de la supervivencia, se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier. Para estudio de homogeneidad de las variables demográficas se utilizo para variables cualitativas el Fisher exact test. y para las cuantitativas el test t – Student si la distribución era normal y U de Man-Whitney si la distribución no era normal.. Para ello se utilizó el Statistical Package for Social Sciences

2. Resultados.

Entre 1995 y 2011 se han identificado un total de 465 pacientes con cáncer de mama \geq 80 años en nuestra unidad. No se consiguió obtener información de la evolución de las mismas en 56 pacientes y 40 pacientes se excluyeron por presentarse en estadios 0 o IV, quedando un total de 369 pacientes .

Las características generales de las pacientes se recogen en la siguiente tabla.

Presentación clínica		n (%)
Presentación clínica	tumor	343 (65 %)
	Tumor+ ganglio	18 (69%)
	Úlcera	22 (8%)
	negativo	23(6%)
	Lesión pezón	3(0.8%)
	otras	2 (0.5%)
Tamaño	<10	30(8%)
	10-20	119(32%)
	21-50	188(50%)
	≥50	32(8%)
Estadio	0	29(8%)
	I	55(15%)
	II	184(50%)
	III	81(22%)
	IV	33(9%)
Histología	CDI	274 (75%)
	Tubular,mucinoso,papilar	60(15%)
	CLI	23(5%)
	otros	11(3%)
Status hormonal	Positivo	339 (91%)
	Negativo	30(9%)
Her2	Negativo	126(90%)
	Sobreexpresado	14 (10%)

El seguimiento medio de las pacientes fue de 5.3 años.

Del total de 369 pacientes, 277 (75%) fueron intervenidas quirúrgicamente + hormonoterapia (PST) y 92 (25%) no fueron intervenidas y sólo recibieron hormonoterapia (PET).

En estadios iniciales se encontraban 273 (66%) pacientes y en estadios localmente avanzados 91 (23%).

		PST	PET	Total
Estadios iniciales	I	67	7	273
	IIA	102	21	
	IIB	60	16	
	total	229	44	
Estadios avanzados	IIIA	20	5	96
	IIIB	19	42	
	IIIC	9	1	
	total	48	48	
Total		277	92	369

2.1 Homogeneidad de los grupos PST y PET

Comparamos entre el grupo quirúrgico y el no quirúrgico las variables: Edad, RH, Her 2, GH, Invasión L-V, si habían recibido otros tratamientos como quimio o radioterapia y la comorbilidad de las pacientes en escala de Charlson.

Ambos grupos fueron homogéneos respecto a la expresión de RE, sobreexpresión de Her 2, invasión linfovascular y la administración posterior de quimioterapia, radioterapia u hormonoterapia.

Si encontramos diferencias significativas en cuanto al GH, siendo más alto en el PST de forma significativa. Y la edad que era 83 en grupo PST vs 85 en el PET (p 0.01).

La escala de comorbilidad de Charlson en el grupo PST es de 5 (95% CI 4.7-5.4) e y el grupo PET es de 4.6 (95% CI 4.4-4.8) no mostrando diferencias significativas (p 0.8).

TODOS LOS ESTADÍOS			
	PST	PET	p
edad	83.8 (95% CI 83,3-84,3)	85.2(95%CI84.5-85.9)	P=0.01
Status hormanal	267 (95%)	90 (99%)	P=0.09
Quimioterapia	38 (13%)	14(13%)	P=0.49
Radioterapia	70 (24%)	22(20%)	P=0.53
I L-V	44(15%)	12(11%)	P=0.08
GH I-II	198 (74%)	126 (84%)	P 0.01
GH III	68 (25%)	23 (15%)	P 0.01
Her 2 +	27 (10%)	9 (11%)	P=0.53
Charlson	5(4-7)	4.6 (4-6)	P= 0.8

En estadios iniciales, entre el grupo PST y PET, se observó que no hay diferencias en la tasa de receptores hormonales (p0.05), tratamiento recibido: hormonoterapia (p0.63), quimioterapia (p0.6), Radioterapia (p0.8), la presencia o no de ILV (p0.06), la sobreexpresión de her2 (p0.7).

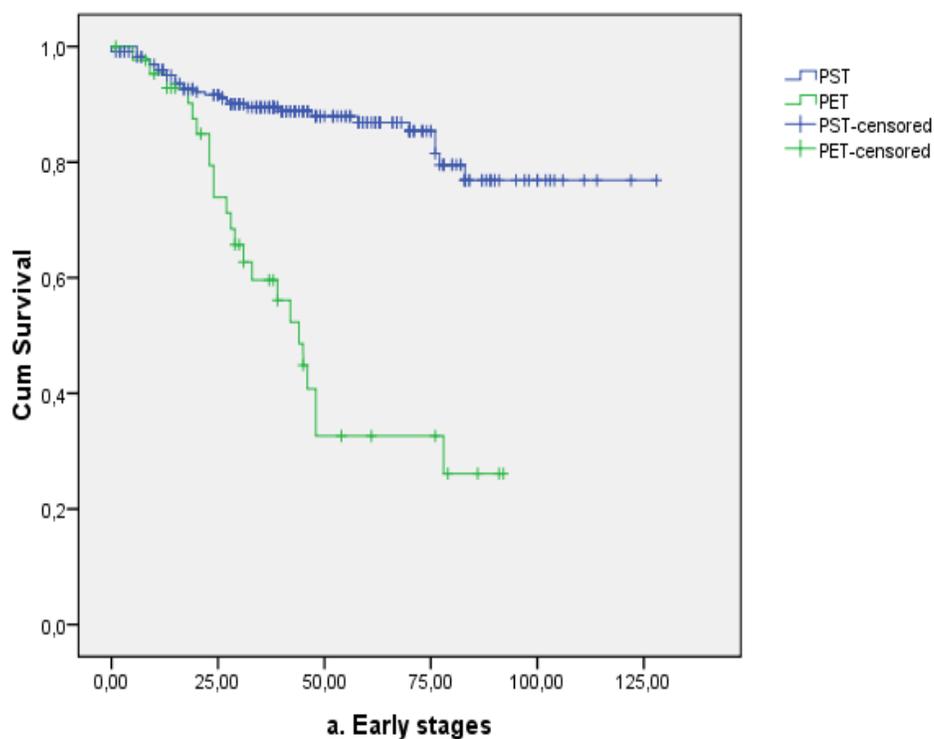
Si hubo diferencias significativas en cuanto al grupo histológico: en el PST el 45 (31 %) tenían GH III Vs 2 (5.7 %) del PET (p0.1)

Y también en cuanto a la edad 83 Vs 84 respectivamente. La escala de Charlson de morbilidad no muestra diferencias significativas entre el PST y el PET.

Estadios iniciales			
	PST	PET	
edad	83	84	P=0.01
Status hormonal	220 (96%)	43 (99%)	P=0.05
Quimioterapia	27 (12%)	4(10%)	P=0.6
Radioterapia	45 (20%)	9(22%)	P=0.8
I L-V	27(12%)	4(10%)	P=0.06
GH I-II	164 (72%)	37 (85%)	P 0.01
GH III	70(31%)	2(5%)	P 0.01
Her 2 +	25 (11 %)	5 (12%)	P=0.53
Charlson	5.2(4-7)	4.8 (4-6)	P= 0.8

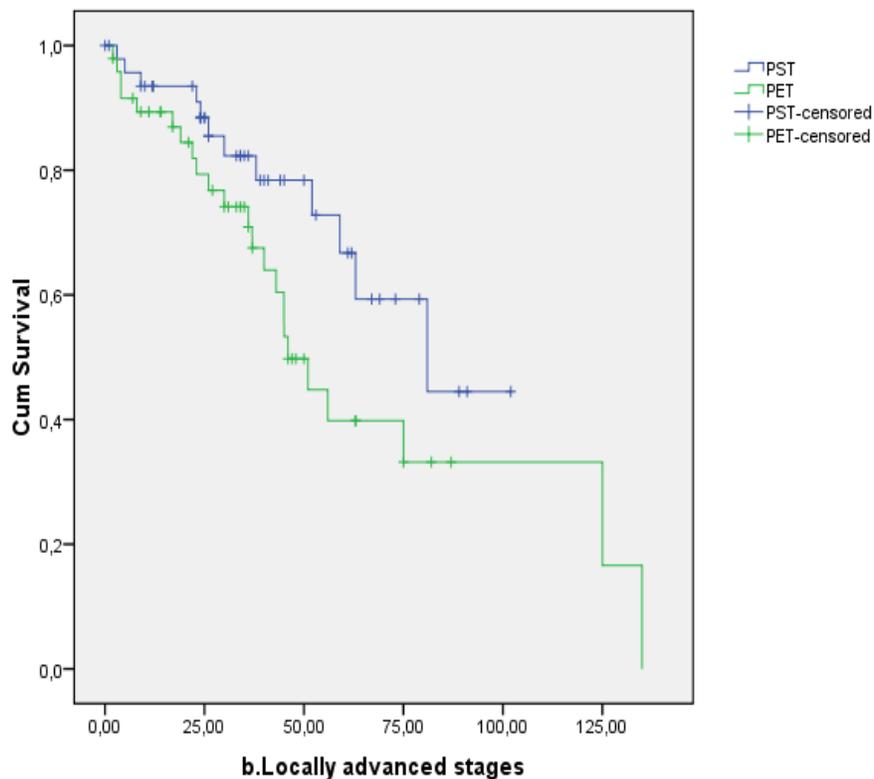
2.2 Resultado de supervivencia entre PST y PET en estadios iniciales

Las pacientes en estadios iniciales 273 (66%) que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico (n= 229) presentaron una supervivencia específica por cáncer de mama (SBCS) de 109 meses (95% CI 101-115), el grupo que recibió tratamiento sistémico(n= 44) presentó una SBCS de 50 meses (95 % CI 40-60), siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.01$)



2.3 Resultados de supervivencia entre PST y PET en estadios avanzados

Las pacientes en estadios localmente avanzados (n=96) que fueron sometidas a tratamiento quirúrgico (n=48) presentaron una SBCS de 73 meses (95% CI 60-85), el grupo que recibió tratamiento sistémico (48) presentó una SBCS de 67 m (95 % CI 49-85). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (p 0.082).

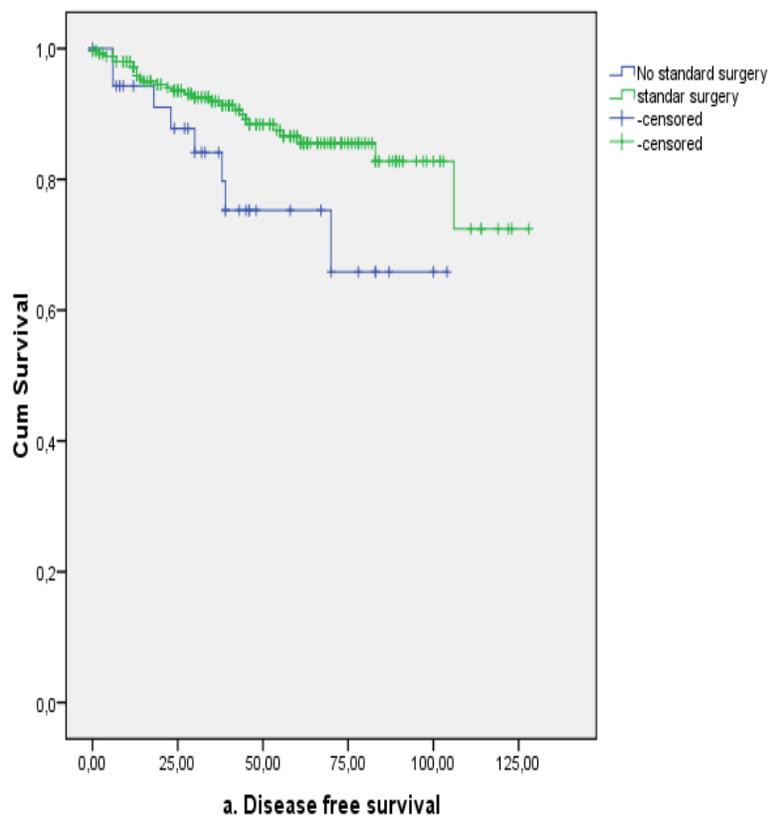


En el grupo de pacientes en estadios localmente avanzados, hubo diferencias de 1 punto en la escala de Charlson, (4 PST Vs 5 en PET), pero sin ser tampoco significativamente estadístico.

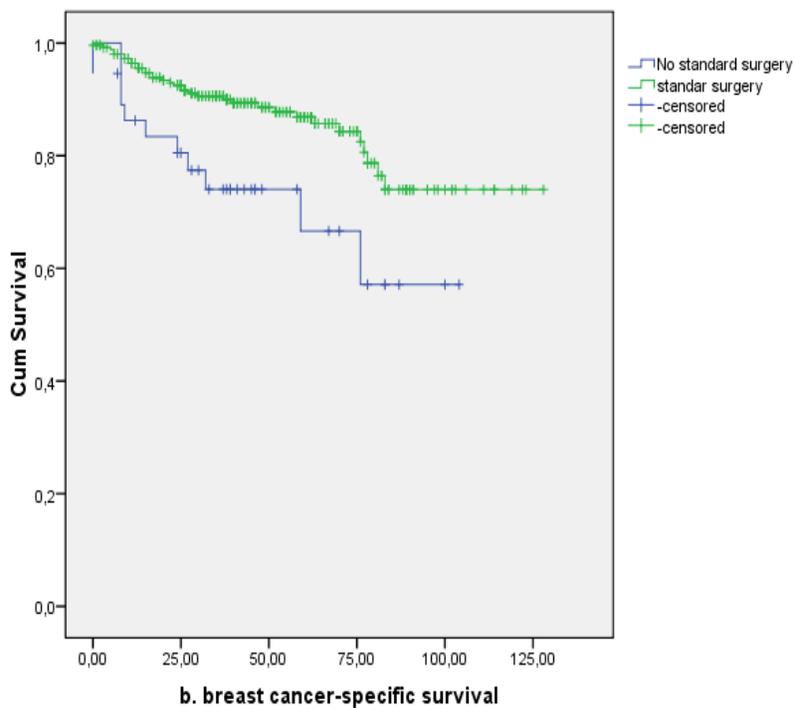
2.4 Resultados de supervivencia en el grupo PST según el tipo de cirugía recibida

Respecto al tipo de cirugía recibida observamos que del total de las 294 pacientes intervenidas, 257 (87%) recibieron un tratamiento quirúrgico estándar u óptimo y 37 (13 %) un tratamiento considerado subóptimo.

La supervivencia libre de enfermedad (Disease free survival) en el grupo de pacientes con cirugía óptima fue de 110 m (95% CI 103-117), en el grupo que recibió cirugía “subóptima” fue de 81 m (95% CI 67-94). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p 0.03).



La supervivencia específica por cáncer de mama (SBCS) en el grupo que recibió cirugía óptima o estándar fue de 107 m (95% CI 101-114), en el grupo con cirugía “subóptima” fue de 74 m (95% CI 60-88). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (p 0.008).



3. Discusión

En nuestro estudio comprobamos que las pacientes que reciben solo hormonoterapia, presentan una tasa de supervivencia específica por cáncer de mama inferior a las pacientes que reciben cirugía más hormonoterapia en estadios iniciales y avanzados.

Observamos que los grupos son homogéneos, excepto que encontramos que el grupo que recibe cirugía + TAM presentan GH3 con más frecuencia (25%Vs 15%), y que las pacientes no muestran diferencias de comorbilidad en la escala de Charlson.

Las pacientes son intervenidas o reciben hormonoterapia, dependiendo de si son aptas para la anestesia o no, o dependiendo de las preferencias del médico de la paciente. La comorbilidad de las pacientes influye a la hora de decidir el tratamiento, y puede ser un sesgo en el pronóstico de la paciente, por eso en este estudio recogemos la comorbilidad de las pacientes en una escala objetiva como es la escala de Charlson.

En nuestro estudio no hay diferencias de comorbilidad objetivas entre un grupo y el otro, muchas veces la decisión de que la decisión den un tratamiento u otro se basa en la impresión subjetiva del cirujano más que en datos objetivos reales.

En nuestro estudio estratificamos a las pacientes en cuanto al estadio de presentación, diferenciando los estadios iniciales (I, IIA, IIB) y estadios localmente avanzados (IIIA,IIIB,IIIC). En estadios iniciales la SBSC es superior en el grupo que realiza cirugía más TAM vs sólo hormonoterapia(109 m Vs 50) de forma significativa, siendo los grupos homogéneos , en cuanto al estadio, RH, otros tratamientos recibidos como radioterapia, quimioterapia, ILV . El grupo quirúrgico presenta GH3 con más frecuencia. En los grupos en estadios avanzados, existen diferencias en la SBSC, pero no de forma significativa. La comorbilidad de las pacientes es la misma en ambos grupos.

Bouchardy et al (13), en estudio retrospectivo de 407 pacientes con cáncer de mama y \geq 80 años, encuentran que la SBSC es inferior en el grupo que recibe tratamiento con TAM en comparación con el grupo quirúrgico (51m Vs 82 m) . Concluyen que en las pacientes octogenarias, el infra tratamiento de las mismas disminuye de forma significativa su pronóstico.

La revisión Cochrane de Hind de 2007(7), que incluye 6 meta-análisis concluye que la terapia endocrina primaria con tamoxifeno es inferior a la cirugía más hormonoterapia en el control local de la enfermedad pero no en la supervivencia global. Concluye que la

hormonoterapia primaria debe de ser ofrecida a las pacientes con comorbilidad alta no operables y aquellas con esperanza de vida corta.

Las mujeres de ≥ 80 años, debido a la edad y la comorbilidad tienen una esperanza de vida más corta, y la mayoría morirán por otras causas por ello EUSOMA y SIOG (2) recomienda el término SBCS como la mejor forma de referirse al pronóstico en estas pacientes.

En nuestro estudio observamos en las curvas de supervivencia de kaplan-Meier, que el grupo en estadios iniciales, son paralelas durante los 2 primeros años, a partir de entonces las curvas se van separando progresivamente. Esto parece responder al efecto de resistencia que se crea a la hormonoterapia con el tiempo. La hormonoterapia se debe ofrecer a aquellas pacientes con esperanza de vida corta (< 2 años).

Es importante un asesoramiento geriátrico integral de la paciente antes de decidir un tratamiento. El manejo integral de la paciente por parte de cirujanos y oncogeriatras permite mejorar la estimación de la esperanza de vida y la tolerancia al tratamiento.

Sotter et al (21) comprueba que con el asesoramiento geriátrico, numerosas pacientes que inicialmente no fueron aptas para anestesia realizaron finalmente tratamiento quirúrgico, e identificó pacientes con esperanza de vida < 2 años que se beneficiaban mas de tto endocrino.

Girre et al (24) demuestran en su estudio que las pacientes de ≥ 70 años, que realizan un asesoramiento geriátrico, su plan de tratamiento cambia en el 40 % de las pacientes. Existen websites para calcular la esperanza de vida de las pacientes elderly muy fiables como ePrognosis (19)

El asesoramiento geriátrico integral es una recomendación de EUSOMA y de la sociedad oncológica geriátrica (2) en el manejo de estas pacientes, ya que mejora el cumplimiento, la tolerabilidad del tratamiento, la calidad de vida y la supervivencia de la pacientes (20).

Coincidimos con Hind et al y eusoma y SIOG , que si la esperanza de vida de la paciente es inferior a 2 años, el tratamiento óptimo es la hormonoterapia primaria, evitando la comorbilidad de la cirugía. Por ello es necesario en asesoramiento geriátrico integral, para la detección y manejo de situaciones “reversibles “: algunas comorbilidades, depresión, nutrición, y otras situaciones que repercuten en un escoger el mejor tratamiento para la paciente, mejorando su supervivencia (20). En la pacientes con esperanza de vida de ≥ 2 años y que toleren anestesia , el tratamiento debería ser el mismo que se ofrece a las pacientes mas jóvenes.

En nuestro estudio evaluamos el tipo de tratamiento quirúrgico que recibe la paciente octogenaria y si afecta a su pronóstico. Observamos que las pacientes reciben un tratamiento quirúrgico subóptimo en el 13%. Encontramos que las pacientes que son intervenidas de forma estándar u óptima presentan un mejor DFS que las pacientes operadas de forma subóptima (110 vs 81) de forma significativa. Así mismo el tipo de cirugía impacta en el SBCS, siendo más alta en el grupo con cirugía óptima (107 Vs 74) , también de forma significativa.

Evrón et al (16), en un estudio retrospectivo de 135 pacientes, encuentra que las pacientes intervenidas con técnicas quirúrgicas estándares presentan una mejor SBCS y OS que las intervenidas de forma subóptima aunque no de forma significativa. Concluye, que las pacientes octogenarias reciben tratamientos quirúrgicos considerados no estándar con más frecuencia que las pacientes más jóvenes, con el objetivo de ofrecerles un tratamiento menos agresivo asumiendo un riesgo de recidiva LR más elevado que las que reciben un tratamiento quirúrgico estándar. Evron et al concluye que la edad no debe ser el único factor para escoger el mejor tratamiento para la paciente.

Nuestro estudio, de 469 pacientes, se trata de un estudio retrospectivo y de un único centro. La comorbilidad de las pacientes es la misma en ambos grupos. Y los grupos son homogéneos en variables que influyen en el pronóstico de cáncer de mama (quimioterapia, radioterapia, Her-2...) y concluimos que la cirugía primaria (con o sin

hormonoterapia) tiene impacto en el pronóstico de estas pacientes, ya que es superior a la hormonoterapia “sola”, especialmente en estadios más precoces.

El envejecimiento progresivo de la población comporta que aumente la incidencia de cáncer de mama, especialmente en mujeres mayores, la edad no ha de ser el único factor en la toma de decisiones en estas pacientes. Se trata de pacientes que presentan comorbilidades que si puede influir en la toma de decisión en su tratamiento. Por ello el manejo óptimo de estas pacientes ha de incluir el asesoramiento geriátrico integral que incluya una valoración de la edad fisiológica, la esperanza de vida, riesgos potenciales Vs beneficio absoluto, tolerancia al tratamiento, las preferencias de las pacientes y las potenciales barreras al tratamiento, van a permitir escoger el mejor tratamiento para la paciente, de forma que tenga impacto en su supervivencia y su calidad de vida (21-24, 42,43)

Conclusiones finales

1. El 65% de las pacientes ≥ 80 años con cáncer de mama se presentan como una tumoración en la mama.
2. El 50% de las pacientes de ≥ 80 años con cáncer de mama se presentan con tamaños entre 2-5 cm.
3. El 50 % de las pacientes ≥ 80 años con cáncer de mama se presentan con cáncer de mama en estadios II.
4. Las pacientes ≥ 80 años reciben tratamientos alternativos a la cirugía, no curativos, (hormonoterapia 1ª) con más frecuencia que las pacientes más jóvenes.
5. Reciben tratamientos quirúrgicos considerados subóptimos con más frecuencia.
6. La supervivencia específica por cáncer de mama es superior de forma significativa, en el grupo quirúrgico Vs el grupo hormonoterapia en estadios iniciales.
7. La supervivencia específica por cáncer de mama es superior en el grupo quirúrgico Vs grupo hormonoterapia en estadios localmente avanzados pero no de forma significativa.
8. El tiempo libre de enfermedad es superior en el grupo que recibió un tratamiento quirúrgico estándar Vs el grupo que recibió un tratamiento quirúrgico subóptimo, de forma significativa.
9. La supervivencia específica por cáncer de mama es superior en el grupo que recibió un tratamiento quirúrgico estándar Vs el grupo que recibió un tratamiento quirúrgico subóptimo, de forma significativa.
10. En las pacientes ≥ 80 a con esperanza de vida < 3 años, la hormonoterapia 1ª es un tratamiento válido.
11. Las pacientes de ≥ 80 años con esperanza de vida $\geq 3 -4$ años, sin comorbilidades que imposibiliten la cirugía deben recibir un tratamiento oncológico y quirúrgico estándar.

ACEPTACION DE LA TESIS POR COMPENDIO DE ARTICULOS

Estimado/da,

La Comisión de Doctorado Pediatría, Obstetricia y Ginecología te detalla las condiciones de la resolución de tu solicitud de presentación de la tesis como compendio de publicaciones.

Este correo electrónico te permitirá tramitar el depósito de la tesis doctoral. Cuando decidas hacerlo, aporta una impresión de este correo al presentar los documentos para depositar a la Escuela de Doctorado.

Condiciones de la resolución:

- Aceptar la presentación de la tesis doctoral (**Tomás Cortadellas Rosel**) como compendio de publicaciones con los artículos siguientes:

- 1 **Tomás Cortadellas**, Andrea Gascón, Octavi Córdoba, Jordi Rabasa, Robert Rodriguez, Martin Espinosa-Bravo, Antonio Esgueva, Isabel T. Rubio, Jordi Xercavins, Antonio Gil
International Journal Of Surgery. *Surgery improves breast cancer-specific survival in octogenarians with early-stage breast cancer.* 2013

Breast Cancer Unit, Department of Obstetrics and Gynecology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-12

- 2 **Tomás Cortadellas, Octavi Córdoba C**, Andrea Gascón, Cecilia Haladjian, Andrea Bernabeu, Ana Alcalde, Antonio Esgueva, Roberto Rodríguez-Revuelto, Martín Espinosa-Bravo, Sebastián Díaz-Botero, Jordi Xercavins, IT Rubio, Antonio Gil Moreno
Surgery improves survival in elderly with Breast cancer. A Study of 465 patients in a single institution.

Esta resolución de la Comisión del Programa de Doctorado implica que la tesis estará compuesta únicamente por las publicaciones aceptadas. Todos los artículos que la Comisión de Doctorado no haya aprobado explícitamente y que el/a doctorando/a quiera incorporar a la tesis doctoral, deberá ser incluido como anexo o parte no fundamental de la misma.

Las tesis doctorales presentadas como compendio de publicaciones deberán contener los apartados siguientes:

- a) Una introducción en la cual se presenten los trabajos y se justifique la unidad temática de la tesis
- b) Un resumen global de los resultados y la discusión de estos resultados
- c) Las conclusiones finales
- d) Una copia de los trabajos ya publicados y admitidos por la Comisión de Doctorado para formar parte de la tesis

Los requisitos de dirección, de admisión, de elaboración, de nombramiento de tribunales y de defensa de la tesis para esta modalidad de presentación son los mismos que están establecidos con carácter general. El director o los codirectores de la tesis no podrán formar parte del tribunal. Ninguno de los coautores de los trabajos que se presentan podrá formar parte del tribunal de defensa de la tesis doctoral.

Saludos cordiales,

Dr. Antonio Mur

Coordinador

Programa de Doctorado en Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y de Medicina Preventiva .Universitat Autònoma de Barcelona

Bibliografia

1. Hery C, Ferlay J, Boniol M et al. Quantification of changes in breast cancer incidence and mortality since 1990 in 35 countries with Caucasian-majority populations. *Ann Oncol* 2008; 19: 1187–94.
2. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al: Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 13:e148-e160, 2012
3. Wildiers H, Van Calster B, van de Poll-Franse LV, et al. Relationship between age and axillary lymph node involvement in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2931–37.
4. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1397–402.
5. de Munck L, Schaapveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 129: 229–33
6. Wildiers H, Heeren P, Puts M et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 20;32(24):2595-603. Review
7. Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al: Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004272, 2006
8. Tew WP, Muss HB, Kimmick GG et al. Breast and ovarian cancer in the older woman. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 20;32(24):2553-61. Review
9. Martelli G, Boracchi P, De Palo M, et al. A randomized trial comparing axillary dissection to no axillary dissection in older patients with T1N0 breast cancer: results after 5 years of follow-up. *Ann Surg* 2005; 242: 1–6.
10. Donker M, van Tienhoven G, Straver et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2014 Nov;15(12):1303-10

11. Kornblith AB, Kemeny M, Peterson B et al .Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials. *Cancer*. 2002 Sep 1;95(5):989-96
12. Kemeny N, Jarnagin W, Gonen et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer.*J Clin Oncol*. 2003 Sep 1;21(17):3303-08
13. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3580–87
14. Mustacchi G, Scanni A, Capasso I et al. Update of the Phase III trial 'GRETA' of surgery and tamoxifen versus tamoxifen alone for early breast cancer in elderly women. *Future Oncol*. 2015 Mar;11(6):933-41
15. Rao RD, Cobleigh MA. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2012 Jun;26(6):541-7, 550, 552 passim. Review
16. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A et al Breast cancer in octogenarians. *Cancer*. 2006 Apr 15;106(8):1664-8
17. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al . A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.*J Chronic Dis*. 1987
18. Armitage JN, van der Meulen JH et al. Royal College of Surgeons Co-morbidity Consensus Group. Identifying co-morbidity in surgical patients using administrative data with the Royal College of Surgeons Charlson Score. *Br J Surg*. 2010 May;97(5):772-81
19. Yourman LC, Lee SJ, Schonberg MA, et al. Prognostic indices for older adults: a systematic review .*JAMA*. 2012 Jan 11;307(2):182-92. doi: 10.1001/jama.2011.1966. Review
20. Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1502–13
21. Stotter A, Tahir M, Pretorius R et al . Experiences of a multidisciplinary elderly breast cancer clinic: using the right specialists, in the same place, with time. In: Reed M, Audisio R, eds. *Management of breast cancer in older women*. London: Springer, 2010.
22. Extermann M, Meyer J, McGinnis M, et al. A comprehensive geriatric intervention detects multiple problems in older breast cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2004; 49: 69–75.

23. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 494–502.
24. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63: 724–30.
25. Audisio RA, Pope D, Ramesh HS et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Feb;65(2):156-63
26. Satariano WA, Silliman RA. Comorbidity: implications for research and practice in geriatric oncology *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Nov;48(2):239-48. Review
27. Lazovich DA¹, White E, Thomas DB, et al. Underutilization of breast-conserving surgery and radiation therapy among women with stage I or II breast cancer. *JAMA*. 1991 Dec 25;266(24):3433-8
28. Diab SG¹, Elledge RM, et al Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Apr 5;92(7):550-6.
29. Mandelblatt JS¹, Hadley J, et al. Patterns of breast carcinoma treatment in older women: patient preference and clinical and physical influences. *Cancer*. 2000 Aug 1;89(3):561-73.
30. Enger SM¹, Thwin SS, Buist DS, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings.
31. Pierga JY¹, Girre V, Laurence V et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70 years of age. *Breast*. 2004 Oct;13(5):369-75.
32. Giordano SH, Lin YL, Kuo YF et al. Decline in the use of anthracyclines for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 20;30(18):2232-9
33. Litvak DA, Arora R. Treatment of elderly breast cancer patients in a community hospital setting. *Arch Surg* 2006;141:985-90.
34. Smith GL, Xu Y, Shih YC, Giordano SH, et al. Breast-conserving surgery in older patients with invasive breast cancer: current patterns of treatment across the United States. *J Am Coll Surg* 2009;209:425e33. e2.

35. Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med* 2004;351:971e7.
36. Yood MU, Owusu C, Buist DS, et al. Mortality impact of less-than-standard therapy in older breast cancer patients. *J Am Coll Surg* 2008;206:66e75.
37. Wyld L, Reed M. The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2007 Oct;43(15):2253-63. Epub 2007 Sep 29. Review.
38. Fisher CJ, Egan MK, Smith P et al. Histopathology of breast cancer in relation to age. *Br J Cancer* 1997;75:593-96
39. Hainsworth PJ, Henderson MA, Bennett RC Breast cancer in the elderly: pattern of disease. *Aust N Z J Surg*. 1991 Dec;61(12):892-7.
40. Godolphin W, Elwood JM, Spinelli JJ et al. Estrogen receptor quantitation and staging as complementary prognostic indicators in breast cancer: a study of 583 patients. *Int J Cancer*. 1981 Dec;28(6):677-83.
41. Satariano WA. Comorbidity and functional status in older women with breast cancer: implications for screening, treatment, and prognosis. *J Gerontol*. 1992 Nov;47 Spec No:24-31. Review.
42. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS et al. Older breast cancer survivors: geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2010; 28: 380–86.
43. Brain EG, Mertens C, Girre V, et al. Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: a French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 80: 160–70.

COPIA DE LOS TRABAJOS