



Universidad Zaragoza

Trabajo de Fin de Máster

2023

**Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple
negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas**

**Characterization of treatment options for triple-negative and HER-2 positive
breast cancer in elderly patients**

Autor:

Daniel Otero Romero

Directora/es:

M^a Dolores Arribas del Amo

F.E.A. Cirugía General y del Aparato Digestivo, Unidad de Mama, HCU Lozano Blesa
Profesora Permanente Laboral, Departamento de Cirugía, Universidad de Zaragoza

Gabriel C. Inaraja Pérez

F.E.A. Angiología y Cirugía Vascular, HCU Lozano Blesa

RESUMEN	5
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. ESTADO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA	9
1.2. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CM.....	9
1.2.1. <i>Clasificación molecular</i>	9
1.2.2. <i>Factores de riesgo de cáncer de mama esporádico</i>	10
1.3. EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA	10
1.4. CONCEPTO DE INFRATRATAMIENTO	12
2. HIPÓTESIS	13
3. OBJETIVOS	13
3.1. OBJETIVO PRINCIPAL	13
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS	13
4. MATERIAL Y MÉTODOS	13
4.1. DISEÑO	13
4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	13
4.3. VARIABLES A ESTUDIO Y CLASIFICACIÓN DE LAS VARIABLES	14
4.4. OBTENCIÓN Y REGISTRO DE DATOS.....	15
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	15
5. RESULTADOS.....	16
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES	16
5.2. CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR	17
5.3. CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO	17
5.4. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO DE LAS PACIENTES	21
5.5. SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO EFECTUADO	23
5.5.1. <i>Tratamiento quirúrgico</i>	23
5.5.2. <i>Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)</i>	23
5.5.3. <i>Linfadenectomía (LFD)</i>	24
5.5.4. <i>Quimioterapia</i>	24
5.5.5. <i>Radioterapia</i>	24
5.5.6. <i>Hormonoterapia</i>	24
5.5.7. <i>Infratratamiento</i>	25
6. DISCUSIÓN	31
6.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOMA DE DECISIONES	31
6.2. INFLUENCIA DEL INFRATRATAMIENTO EN LA SUPERVIVENCIA Y RECAÍDAS DE LAS PACIENTES CON CM	32
7. CONCLUSIÓN	38
8. LIMITACIONES.....	38
9. ASPECTOS ÉTICOS	39

10. FINANCIACIÓN	39
ANEXOS	41
ANEXO 1. ÍNDICE DE COMORBILIDAD DE CHARLSON (65)	41
ANEXO 2. SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III	42
ANEXO 3. APROBACIÓN DEL CEICA	45
ANEXO 4. CONSENTIMIENTO INFORMADO	46
BIBLIOGRAFÍA	51

RESUMEN

Introducción. La edad está claramente asociada a un aumento del riesgo de padecer cáncer de mama (CM), con una tendencia creciente al diagnóstico en mujeres de más de 70 años, debida al aumento de la esperanza de vida. Las mujeres ancianas generalmente tienen una reserva funcional inferior al de la población joven, así como una fragilidad y unas comorbilidades mucho mayores. Esto les hace menos elegibles a la hora de iniciar tratamientos agresivos contra el cáncer lo que puede influir en la supervivencia de las pacientes al no realizar tratamientos completos.

Objetivo. Establecer la tasa de infratratamiento en pacientes ancianas con CM así como la influencia que conlleva en la supervivencia.

Material y métodos. De las 346 pacientes mayores de 70 años con CM tratadas en nuestro hospital, tan solo 102 cumplieron los criterios de inclusión y de exclusión. Se ha realizado un análisis estadístico de la supervivencia analizando cada tipo de tratamiento y el infratratamiento de todas ellas.

Resultados. El 58% de las pacientes se infratataron, suponiendo una disminución en la supervivencia global (SG) con respecto a las tratadas correctamente (36 vs 48 meses, $P=0,006$). De igual forma, disminuye la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (34 vs 46 meses, $P=0,005$) y la supervivencia específica por cáncer (SECM) (39 vs 49 meses, $P=0,07$).

Conclusión. A mayor edad de las pacientes, mayor tasa de infratratamiento lo que condiciona una menor SG, SECM y SLE.

Palabras clave: cáncer de mama, mujer anciana, infratratamiento, supervivencia.

ABSTRACT

Introduction. Age is clearly associated with an increased risk of breast cancer (BC), with an increasing trend towards diagnosis in women over 70 years of age, due to increased life expectancy. Elderly women generally have a lower baseline status than the younger population, as well as much greater frailty and comorbidities. This makes them less eligible for aggressive cancer treatments which may influence patient survival by not performing complete treatments.

Aim. To establish the rate of undertreatment in elderly patients with BC and its influence on survival.

Material and methods. Of the 346 patients over 70 years of age with MCC treated in our hospital, only 102 met the inclusion and exclusion criteria. A statistical analysis of survival was performed analyzing each type of treatment and the undertreatment of all of them.

Results. 58% of the patients were undertreated, implying a decrease in overall survival (OS) with respect to those treated correctly (36 vs. 48 months, $P=0.006$). Likewise, disease-free survival (DFS) (34 vs. 46 months, $P=0.005$) and cancer-specific survival (CSS) (39 vs. 49 months, $P=0.07$) decreased.

Conclusion. The older the age of the patients, the higher the undertreatment rate, which leads to lower OS, DFS and CSS.

Key words: breast cancer, elderly women, undertreatment, survival.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ASA: American Society of Anesthesiologist
BSGC: biopsia selectiva de ganglio centinela
CC: cirugía conservadora
CDI: carcinoma ductal infiltrante
CLI: carcinoma lobulillar infiltrante
CM: cáncer de mama
HT: hormonoterapia
IA: inhibidores de aromatasa
IC: intervalo de confianza
LFD: linfadenectomía
QT: quimioterapia
RE: receptores de estrógenos
RIC: rango intercuartílico
RH: receptores hormonales
RP: receptores de progesterona
RT: radioterapia
SD: desviación estándar
SG: supervivencia global
SLE: supervivencia libre de enfermedad
SECM: supervivencia específica por cáncer de mama
TN: triple negativo

1. Introducción

1.1.Estado actual del cáncer de mama

El cáncer de mama (CM) es una patología muy prevalente en nuestro medio, situándose en el segundo cáncer más frecuente en la mujer solo por detrás del cáncer de piel de tipo no melanoma. Esta patología se posiciona en primer lugar si hablamos de número de fallecimientos por causa tumoral en las mujeres. Así mismo, cabe destacar que ocupa la primera posición dentro de la totalidad de diagnósticos de cáncer en el cómputo total de ambos sexos (1,2).

En 2008 se diagnosticaron cerca de 1,5 millones de casos en todo el mundo con un número de fallecimientos de aproximadamente 500.000 (3), número que va en aumento llegando hasta los 2,2 millones de nuevos casos y 685.000 fallecimientos en 2020 según el estudio GLOBOCAN (4), posicionándose así como el cáncer más prevalente por delante del cáncer de pulmón respecto a la tendencia de años previos (5).

Se ha visto que la incidencia es mayor en los países más desarrollados, siendo la mortalidad más elevada en los países menos desarrollados justificándose estas diferencias por la desigualdad en las oportunidades de acceso a los sistemas sanitarios (3).

1.2.Factores pronósticos del CM

1.2.1. Clasificación molecular

Gracias a los avances en biología molecular se ha hecho posible realizar una clasificación en subtipos que nos permite estimar el pronóstico de cada paciente, ya que cada uno de estos subtipos tiene una evolución clínica diferente del resto.

Para clasificarlos nos centramos en la positividad o negatividad para los receptores hormonales (RH), tanto de estrógenos (RE) como de progesterona (RP), así como en la sobreexpresión de distintos genes (HER2) y marcadores (Ki67) mediante un estudio con microarrays (2).

Así pues, podemos definir cuatro subtipos según el Consenso de St. Gallen de 2011, que posteriormente se terminaría de perfilar, siendo los siguientes ordenados de mayor a menor frecuencia y de mejor a peor pronóstico: luminal A, luminal B, HER2 positivo y triple negativo (TN) (6–8).

1.2.2. Factores de riesgo de cáncer de mama esporádico

Como en la gran mayoría de patologías, en el CM coexisten factores de riesgo modificables (y por tanto sobre los que podemos actuar en términos de prevención primaria) y factores de riesgo no modificables (sobre los que no tenemos capacidad de actuación) (2).

Dentro de los factores de riesgo modificables encontramos las hormonas sexuales exógenas, el peso, la alimentación, los factores reproductivos, el consumo de tóxicos como tabaco y alcohol, la actividad física y múltiples factores medioambientales (2,9–15).

Por otro lado, entre los factores de riesgo no modificables tenemos el sexo, la raza, las hormonas sexuales endógenas, la densidad del tejido mamario y, el más importante para nuestro estudio, la edad (1,2,4,16–18).

1.3.El cáncer de mama en la mujer anciana

La definición de mujer anciana es controvertida y no hay un consenso hoy en día, siendo la edad mayor a 65 años una definición puramente demográfica. En la literatura científica la edad de corte para catalogar a un paciente como anciano oscila entre los 65 y los 80 años, habiendo artículos que hacen diferencias por grupos de edad entre ancianos jóvenes y ancianos mayores (19). A pesar de esto, muchos de los estudios establecen el punto de corte en los 70 años, edad a partir de la cual hemos establecido nuestra serie.

Si bien actualmente para las mujeres jóvenes hay clara evidencia de los pasos a seguir para tratar el CM, en las mujeres ancianas no se cumple lo establecido en las guías de práctica clínica dando lugar en muchas ocasiones al infratratamiento de las mismas. En ellas suele ser menos frecuente la realización de cirugías conservadoras (CC), disección linfática, radioterapia (RT) y, sobre todo, quimioterapia (QT) (20,21) lo que en muchas ocasiones es debido a la edad de la paciente así como a sus comorbilidades.

La edad está claramente asociada a un aumento de padecer CM y en pacientes ancianas la presentación y los hallazgos clínicos son distintos a los de las personas jóvenes (22).

Esto se debe a varios factores como son:

- Hipersensibilidad a estrógenos: aunque la depleción estrogénica protege contra el CM, en pacientes ancianas en las cuales el nivel de estrógenos circulantes es muy bajo el riesgo de CM aumenta contradictoriamente. Esto se debe a la expresión de genes que regulan la actividad de diferentes enzimas produciendo que las células epiteliales mamarias puedan proliferar a pesar de la baja carga estrogénica (22).

- Cambios en el epitelio mamario: se produce una atrofia ductolobulillar que junto con la exposición repetida a carcinógenos durante todos los años de vida aumentan el potencial de transformación maligna (22).
- Inmunosenescencia: con la edad se produce un descenso de la respuesta inmune que puede dar lugar a una transformación tumoral mucho más rápida de las células (20,22)
- Mecanismos sociales: uno de los puntos más importantes, pues en la mayoría de países los programas de screening no incluyen a las mujeres de más de 75 años (20) cayendo en la falsa creencia de que los tumores a partir de esta edad suelen ser más leves y con una progresión más lenta. Concretamente en España el screening acaba a los 69 años (2). Esto hace que se infradiagnostiquen o se llegue a un diagnóstico en estadios mucho más tardíos (22).
- Farmacocinética: con el aumento de edad se reduce el volumen de distribución de los fármacos debido a la disminución de la cantidad corporal de agua, la masa eritrocitaria y los niveles de proteínas séricas; y a su vez se reduce el filtrado glomerular y el metabolismo hepático. Todo ello resulta en un aumento de la toxicidad de los quimioterápicos (20).
- Farmacodinámica: las personas de elevada edad son propensas a expresar genes de resistencia a los fármacos. Sus células están en un estado más anóxico que el de las personas jóvenes, lo que hace que la quimioterapia y la radioterapia pierdan efectividad ya que sus efectos antitumorales son mejores en células bien oxigenadas (20).

El grupo de pacientes ancianas con CM va aumentando a medida que lo hace la esperanza de vida. Se prevé que la población anciana se duplique de aquí a 2050, con el consiguiente aumento de patologías, en nuestro caso, el CM.

En este grupo poblacional al menos el 75% de las pacientes van a presentar subtipos con RH positivos y HER-2 negativos, mientras que el otro 25% ocuparán los fenotipos más agresivos (HER2 positivos y TN) (23).

Dentro de la población anciana se ha demostrado una disminución en la agresividad de los tratamientos debido a una menor reserva funcional y mayor fragilidad. El principal problema de estos tratamientos, como los quimioterápicos, son sus efectos adversos y en ocasiones su mala tolerabilidad, lo que lo hace una opción más controvertida para este perfil de pacientes. A pesar de que la edad no es una contraindicación para la quimioterapia sí que hace que se tengan en cuenta otros factores importantes como la esperanza de vida, el riesgo-beneficio del tratamiento y las preferencias de la paciente, ya que en muchos casos el cáncer no es el único problema de salud de este tipo de pacientes y muchas de ellas fallecerán de causas no tumorales (20,21,23).

Además, la QT muestra un beneficio significativo cuando no se supera un determinado umbral de edad que suele ser menor en pacientes ancianas pues la esperanza de vida es más baja (20).

Las decisiones de tratamiento en este grupo poblacional son difíciles y están influenciadas en gran parte por la alta prevalencia de comorbilidades y fragilidad, lo que reduce la esperanza de vida y aumenta el riesgo de toxicidad de los agentes quimioterápicos (24).

El CM en la mujer anciana está poco estudiado, ya que este grupo de la población raramente se incluye en los estudios y por tanto está poco representado. Esto conlleva que haya poca evidencia que respalde nuestra actitud terapéutica. En el caso de los tumores más agresivos como son el HER2 positivo (25) y el TN (26) están aún menos representadas pues tan solo suponen el 25% de todos los CM en la mujer anciana, lo que hace necesario profundizar en el conocimiento del comportamiento de las diferentes opciones terapéuticas para poder ofrecer el mejor tratamiento a nuestras pacientes (27).

Debido a todo esto, las mujeres ancianas con CM en general están infratratadas, siendo menos candidatas a realizar CC y linfadenectomías (LFD). También es más frecuente que se omita la administración de RT tras la realización de CC y a su vez es menos frecuente que reciban tratamiento sistémico, en particular quimioterápicos. Sin embargo, parece que la hormonoterapia (HT) es independiente de la edad (20). Estas modificaciones del tratamiento con respecto al que se administraría en las pacientes jóvenes puede influir en la esperanza de vida de las pacientes.

1.4. Concepto de infratratamiento

En gran parte de la literatura sobre el CM en la mujer de edad avanzada se habla sobre el concepto de infratratamiento. Esto es algo ligeramente heterogéneo entre artículos, pero en general se suele definir de la misma forma: ausencia de aplicación de cualquiera de los tratamientos indicados en las guías de práctica clínica actuales.

En este estudio se van a seguir las indicaciones de las guías de la Sociedad Europea de Especialistas de Cáncer de Mama (*European Society of Breast Cancer Specialists*, EUSOMA) y de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (*International Society of Geriatric Oncology*, SIOG) (28).

Con ello, nos referiremos al infratratamiento como ausencia de la aplicación de estas guías en cualquiera de las opciones del tratamiento que la paciente deba recibir.

2. Hipótesis

El infratratamiento de las pacientes mayores de 70 años con CM de los subtipos HER2 positivo y TN no impacta negativamente en la supervivencia tanto global como libre de enfermedad.

La demostración de la hipótesis permitirá ser más laxos en cuanto a la agresividad terapéutica de este grupo de pacientes disminuyendo así las consecuencias derivadas del tratamiento.

3. Objetivos

3.1. Objetivo principal

Establecer la tasa de infratratamiento global, por grupos de edad y por comorbilidades en pacientes con CM de la serie.

3.2. Objetivos secundarios

- Hallar la supervivencia global, libre de enfermedad y específica por cáncer en pacientes infratratadas y valorar la influencia del infratratamiento en dichas supervivencias.
- Hallar la tasa de recaída global y en el grupo de pacientes infratratadas.
- Identificar posibles factores que puedan influir en el infratratamiento de las pacientes de nuestra serie.

4. Material y métodos

4.1. Diseño

Se trata de un estudio observacional retrospectivo acerca del correcto tratamiento o no de población anciana con CM para analizar la repercusión, en términos de supervivencia, del infratratamiento recibido por las pacientes realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (HCULB) de Zaragoza.

4.2. Población de estudio

Participantes. Para el presente estudio se solicitó al departamento de informática de nuestro hospital una lista de las pacientes del HCULB de Zaragoza que hayan sido diagnosticadas de cáncer de mama a una edad igual o superior a los 70 años sea cual sea

el subtipo de tumor en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de Enero de 2017 y el 31 de Diciembre de 2021, consiguiendo un total de 346 pacientes (figura 1).

Criterios de inclusión. Se incluirán todas las pacientes con diagnóstico de mama subtipo HER2 positivo y triple negativo con indicación quirúrgica, tratamiento quimioterápico, radioterápico y/o inmunoterápico con edad igual o superior a 70 años en el momento de la cirugía.

Criterios de exclusión. Se excluirán del estudio a pacientes que (a) presenten un cáncer de mama subtipo luminal A y B, (b) sexo masculino, (c) historia previa de cáncer de mama, (d) hayan padecido un cáncer de mama multicéntrico, (e) hayan padecido un cáncer de mama bilateral y (f) que no presenten un carcinoma ductal ni lobulillar.

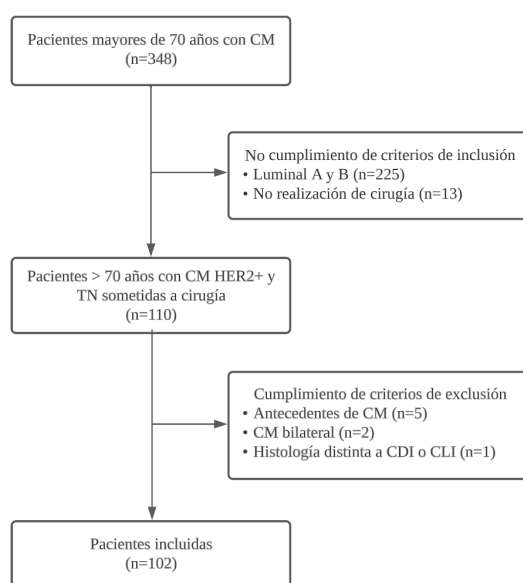


Figura 1. Pacientes incluidas en el estudio

4.3. Variables a estudio y clasificación de las variables

- 1) Edad al momento de la cirugía
- 2) Índice de Charlson previo al diagnóstico (anexo 1)
- 3) Índice de riesgo anestésico ASA
- 4) Tipo de cirugía: no cirugía, cirugía conservadora o mastectomía.
- 5) Lateralidad del tumor: derecha, izquierda o bilateral
- 6) Histología: carcinoma ductal infiltrante o carcinoma luminal infiltrante.
- 7) Subtipo: luminal A, luminal B, HER2 positivo y triple negativo.
- 8) Expresión de receptores de estrógenos (RE) : si/no.
- 9) Expresión de receptores de progesterona (RP) : si/no.
- 10) Expresión de HER2: si/no.
- 11) Expresión de Ki67
- 12) Grado de malignidad histológica (clasificación de Nottingham)

- 13) Tamaño del tumor
- 14) Invasión linfovascular: presente o ausente.
- 15) Indicación de realización de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) : si/no.
- 16) Realización de la BSGC: si/no.
- 17) Resultado de la BSGC: positivo/negativo.
- 18) Afectación ganglionar: si/no.
- 19) Indicación de linfadenectomía: si/no.
- 20) Tipo de tratamiento sobre la axila: no tratamiento, linfadenectomía o radioterapia.
- 21) Indicación de quimioterapia y/o inmunoterapia: si/no.
- 22) Finalización de todos los ciclos de quimioterapia/inmunoterapia: si/no.
- 23) Momento de la quimioterapia: neoadyuvante o adyuvante.
- 24) Indicación de hormonoterapia: si/no.
- 25) Indicación de radioterapia: si/no.
- 26) Finalización de la radioterapia: si/no.
- 27) Infratratamiento: si/no.
- 28) Complicaciones locales: si/no.
- 29) Recaídas: local, regional, sistémica o ausente.
- 30) Éxitus: si/no.
- 31) Causa del éxitus: por el cáncer de mama o por otras causas.

4.4. Obtención y registro de datos

Los datos para el estudio se obtuvieron mediante la revisión de las historias clínicas en la historia clínica electrónica en la intranet del Servicio Aragonés de Salud. Con ellos se creó una base de datos mediante el paquete estadístico para Stata y Jamovi, sin ningún dato identificativo de las pacientes presente.

4.5. Análisis estadístico

En el análisis descriptivo de los datos, las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar [SD] o rango intercuartílico [RIC]). Utilizamos el test de Shapiro-Wilk para comprobar la normalidad de las variables. Las variables categóricas se describen mediante frecuencias.

En las variables cualitativas, se lleva a cabo un test Chi² de Pearson y un test exacto de Fisher, mientras que, en las variables cuantitativas, se lleva a cabo un test de diferencia de medias. Las diferencias con $P < 0.05$ se considerarán significativas. Se realizará un análisis de supervivencia siguiendo la prueba de Kaplan-Meier y test Log-Rank.

5. Resultados

Entre el 1 de Enero de 2017 y el 31 de Diciembre de 2021 en el HCULZ se diagnosticó de cáncer de mama a un total de 346 pacientes mayores de 70 años. Una vez seleccionados aquellos que cumplían tanto los criterios de inclusión como de exclusión obtuvimos un total de 102 participantes.

5.1. Características de las pacientes

La mediana de edad de nuestra muestra al momento de la cirugía fue de 78 años RIC[70-87,75]. Subdividimos la muestra en cuatro grupos de edad como se muestra en la figura 2, obteniendo 26 pacientes entre 70 y 74 años, 30 pacientes entre 75 y 79 años, 23 pacientes entre 80 y 84 años y 23 pacientes mayores de 85 años (figura 2a).



Figura 2. Características basales de las pacientes con cáncer de mama HER2+ y TN. a) Número de pacientes por cada grupo de edad al momento de la cirugía (70-74 años, 75-79 años, 80-84 años y >85 años); b) Número de pacientes según puntuación total en el índice de comorbilidad de Charlson (Chi2 de Pearson $p=0,386$); c) Número de pacientes según índice de riesgo anestésico ASA (Chi2 de Pearson $p=0,738$).

Para evaluar la comorbilidad de las pacientes utilizamos el índice de comorbilidad de Charlson (anexo 1) en el momento previo al diagnóstico del tumor en el que la mediana fue de 2 puntos con un RIC [1-3]. La distribución de número de pacientes por puntos del índice se muestra en la figura 2b sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,386$) en cuanto a la SG.

Otra de las variables utilizadas para medir la comorbilidad de nuestra muestra fue el índice de riesgo anestésico de la American Society of Anesthesiologists (ASA) teniendo 29 de ellas (28,43%) un ASA 1; 55 (53,92%) un ASA 2; 17 (16,67%) un ASA 3, y 1 (0,98%) un ASA 4. La división en grupos de edad queda reflejada en la figura 2c, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas ($p=0,738$).

5.2. Características del tumor

Las características del tumor quedan reflejadas en la Tabla 1. De todos ellos, 49 (48,03%) fueron tumores en la mama derecha mientras que 53 (51,97%) fueron en la mama izquierda. Histológicamente predominan los carcinomas ductales infiltrantes (CDI) representando el 91,18% de todos los tumores.

De ellos, 49 (48,04%) tenían RE positivos, 30 (29,41%) RP positivos, y 64 (62,75%) mostraban sobreexpresión de HER2, siendo por tanto 64 (62,75%) tumores HER2 positivos y 38 (37,25%) tumores TN. La media de expresión de Ki67 fue de 33,7 con una SD de 23,57 IC[10,13-57,27]. Dentro de los tumores HER2 positivos 42 de ellos (65,6%) expresaron RH, mientras que el 34,4% solo sobreexpresaron HER2.

El 93,14% de los tumores tenían un alto grado de malignidad histológica (grados 2 y 3) según la Clasificación de Nottingham.

En cuanto al tamaño tumoral, el 84,31% presentaban un tamaño menor a 5 cm, siendo 42 (41,17%) un T1 (menor o igual a 2 cm) y 44 (43,14%) un T2 (entre 2 y 5 cm); habiendo afectación ganglionar en 40 (39,22%) e invasión linfocascular en 37 de ellos (36,27%).

5.3. Características del tratamiento

Los detalles del tratamiento realizado sobre las pacientes se muestra en la Tabla 2.

El tratamiento quirúrgico se realizó en 96 (94,12%) de las pacientes. En 46 (45,10%) se optó por una CC, mientras que en 50 (49,02%) se optó por la mastectomía ($p=0,012$). Como se observa en la figura 3a, la realización de la CC desciende progresivamente en función de la edad mientras que ocurre lo contrario con la mastectomía.

Tabla 1. Características del tumor en las pacientes con cáncer de mama HER2+ y TN

	70-74 años	75-79 años	80-84 años	> 85 años	Total	P ¹
Lateralidad						
Derecha	11 (10,78%)	16 (15,69%)	11 (10,78%)	11 (10,78%)	49 (48,03%)	0,878
Izquierda	15 (14,71%)	14 (13,73%)	12 (11,76%)	12 (11,76%)	53 (51,97%)	
Histología						
CDI	25 (24,51%)	28 (27,45%)	21 (20,59%)	19 (18,63%)	93 (91,18%)	0,380
CLI	1 (0,98%)	2 (1,96%)	2 (1,96%)	4 (3,92%)	9 (8,82%)	
Receptores hormonales						
RE positivos	13 (12,75%)	13 (12,75%)	14 (13,73%)	9 (8,82%)	49 (48,04%)	0,466
RP positivos	10 (9,80%)	8 (7,84%)	10 (9,80%)	2 (1,96%)	30 (29,41%)	0,044
Sobreexpresión HER2	15 (14,71%)	19 (18,63%)	16 (15,69%)	14 (13,73%)	64 (62,75%)	0,854
Subtipo tumoral						
HER2 positivo	15 (14,71%)	19 (18,63%)	16 (15,69%)	14 (13,73%)	64 (62,75%)	0,854
Triple negativo	11 (10,78%)	11 (10,78%)	7 (6,86%)	9 (8,82%)	38 (37,25%)	
Grado de malignidad histológica						
0	0 (0%)	2 (1,96%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,96%)	0,131
1	3 (2,94%)	0 (0%)	2 (1,96%)	0 (0%)	5 (4,90%)	
2	14 (13,73%)	13 (12,75%)	15 (14,71%)	13 (12,75%)	55 (53,92%)	
3	9 (8,82%)	15 (14,71%)	6 (6,88%)	10 (9,80%)	40 (39,22%)	
Invasión linfovascular positiva	6 (6,88%)	5 (4,90%)	9 (8,82%)	17 (16,67%)	37 (36,27%)	<0,001
Tamaño (T)						
T1	11 (10,78%)	16 (15,69%)	10 (9,80%)	5 (4,90%)	42 (41,17%)	0,094
T2	12 (11,76%)	13 (12,75%)	10 (9,80%)	9 (8,82%)	44 (43,14%)	
T3	1 (0,98%)	0 (0%)	1 (0,98%)	3 (2,94%)	5 (4,90%)	
T4	2 (1,96%)	1 (0,98%)	2 (1,96%)	6 (6,88%)	11 (10,78%)	
Afectación ganglionar (N)						
N0	18 (17,65%)	18 (17,65%)	12 (11,76%)	14 (13,73%)	62 (60,78%)	0,237
N1	7 (6,86%)	6 (6,88%)	8 (7,84%)	7 (6,86%)	28 (27,45%)	
N2	0 (0%)	5 (4,90%)	3 (2,94%)	0 (0%)	8 (7,84%)	
N3	1 (0,98%)	1 (0,98%)	0 (0%)	2 (1,96%)	4 (3,92%)	

¹ Test de Chi2 de Pearson

De todas las pacientes, 65 tenían indicación de realización de BSGC ($p=0,005$), y se realizó en 51 (78,5%). 48 de ellas tenían indicación de LFD, realizándose en 39 (81,25%). Al igual que con la CC, la realización de BSGC desciende con la edad (figura 3a).

Dentro de las opciones quirúrgicas, hay diferencias estadísticamente significativas en la decisión de la técnica quirúrgica según la edad ($p=0,012$), así como en la realización de la BSGC ($p=0,005$), mientras que no ocurre con la realización de la LFD ($P=0,164$).

Tabla 2. Tratamiento de las pacientes con cáncer de mama HER2+ y TN

	70-74 años	75-79 años	80-84 años	> 85 años	Total	Valor P^2
Tipo de cirugía						
No operadas	2 (1,96%)	3 (2,94%)	1 (0,98%)	0 (0%)	6 (5,88%)	0,012
CC	14 (13,73%)	18 (17,65%)	10 (9,80%)	4 (3,92%)	46 (45,10%)	
Mastectomía	10 (9,80%)	9 (8,82%)	12 (11,76%)	19 (18,63%)	50 (49,02%)	
BSGC						
Indicación BSGC	17 (16,67%)	25 (24,51%)	10 (9,80%)	13 (12,75%)	65 (63,73%)	0,022
Realización BSGC	14 (13,73%)	22 (21,57%)	9 (8,82%)	6 (6,88%)	51 (50,00%)	0,005
LFD						
Indicación LFD	10 (9,80%)	10 (9,80%)	16 (15,69%)	12 (11,76%)	48 (47,06%)	0,047
Realización LFD	8 (7,84%)	8 (7,84%)	11 (10,78%)	12 (11,76%)	39 (38,24%)	0,164
QT						
Indicación QT	24 (23,53%)	28 (27,45%)	20 (19,61%)	18 (17,65%)	90 (88,24%)	0,333
Administración QT	20 (19,61%)	18 (17,65%)	8 (7,84%)	4 (3,92%)	50 (49,02%)	<0,001
Finalización QT	14 (13,73%)	13 (12,75%)	6 (6,88%)	2 (1,96%)	35 (34,31%)	0,005
Momento QT						
Neoadyuvante	16 (15,69%)	8 (7,84%)	4 (3,92%)	1 (0,98%)	29 (28,43%)	<0,001
Adyuvante	4 (3,92%)	10 (9,80%)	4 (3,92%)	4 (3,92%)	22 (21,57%)	
RT						
Indicación RT	22 (21,57%)	23 (22,55%)	14 (13,73%)	18 (17,65%)	77 (75,49%)	0,267
Administración RT	19 (18,63%)	20 (19,61%)	10 (9,80%)	12 (11,76%)	61 (59,80%)	0,133
Finalización RT	18 (17,65%)	18 (17,65%)	8 (7,84%)	8 (7,84%)	52 (50,98%)	0,026
HT						
Indicación HT	15 (14,71%)	12 (11,76%)	13 (12,75%)	9 (8,82%)	49 (48,04%)	0,370
Continuación finalización de HT	14 (13,73%)	12 (11,76%)	11 (10,78%)	7 (6,86%)	44 (43,14%)	0,383
Infratratamiento	9 (8,82%)	14 (13,73%)	18 (17,65%)	17 (16,67%)	58 (56,86%)	0,004

En cuanto a las opciones de tratamiento médico, 90 (88,24%) tenían indicación de QT, iniciándose en 50 (49,02%) de ellas, finalizando todos los ciclos tan solo 35 (34,31%) pacientes. El momento elegido para la administración de la QT fue en neoadyuvancia

² Test Chi2 de Pearson

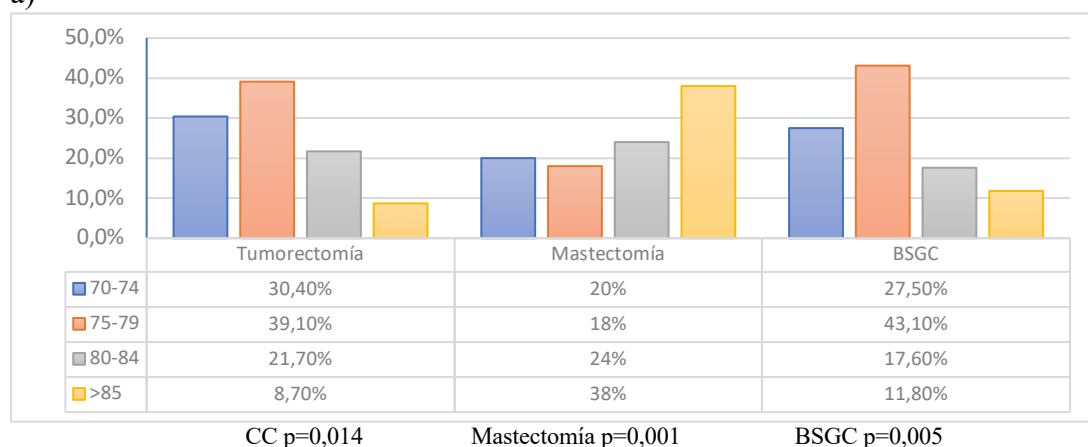
para 29 (28,43%) disminuyendo según aumenta la edad y adyuvancia para 22 (21,57%), aumentando a medida que lo hace la edad (figura 3c). Por otro lado, la HT se indicó en 49 (48,04%) pacientes, administrándose en 44 (43,14%) de ellas.

La RT estaba indicada en 77 (75,49%) de las pacientes, iniciándose en 61 (59,80%) y finalizando todas las sesiones 52 (50,98%) de ellas.

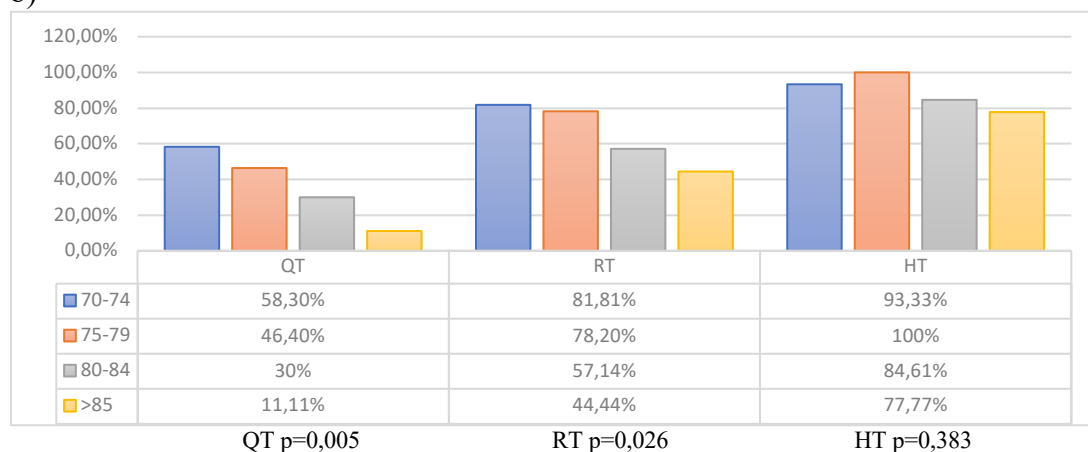
De todas estas opciones de tratamiento médico no hay diferencias entre los distintos grupos de edad en cuanto a la indicación (QT $p=0,333$; RT $p=0,267$ y HT $p=0,370$). El inicio de la administración de cada tipo de tratamiento difiere según la edad en la QT ($p<0,001$) pero no hay diferencias en la RT ($p=0,133$) y la HT ($p=0,383$). En cuanto a la finalización de los tratamientos (figura 3b) sí que se observan diferencias en la QT ($p=0,005$) y la RT ($p=0,026$) ya que a medida que avanza la edad se completa menos el tratamiento, no ocurriendo lo mismo con la HT ($p=0,383$).

Las pacientes que no han recibido alguna de las opciones terapéuticas que le corresponden según las últimas guías de tratamiento del CM se consideran en este estudio infratratadas. Así pues, se han observado diferencias entre los distintos grupos de edad ($P=0,004$) viendo un aumento del infratratamiento progresivo a mayor edad de las pacientes.

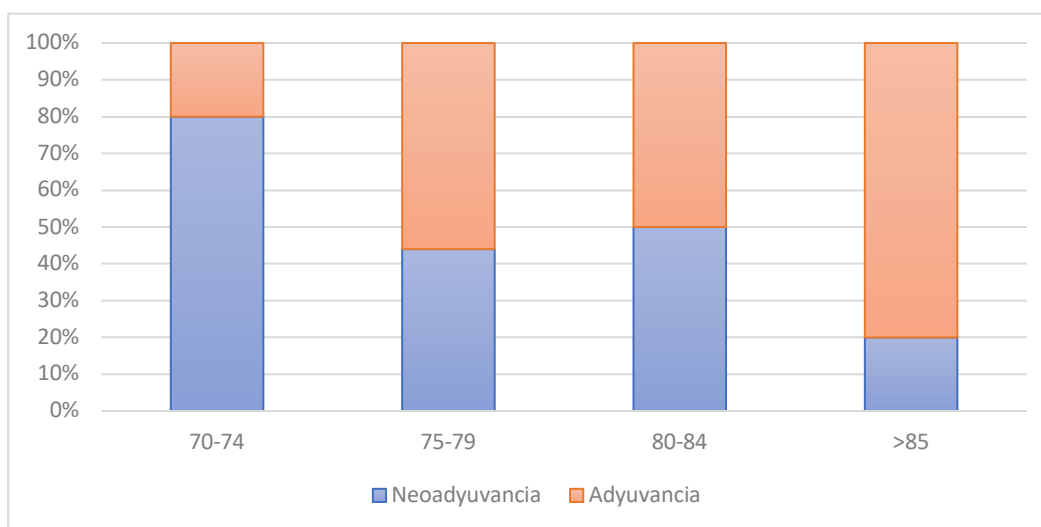
a)



b)



c)



$P < 0,001$

Figura 3. Diferencias entre los distintos tratamientos. a) Tipo de tratamiento quirúrgico por grupos de edad (% de pacientes respecto del total de los que han recibido el mismo tratamiento); b) Finalización de cada tipo de tratamiento por grupos de edad (% de pacientes respecto de los que han iniciado el tratamiento); c) momento de administración de la QT (% de pacientes).

5.4. Seguimiento a largo plazo de las pacientes

Durante el seguimiento de las pacientes se han recogido diversos datos (tabla 3) como las complicaciones locales (entendidas como desarrollo de seroma, hematoma e infección de la herida quirúrgica) apareciendo en un 11,76% de las pacientes.

Por otro lado, se valoraron las recaídas locales (nueva aparición de nódulo mamario), recaídas regionales (aparición de ganglios clínica o radiológicamente patológicos) y recaídas sistémicas (desarrollo de metástasis) todas ellas tras completar el tratamiento. La tasa de recaída global es del 18,63%, ocurriendo un 5,88% de recaídas locales, un 4,9% de recaídas regionales y un 15,69% de recaídas sistémicas sin apreciar diferencias entre los distintos grupos de edad.

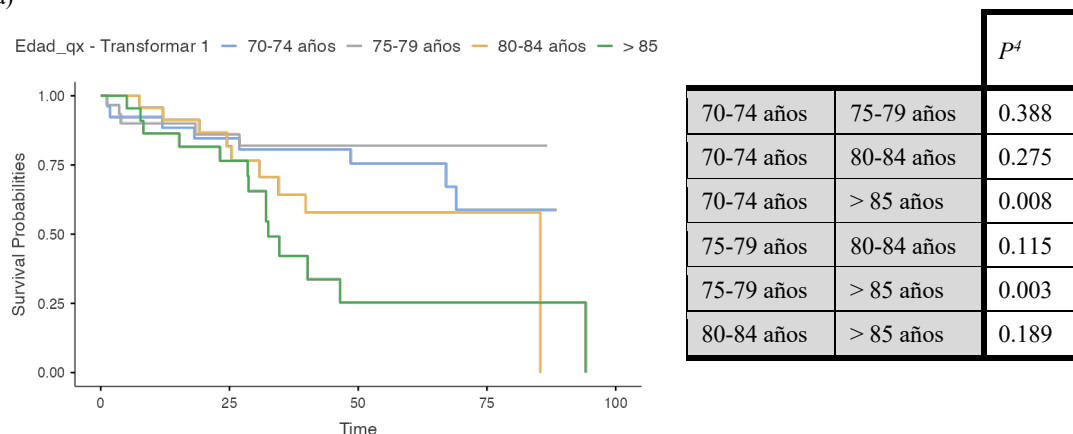
Del mismo modo se registraron los fallecimientos por cáncer de mama y por otras causas, falleciendo a lo largo del seguimiento 36 (35,3%) pacientes yendo en aumento el número de fallecimientos según aumenta la edad ($P=0,009$). De todas las pacientes, 16 (15,7%) fallecieron a causa del cáncer de mama, 15 (14,7%) por otras causas, y en 5 de ellas no se encontró registrado el motivo del fallecimiento.

Tabla 3. Número de complicaciones, pacientes con recaída de la enfermedad y número de éxitos según la causa

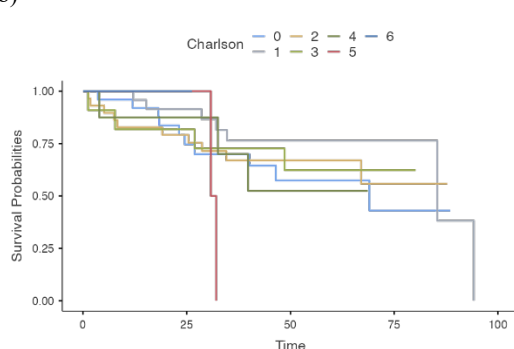
	70-74 años	75-79 años	80-84 años	> 85 años	Total	P ³
Complicaciones locales	1 (0,98%)	4 (3,92%)	1 (0,98%)	6 (5,88%)	12 (11,76%)	0,06
Recaídas	4 (3,92%)	5 (4,90%)	5 (4,90%)	5 (4,90%)	19 (18,63%)	0,908
Local	3 (2,94%)	0 (0%)	1 (0,98%)	2 (1,96%)	6 (5,88%)	0,283
Regional	2 (1,96%)	1 (0,98%)	1 (0,98%)	1 (0,98%)	5 (4,90%)	0,891
Sistémica	2 (1,96%)	5 (4,90%)	4 (3,92%)	5 (4,90%)	16 (15,69%)	0,580
Éxitos	8 (7,84%)	5 (4,90%)	9 (8,82%)	14 (13,73%)	36 (35,29%)	0,009
Cáncer de mama	4 (3,92%)	4 (3,92%)	3 (2,94%)	5 (4,90%)	16 (15,69%)	0,078
Otras causas	4 (3,92%)	1 (0,98%)	2 (1,96%)	8 (7,84%)	15 (14,71%)	
No registrado	0 (0%)	0 (0%)	4 (3,92%)	1 (0,98%)	5 (4,90%)	

En términos de SG ni los distintos grados de comorbilidad ni el índice de riesgo anestésico muestran diferencias en la SG (figura 4a y 4b), mientras que la edad sí influye (P=0,009) siendo mayor a partir de los 85 años.

a)

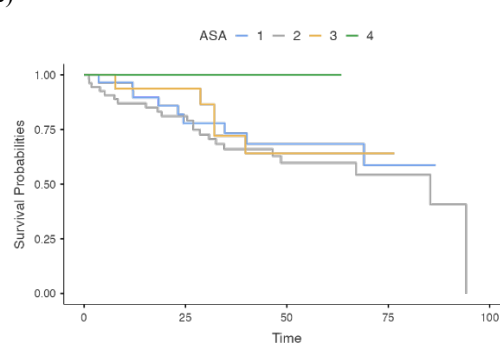


b)



P=0,504

c)



P=0,780

Figura 4. Supervivencia global (Curvas de Kaplan-Meier) entre a) grupos de edad, b) índice de Charlson y c) riesgo anestésico ASA.

³ Test de Chi2 de Pearson

⁴ Test de Chi2 de Pearson

Al analizar la SECM no encontramos diferencias por grupos de edad ($P=0,892$), por comorbilidad según el índice de Charlson ($P=0,142$), ni por el riesgo anestésico ($P=0,638$).

La edad y el riesgo anestésico no han mostrado relación con la SLE (edad $P=0,644$, ASA $P=0,704$). Por el contrario, la comorbilidad sí se asocia estadísticamente con la SLE ($P=0,012$).

5.5. Supervivencia en función del tratamiento efectuado

Para analizar cómo influye cada tipo de tratamiento sobre la SG de las pacientes se ha utilizado la prueba de Log-rank y las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para el análisis de supervivencia hemos analizado la supervivencia global (SG), la supervivencia específica por cáncer y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Los resultados se muestran en la figura 6.

5.5.1. Tratamiento quirúrgico

Las opciones quirúrgicas son tres: no realización de cirugía, CC y mastectomía.

La ausencia de tratamiento quirúrgico se relaciona con el aumento de éxitos de forma global ($P<0,001$) y por grupos de edad (tabla 5).

En cuanto a la SG hay diferencias entre las tres opciones ($P <0,001$), destacando que las pacientes que menos sobreviven son aquellas en las que no se ha realizado ninguna cirugía, seguidas de las tratadas con mastectomía, siendo la CC la que mayor SG ha mostrado (figura 6a).

Al realizar una comparación por pares se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre todas ellas (no cirugía vs CC $P <0,001$; no cirugía vs mastectomía $P <0,001$; CC vs mastectomía $P <0,001$).

De igual forma, en cuanto a SECM y SLE se obtienen los mismos resultados (ambas $P <0,001$), asociándose la CC con mayor supervivencia y la no realización de cirugía con menor supervivencia.

5.5.2. Biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC)

La realización de BSGC se asocia a menor número de éxitos de forma global ($P<0,001$), mientras que por grupos de edad solo se demuestra significativa en las pacientes entre 70 y 74 años y 80 a 84 años (tabla 5).

La BSGC (figura 6b) resulta en mayor SG ($P=0,001$), mayor supervivencia específica por cáncer ($P=0,012$) y mayor SLE ($P=0,005$).

5.5.3. Linfadenectomía (LFD)

Realizar la linfadenectomía se asocia con un número de éxitos similar a no realizarla (figura 6c), ésto no parece influir ni en la SG, en la supervivencia específica por cáncer, ni en la SLE (SG $P=0,168$; supervivencia específica por cáncer $P=0,552$; SLE $P=0,087$).

5.5.4. Quimioterapia

La administración de QT (incluyendo a las pacientes que la han finalizado y las que no la han finalizado) no muestra asociación estadística con una reducción del número de éxitos. Por el contrario, en el grupo de pacientes que sí finalizan la QT sí disminuyen los éxitos de forma global, aunque no hay diferencias por grupos de edad (tabla 5).

En las pacientes en las que se inicia la administración de QT no hay asociación con la SG ($P=0,130$), tampoco para la SECM ($P=0,829$), ni tampoco en la SLE ($P=0,430$) (figura 6d).

Al analizar la supervivencia en las pacientes que han finalizado todos los ciclos de QT (figura 6e) sí que hay un aumento de SG y SECM para aquellas que completan la QT frente a las que no la completan (SG $P<0,001$; SECM $P=0,012$). Por el contrario, no se observa un aumento de SLE al completar todos los ciclos de quimioterapia ($P=0,278$).

5.5.5. Radioterapia

En cuanto a la RT, tanto finalizar todos los ciclos como no finalizarlos sí ha demostrado una relación con un menor número de éxitos de forma global (tabla 5), mientras que por grupos de edad solo hay diferencias estadísticamente significativas en el grupo que finaliza la RT.

La administración de RT está asociada con un aumento de la SG ($P=0,008$), mientras que no parece aumentar la SECM ni la SLE (figura 6f).

De una forma similar a lo que pasa con la QT, en las pacientes que completan todos los ciclos del tratamiento radioterápico (figura 6g) se observa un aumento de la supervivencia respecto de aquellas que no los completan aunque, a diferencia de la QT, en este caso aumentan todas las tasas de supervivencia (SG, supervivencia específica por cáncer y SLE).

5.5.6. Hormonoterapia

El tratamiento con HT en el subgrupo de pacientes con tumores HER2 positivos (figura 6h) no ha mostrado estar asociada con un aumento de la SG ($P=0,140$), de la SECM ($P=0,880$), ni en la SLE ($P=0,815$). Tampoco ha mostrado asociación con el aumento o disminución del número de éxitos ($P=0,661$) (tabla 5).

5.5.7. Infratratamiento

En lo relativo al infratratamiento, al aumentar la edad aumenta el número de pacientes infratratadas ($P=0,004$), pero la comorbilidad de las pacientes no muestra relación con la decisión de infratatarlas ($P=0,391$), ni tampoco el riesgo anestésico ($P=0,374$). La media de edad de las pacientes infratratadas fue de 81,2 años, mientras que las de las pacientes normotratadas fue de 76,7 años ($P < 0,001$).

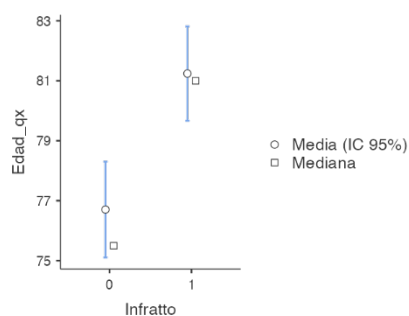


Figura 5. Edad media de las pacientes normotratadas e infratratadas ($P < 0,001$)

El infratratamiento de forma global ha demostrado un aumento del número de éxitos ($P=0,006$) pero no lo hace por grupos de edad (tabla 5), apreciando un riesgo relativo en las pacientes infratratadas de 2,28 IC(1,19-4,34).

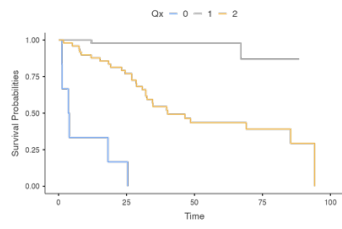
En cuanto a la relación del infratratamiento con las recaídas de la enfermedad no se ha demostrado asociación estadísticamente significativa para el global de las pacientes ni por grupos de edad (global $P=0,680$; 70-74 años $P=0,482$; 75-79 años $P=0,743$; 80-84 años $P=0,263$; más de 80 años $P=0,423$).

Al analizar el infratratamiento (figura 6i), se aprecia una disminución en la SG en aquellas pacientes infratratadas ($P=0,006$) pero no parece asociarse con la SECM ($P=0,534$), ni con la SLE ($P=0,987$).

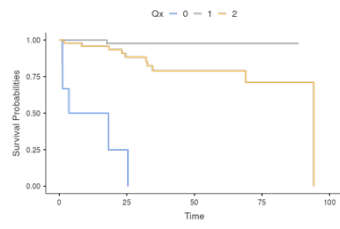
En cuanto a la SG en meses, las pacientes correctamente tratadas tienen una SG media de 48,8 meses (IC[24,5-73,1]), mientras que en las infratratadas es de 36,3 meses (IC[12,4-59,7]) sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($P=0,006$). Esto ocurre de manera similar con la SG por grupos de edad (tabla 4).

En referencia a la SLE, se obtienen resultados similares. Las pacientes correctamente tratadas tienen una SLE de 46,8 meses (IC[22,2-71,4]) y las infratratadas de 34,1 meses (IC[10-58,2]) ($P=0,005$).

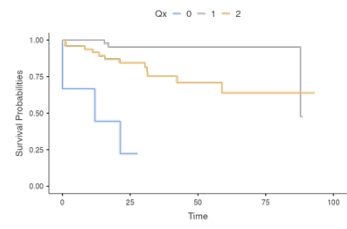
a)



P < 0,001

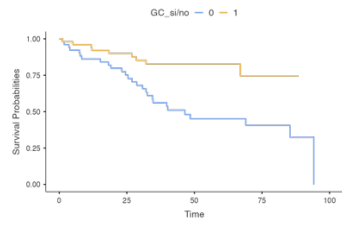


P < 0,001

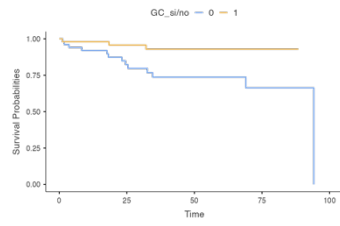


P < 0,001

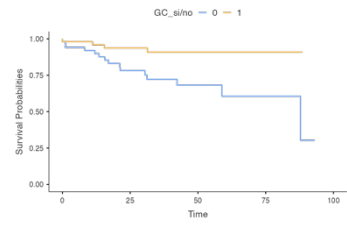
b)



P=0,001

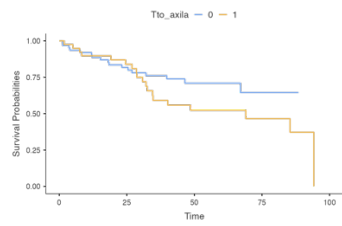


P=0,012

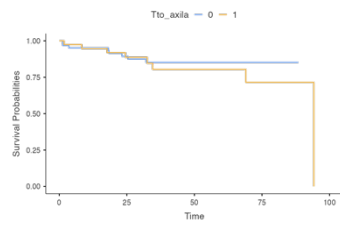


P=0,005

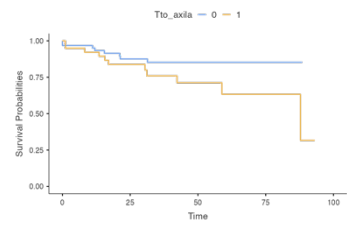
c)



P = 0,168

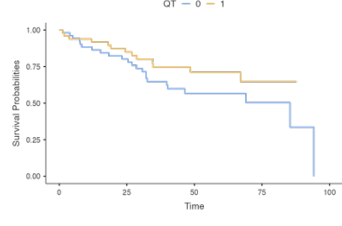


P=0,552

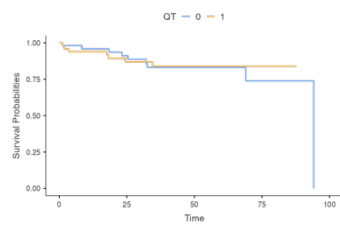


P=0,087

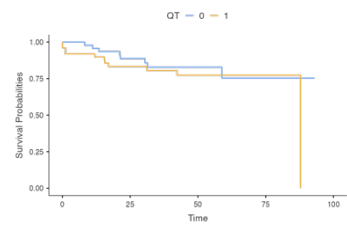
d)



P=0,130

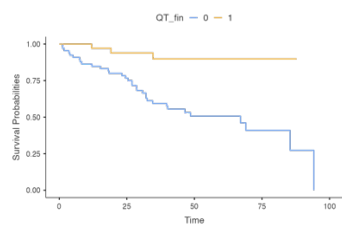


P=0,829

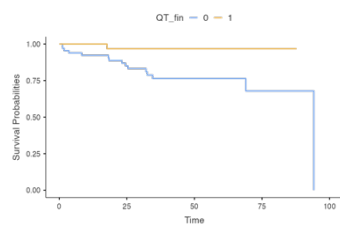


P=0,430

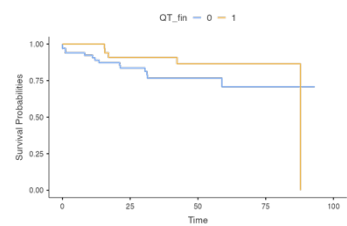
e)



P < 0,001

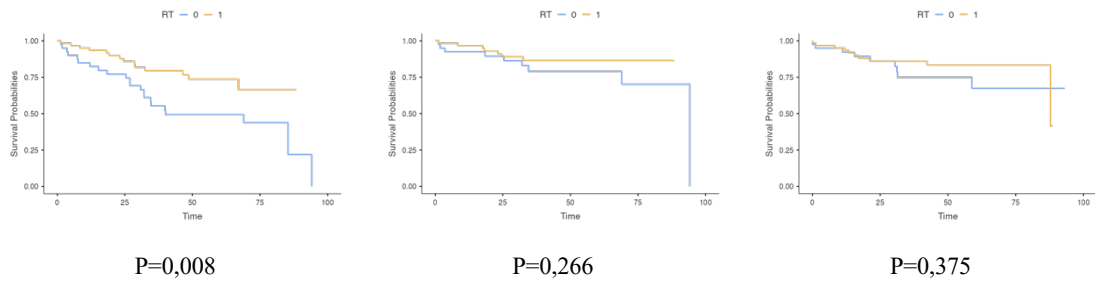


P=0,012

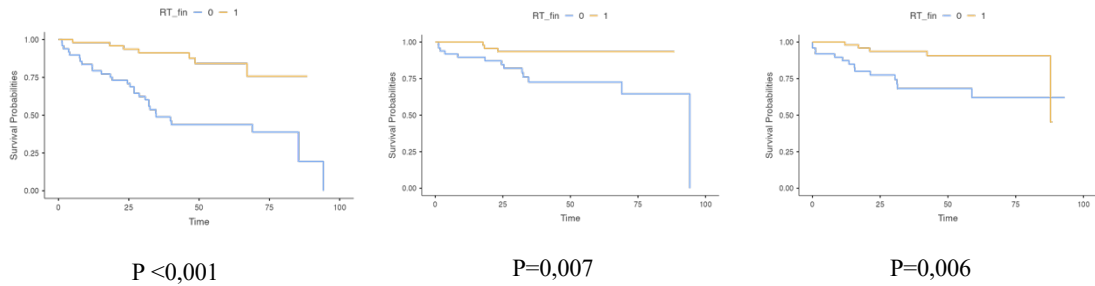


P=0,278

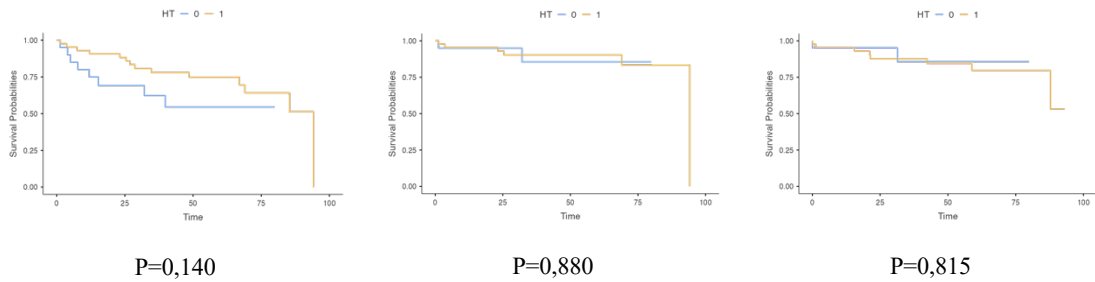
f)



g)



h)



i)

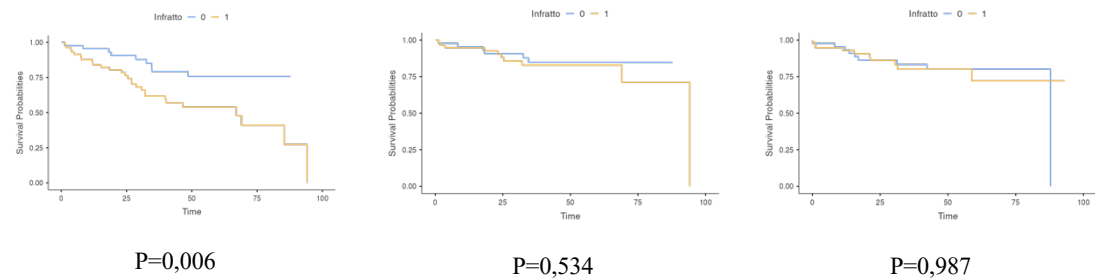


Figura 6. Supervivencia (test Log-rank) según los distintos tipos de tratamiento y la causa de muerte (primera columna: supervivencia global; segunda columna: supervivencia específica por cáncer; tercera columna: supervivencia libre de enfermedad). a) Supervivencia en función del tipo de cirugía realizada; b) supervivencia en función de la realización de la BSGC; c) supervivencia en función de la realización de linfadenectomía; d) supervivencia en función de la administración de quimioterapia; e) supervivencia en función de la finalización de la quimioterapia; f) supervivencia en función de la administración de radioterapia; g) supervivencia en función de la finalización de la radioterapia; h) supervivencia en función de la administración de hormonoterapia (solo en grupo de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo); i) supervivencia en función del infratratamiento.

Tabla 4. Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en meses (medias e IC)

SG	70-74 años	75-79 años	80-84 años	> 85 años	Total
Supervivencia global					
Normo tratadas	57,5 IC[36,5-78,5]	49,5 IC[22,2-76,8]	35,4 IC [12,7-58,1]	33,3 IC[16,2-50,4]	48,8 IC[24,5-73,1]
Infratratadas	40,1 IC[8,6-71,6]	38,1 IC[13,5-62,7]	39,4 IC[18,3-60,5]	29,7 IC[7,2-52,2]	36,3 IC[12,4-59,7]
<i>p</i>⁵	0,049	0,123	0,642	0,363	0,006
Supervivencia específica por cáncer					
Normo tratadas	58,1 IC[36,5-79,7]	49,5 IC[22,2-76,8]	35,4 IC[12,7-58,1]	34,2 IC[15,3-53,1]	49,3 IC[24,6-74]
Infratratadas	42,4 IC[7,1-77,7]	41,9 IC[17,8-66]	41,4 IC[20,6-62,2]	32,9 IC[6,4-59,4]	39,7 IC[15,1-64,3]
<i>p</i>⁶	0,109	0,455	0,590	0,461	0,077
Supervivencia libre de enfermedad					
Normo tratadas	56,8 IC[34,4-79,2]	46,6 IC[21-72,2]	34 IC[10,5-57,5]	30 IC[11,1-48,9]	46,8 IC[22,2-71,4]
Infratratadas	38,7 IC[7,3-68,1]	39 IC[15,1-62,9]	36,1 IC[14-58,2]	26 IC[3,2-48,8]	34,1 IC[10-58,2]
<i>p</i>⁷	0,040	0,206	0,571	0,354	0,005

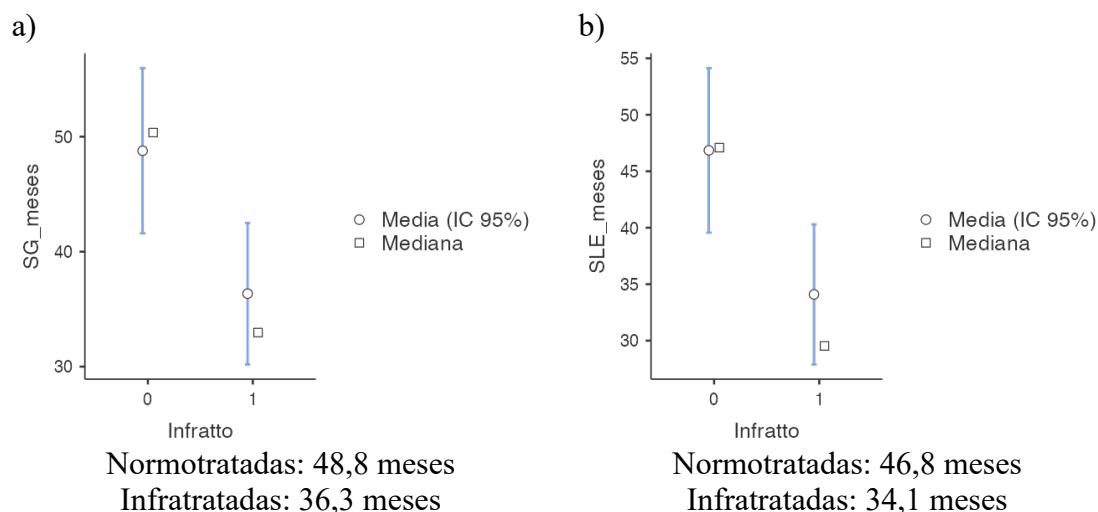


Figura 7. Supervivencia: a) global; b) libre de enfermedad.

⁵ Test T de Student

⁶ Test T de Student

⁷ Test T de Student

Tabla 5. Asociación de cada tipo de tratamiento y los éxitos

	70-74 años		75-79 años		80-84 años		> 85 años		Total	
Éxitus	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Tratamiento quirúrgico										
No operadas	0 (0%)	2 (7,7%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	1 (4,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (5,9%)
CC	13 (50%)	1 (3,8%)	18 (60%)	0 (0%)	9 (39,1%)	1 (4,3%)	4 (17,4%)	0 (0%)	44 (43,1%)	2 (2%)
Mastectomía	5 (19,2%)	5 (19,2%)	7 (23,3%)	2 (6,7%)	5 (21,7%)	7 (30,4%)	5 (21,7%)	14 (60,9%)	22 (21,6%)	28 (27,5%)
P ⁸	0,007		<0,001		0,031		0,014		<0,001	
BSGC										
No realizada	6 (23,1%)	6 (23,1%)	6 (20%)	2 (6,7%)	6 (26,1%)	8 (34,8%)	6 (26,1%)	11 (47,8%)	24 (23,5%)	27 (26,5%)
Realizada	12 (46,2%)	2 (7,7%)	19 (63,3%)	3 (10%)	8 (34,8%)	1 (4,3%)	3 (13%)	3 (13%)	42 (41,2%)	9 (8,8%)
P ⁷	0,049		0,460		0,027		0,526		<0,001	
Linfadenectomía										
No realizada	13 (50%)	5 (19,2%)	18 (60%)	4 (13,3%)	9 (39,1%)	3 (13%)	6 (26,1%)	5 (21,7%)	46 (45,1%)	17 (16,7%)
Realizada	5 (19,2%)	3 (11,5%)	7 (23,3%)	1 (3,3%)	5 (21,7%)	6 (26,1%)	3 (13%)	9 (39,1%)	20 (19,6%)	19 (18,6%)
P ⁷	0,620		0,712		0,147		0,147		0,026	
Quimioterapia iniciada (no finalizada)										
No administrada	4 (15,4%)	2 (7,7%)	9 (30%)	3 (10%)	9 (39,1%)	6 (26,1%)	7 (30,4%)	12 (52,2%)	29 (28,4%)	23 (22,5%)
Administrada	14 (53,8%)	6 (23,1%)	16 (53,3)	2 (6,7%)	5 (21,7%)	3 (13%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	37 (36,3%)	13 (12,7%)
P ⁷	0,877		0,317		0,907		0,624		0,054	

⁸ Test Chi2 de Pearson

Quimioterapia finalizada										
No	5 (19,2%)	7 (26,9%)	12 (40%)	5 (16,7%)	9 (39,1%)	8 (34,8%)	8 (34,8%)	13 (56,5%)	34 (33,3%)	33 (32,4%)
Sí	13 (50%)	1 (3,8%)	13 (43,3%)	0 (0%)	5 (21,7%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	1 (4,3%)	32 (31,4%)	3 (2,9%)
<i>P</i> ⁷	0,005		0,032		0,190		0,742		<0,001	
Radioterapia iniciada (no finalizada)										
No administrada	3 (11,5%)	4 (15,4%)	6 (20%)	4 (13,3%)	6 (26,1%)	7 (30,4%)	4 (17,4%)	7 (30,4%)	19 (21,6%)	22 (21,6%)
Administrada	15 (57,7%)	4 (15,4%)	19 (63,3%)	1 (3,3%)	8 (34,8%)	2 (8,7%)	5 (21,7%)	7 (30,4%)	47 (46,1%)	14 (13,7%)
<i>P</i> ⁷	0,077		0,015		0,099		0,795		0,001	
Radioterapia finalizada										
No	3 (11,5%)	5 (19,2%)	7 (23,3%)	5 (16,7%)	6 (26,1%)	9 (39,1%)	5 (21,7%)	10 (43,5%)	21 (20,6%)	29 (28,4%)
Sí	15 (57,7%)	3 (11,5%)	18 (60%)	0 (0%)	8 (34,8%)	0 (0%)	4 (17,4%)	4 (17,4)	45 (44,1%)	7 (6,9%)
<i>P</i> ⁷	0,019		0,003		0,005		0,435		<0,001	
Hormonoterapia (solo en subgrupo HER2 positivo)										
No realizada	1 (6,7%)	1 (6,7%)	5 (26,3%)	2 (10,5%)	4 (25%)	1 (6,3%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	13 (20,3%)	8 (12,5%)
Realizada	9 (60%)	4 (26,7%)	10 (52,6%)	2 (10,5%)	7 (43,8%)	4 (25%)	3 (21,4%)	4 (28,6%)	29 (45,3%)	14 (21,9%)
<i>P</i> ⁹	0,591		0,539		0,513		1		0,661	
Infratratamiento										
No	15 (57,7%)	2 (7,7%)	15 (50%)	1 (3,3%)	3 (13%)	2 (8,7%)	2 (8,7%)	4 (17,4)	35 (34,3%)	9 (8,8%)
Sí	3 (11,5%)	6 (23,1%)	10 (33,3%)	4 (13,3%)	11 (47,8%)	7 (30,4%)	7 (30,4%)	10 (43,5%)	31 (30,4%)	27 (26,5%)
<i>P</i> ⁷	0,004		0,102		0,964		0,735		0,006	
Total	18 (69,2%)	8 (30,8%)	25 (83,3%)	5 (16,7%)	14 (60,9%)	9 (39,1%)	9 (39,1%)	14 (60,9%)	66 (64,7%)	36 35,3%)

⁹ Test de Fisher

6. Discusión

El CM es una patología muy frecuente en nuestro medio, siendo la primera causa de mortalidad por cáncer de las mujeres. La edad es un factor de riesgo para el desarrollo de cualquier cáncer, y a su vez la prevalencia del CM está aumentando en las pacientes de avanzada edad con el aumento de mortalidad que esto conlleva.

El manejo del CM en el grupo de población de avanzada edad es difícil de realizar debido a la gran heterogeneidad de las pacientes, a sus distintos estados basales o las comorbilidades que presentan y que conllevan a distintos estados de fragilidad. Esto junto con la escasa evidencia específica para los distintos tratamientos en personas de edad avanzada dificultan la toma de decisiones, que en la mayoría de las ocasiones se toma de forma individualizada teniendo en cuenta no solo la edad sino todo lo que engloba a la paciente como su estado basal, otras comorbilidades, esperanza de vida, riesgo de mortalidad general o las preferencias de la paciente (19,29).

En las pacientes de edad avanzada se suelen aceptar tratamientos menos agresivos con el fin de evitarles los efectos adversos y la iatrogenia asociada que en muchas ocasiones conllevan las distintas opciones terapéuticas. Dentro de las distintas opciones de tratamiento las que mejor suelen tolerar las pacientes ancianas son tanto la cirugía, debido a su baja morbi-mortalidad la RT, con toxicidad cutánea poco frecuente con los nuevos esquemas hipofraccionados, y la HT, tratamiento bien tolerado y con pocos efectos secundarios, generalmente musculo-esqueléticos (19,29,30).

6.1. Factores que influyen en la toma de decisiones

La mediana de edad de nuestras pacientes fue de 78 años. Para valorar la comorbilidad global de nuestras pacientes en el momento previo a la cirugía utilizamos el índice de Charlson y el índice de riesgo anestésico ASA. Con ello podemos estimar de forma global el estado basal de nuestras pacientes. La mediana tanto del índice de Charlson como del índice ASA fue de 2 puntos para ambas.

Al analizar la relación de estas variables con la toma de decisiones del tratamiento a administrar a las pacientes en nuestro hospital hemos comprobado que el principal factor determinante es la edad, mientras que no parece que las comorbilidades sean un factor que determinante en esta toma de decisiones en contraposición a lo recomendado actualmente como es una valoración multidimensional con distintas escalas e instrumentos de screening que no solo tenga en cuenta la edad de las pacientes (20,23,29).

No haber encontrado relación entre la decisión terapéutica y las comorbilidades puede deberse a la naturaleza retrospectiva del estudio que no nos ha permitido utilizar otras

escalas de valoración geriátrica para estimar el estado basal ni hacer una valoración integral de nuestras pacientes.

6.2. Influencia del infratratamiento en la supervivencia y recaídas de las pacientes con CM

En este estudio consideramos infratratamiento a la ausencia de aplicación de cualquiera de los tratamientos indicados en las guías de práctica clínica actuales. De nuestras 102 pacientes con CM de los subgrupos HER2 positivo y TN la tasa global de infratratamiento es del 56,8%, siendo ligeramente superior a otras series (21,31,32), observando un aumento progresivo del infratratamiento según el aumento de edad de las pacientes (tabla 2).

En relación con los grupos de edad, podemos observar que la tasa de infratratamiento se duplica a partir de los 80 años de edad (tabla 2). De igual forma, hemos obtenido diferencias entre las edades de las pacientes normotratadas con una media de 76,6 años y las infratratadas con una media de 81,2 años (figura 5). En comparación con otras series publicadas, la edad de las pacientes infratratadas es mayor que en el estudio de M. Seah et al (31), con una media de 78,3 años y del de MK Malik et al (21), con una media de 77 años, mientras que la edad de pacientes normotratadas es similar. Aunque podemos confirmar que en función de la edad tomamos unas decisiones terapéuticas u otras, esto no nos ocurre con la comorbilidad de las pacientes.

La cirugía es la base fundamental del tratamiento del cáncer de mama, siendo el tratamiento de elección en la mayoría de pacientes ancianas (29) donde la CC es una opción igual de efectiva que la mastectomía a pesar de que se ofrece en un menor número de ocasiones que a las mujeres jóvenes (33).

La mayoría de nuestras pacientes (94,1%) fueron sometidas a algún tipo de procedimiento quirúrgico independientemente de la edad, ya que como podemos ver en la Tabla 2 el número de pacientes no operadas es muy bajo en todos los grupos de edad. Esto se contrapone a otras series en las que se indican menos procedimientos quirúrgicos a medida que aumenta la edad (24,34,35).

Entre las opciones de tratamiento quirúrgico se distribuyen de forma similar entre la CC y la mastectomía, aunque la elección de la técnica quirúrgica sí difiere por grupos de edad. La CC es la opción preferida en los grupos más jóvenes, disminuyendo su realización a medida que avanza la edad, ocurriendo lo contrario con la mastectomía, que predomina en los grupos de mayor edad siguiendo así la tendencia de otras series (21,24,36).

Como podemos observar en la figura 6a las distintas opciones de tratamiento quirúrgico influyen tanto en la SG, en la SECM como en la SLE. Las pacientes a las que se les ha

realizado una CC tienen una SG mayor que aquellas en las que se ha realizado una mastectomía, si bien actualmente hay datos contradictorios a cerca de esto entre estudios (36–38).

A pesar de que no hemos analizado los datos específicos de los tumores ni de las pacientes a las que se somete a cada tipo de intervención, este aumento de supervivencia puede estar justificado por distintos motivos. Uno de ellos puede ser el tamaño tumoral, eligiendo a las pacientes con tumores de mayor tamaño y mayor carga tumoral (con el consiguiente empeoramiento del pronóstico) para realizar mastectomía en lugar de CC. Otro de estos motivos puede ser también el estado basal de la paciente, pues en ocasiones se decide la realización de una mastectomía higiénica para reducir la carga tumoral en aquellas pacientes en las que su estado basal sea demasiado frágil como para asociar ningún otro tratamiento.

Para el estadiaje axilar la realización de la BSGC indicada ante una axila clínica o radiológicamente negativa sigue siendo el estándar (29). De las pacientes con indicación de BSGC ésta se realizó en el 78,5% de las pacientes, viendo claras diferencias en los grupos de edad de más de 80 años en los cuales desciende la realización. Cada vez hay más literatura que pone de manifiesto que el porcentaje de pacientes a las que no se realiza BSGC es bajo y no está cambiando con el paso del tiempo (39), aunque a pesar de esto la realización de BSGC es muy distinta entre series (21,32,36).

La tendencia actual en cuanto a la realización BSGC es hacia omitir la misma ya que se ha visto que en muchos casos no va a cambiar la actitud terapéutica posterior. Si bien, la mayoría de los estudios que apoyan esto, así como las guías actuales, solo lo recomiendan en pacientes con tumores con RH positivos y HER2 negativos por lo que la evidencia actual con respecto a los subtipos HER2 positivo y TN no está bien establecida.

A pesar de que la actualmente se tiende a recomendar no realizar la BSGC, esto está principalmente demostrado en los tumores hormonossensibles (20,28,40,41), por lo que esta indicación es más difícil de extrapolar a nuestras pacientes, ya que en los tumores HER2 positivos y TN es necesario estadificar correctamente a las pacientes de cara a la elección del tratamiento adyuvante (28,39,41–43).

La realización de BSGC se ha mostrado relacionada con una disminución del número total de muertes y un aumento de SG, SECM y SLE (figura 6b y tabla 5) en contraposición a la ausencia de realización de esta. Aunque hay series que confirman un aumento de la supervivencia al realizar la BSGC (39) esto parece ser una asociación clínicamente poco relevante. Este aumento de supervivencia puede estar justificado por otras causas derivadas de la realización de BSGC ya que es útil a la hora de realizar una correcta estadificación en este tipo de tumores permitiendo dirigir de forma más adecuada el tratamiento posterior (39), e incluso por el estado basal de la paciente, ya que en pacientes

en las que se sabe de antemano que se va a omitir un tratamiento quimioterápico posterior por la situación basal de la que parte se puede prescindir de la BSGC debido a que no va a cambiar la actitud terapéutica.

Con la LFD ocurre algo similar. El vaciamiento axilar para estudiar la axila no está aconsejado, pero al igual que la BSGC la evidencia de la que disponemos actualmente es principalmente para tumores hormonossensibles de pequeño tamaño (28,42).

En nuestra muestra se realizó la LFD al 38,2% de todas las pacientes sin distinción por edades sin haber observado una clara influencia en la supervivencia. Esto difiere con la serie de Drepalik et al (36) en la que tienen una tasa de LFD menor y demuestran que a mayor edad se realizan menor número de LFD y que aumenta la SG con respecto a no realizarla.

El tratamiento quimioterápico es uno de los puntos clave del tratamiento del CM. Dentro de los distintos momentos en los que podemos administrar la QT podemos hacerlo en neoadyuvancia antes del momento quirúrgico o en adyuvancia tras el mismo.

La QT neoadyuvante es útil para realizar un abordaje precoz de células tumorales circulantes, como prueba de la sensibilidad tumoral a los distintos fármacos y para intentar aumentar el número de CC. Por otro lado, el objetivo de la QT adyuvante es erradicar las posibles micrometástasis tumorales presentes tras la cirugía a pesar de haber realizado un correcto tratamiento locorregional de la enfermedad (2).

Dentro de todas nuestras pacientes, dos tercios presentaron tumores con sobreexpresión de HER2 y un tercio fueron tumores TN sin observar diferencias según aumenta la edad de las pacientes. De todas estas pacientes cerca del 90% tuvieron indicación de QT (bien adyuvante o neoadyuvante), de las cuales tan solo algo más la mitad iniciaron el tratamiento, porcentaje mucho menor que la serie de Vyas et al (2) en la que tan solo el 25% no recibe el tratamiento quimioterápico siguiendo las indicaciones de las guías actuales.

Al igual que pasa con muchos otros tratamientos, la edad de las pacientes también influye en la decisión de administrar QT y de finalizarla, disminuyendo ambas a medida que aumenta la edad, ocurriendo esto mismo en la mayoría de series (24,44,45) en las que a mayor edad menor es la tendencia a administrar fármacos citotóxicos.

En nuestra muestra, el inicio de tratamiento quimioterápico no se ha asociado con la tasa de éxitus ni ha mostrado un aumento en la SG, la SECM ni en la SLE. Debido al grupo de pacientes con avanzada edad que hemos estudiado y sus comorbilidades es más frecuente que abandonen el tratamiento quimioterápico y no lo completen por sus múltiples causas.

Hasta donde tenemos conocimiento no hay evidencia publicada que analice las diferencias en cuanto a supervivencia entre un grupo de pacientes que inician la QT y abandonan el tratamiento frente a otro grupo en el que se completa la QT. En nuestra serie, al analizar estos datos hemos observado que las pacientes que finalizan todos los ciclos sí que se observa un aumento significativo de la SG y la SECM, y aunque también aumenta la SLE ésta no es significativa.

Estos datos concuerdan con la mayoría de estudios publicados en los que se pone de manifiesto un aumento de las distintas supervivencias en las pacientes que sí reciben QT frente a las que no lo hacen (26,36,44,46–48). En contra de esto, el estudio de Kaplan et al (45) muestra una tasa similar de muertes entre las pacientes de edad avanzada y las pacientes jóvenes, dato que solo es comparable dentro de las pacientes que presentan CM TN debido a que son las únicas incluidas en su serie.

Por otro lado, tenemos dos grupos en función del momento de administración de la QT. Como se puede observar en la figura 3c a medida que avanza la edad de las pacientes disminuye el número de ellas tratadas con QT neoadyuvante y aumenta el número de las mismas tratadas con QT adyuvante. Esto está ampliamente descrito actualmente (24,36,45) y aunque muchos autores justifican esta disminución debido a las comorbilidades y la fragilidad de las pacientes nosotros solo hemos encontrado diferencias con respecto a la edad.

Una limitación con nuestros resultados en cuanto a los tratamientos quimioterápicos es que no hemos tenido en cuenta el subtipo tumoral y la literatura actual está muy dirigida y es muy específica en cuanto al tratamiento para cada subtipo.

En base a la evidencia actual (48,49) y a nuestros resultados podemos afirmar que la administración de QT, y sobre todo la finalización de la misma, es una opción que no se debería descartar del tratamiento de las pacientes con estos subtipos de CM pues hay un aumento de la supervivencia demostrado, siempre que las condiciones basales de las pacientes y su tolerancia a los distintos fármacos permita la administración de los mismos.

La RT es otro pilar fundamental dentro del arsenal terapéutico del CM estando indicada en muchas fases de la enfermedad, generalmente como tratamiento adyuvante a la cirugía. La administración de RT postoperatoria es un tema en constante debate y actualización (28,30). Los últimos estudios como el CALGB 9343 trial (50) y el PRIME II (51) trial sugieren que la omisión de la RT en pacientes de bajo riesgo puede ser una opción razonable.

Similar a lo observado en otras series (21,36), la cantidad de pacientes que recibieron RT fue del 59,8%, sin ver una clara disminución con el aumento de la edad. De todas ellas el 85% completaron todos los ciclos de RT observando un menor número de pacientes que finalizan todos los ciclos a medida que aumenta la edad (figura 3b). Esta gran adherencia

al tratamiento se puede deber a la gran tolerabilidad de la RT ya que los efectos adversos, en gran parte, son locales afectando a la piel.

Comparando las pacientes a las que se les administra RT frente a las que no, se ve un menor número de fallecidas dentro de las pacientes a las que sí se da RT. Cabe destacar las diferencias entre las pacientes que han finalizado todos los ciclos y las que no, pues hay un número llamativamente menor de muertes dentro de aquellas que sí finalizan todo el tratamiento.

Esto también lo vemos reflejado en la supervivencia. El hecho de iniciar la RT, aunque no se finalicen todos los ciclos, lleva asociado un aumento de la SG resultados congruentes con el estudio de Drapalik et al (36), mientras que si se finalizan este aumento de la SG es mayor observando también un aumento tanto de la SECM como de la SLE (figura 6g).

Múltiples son los artículos en los que se discute la utilidad o no de la RT posterior a la cirugía en pacientes con CM. A pesar del debate actual, la mayoría confirman que administrar la RT postoperatoria mejora la supervivencia (20,28,52), tiene resultados comparables a la administración de tamoxifeno oral durante varios años (53) y es un tratamiento coste-efectivo (54). Por lo que, a la vista de lo publicado hasta ahora junto con nuestros resultados, la administración de la RT parece ser una medida muy útil a la vez que segura y de fácil adherencia al tratamiento, cuya administración consigue alargar la supervivencia de las pacientes.

Otro de los tratamientos médicos de los que disponemos es la HT, opción recomendada en todos los tumores que expresan RH. Actualmente se aconseja la administración de inhibidores de la aromatasas (IA) frente a tamoxifeno en pacientes postmenopáusicas que es el rango de edad que nos ocupa (20,28,43,55).

Dentro de todas las pacientes incluidas en el estudio el 62,7% fueron tumores HER2 positivos, de los cuales el 65,6% expresaron RH, incidencia similares a los de otras series (2,33,56). Todos ellos iniciaron tratamiento hormonoterápico (indistintamente entre IA o tamoxifeno) y cerca del 90% continuaban o habían finalizado el tratamiento sin diferencia en cuanto a la edad en contraposición a otras series en las que a mayor edad se ve menos adherencia y mayor tasa de abandono del tratamiento (41) y menor indicación por parte de los facultativos (20).

En este grupo de pacientes que reciben hormonoterapia no hemos hecho distinción entre administración y finalización de la terapia debido a la larga duración de los tratamientos y que en muchos casos se encontraban dentro de los primeros 5 años indicados en las guías al momento de la recolección de los datos. El gran número de pacientes con adherencia al tratamiento se puede justificar en parte por la facilidad de administración y gran tolerabilidad del mismo.

Contrariamente a la evidencia actual en la que la administración de tratamiento hormonal adyuvante disminuye la tasa de recaída local anual y aumenta la supervivencia global (19,43,57) en el presente estudio no hemos encontrado diferencias entre aquellas que inician el tratamiento y no lo finalizan tanto en términos de SG, SECM y SLE ni hemos encontrado asociación con el número de muertes. Esto se debe, como ya se ha mencionado, a la gran adherencia y la generalización de la indicación de este tratamiento independientemente de la edad haciendo difícil la comparación entre aquellas tratadas con HT y aquellas que no han sido tratadas.

El infratratamiento de las pacientes de edad avanzada con CM es universal (21). El 57% de nuestras pacientes han sido infratratadas, aumentando la tasa de infratratamiento a medida que aumenta la edad. Con lo publicado actualmente es difícil comparar el infratratamiento con otras series ya que la metodología de cada artículo es muy heterogénea y la mayoría de la evidencia de la que disponemos es sobre tumores luminales, siendo mucho menor las series que tratan sobre los CM HER2 positivo y TN, y menos aún en un grupo de pacientes de edad avanzada.

Como hemos podido observar, el infratratamiento asocia una mortalidad mayor que aquellas pacientes en las que se administra el tratamiento completo, influyendo de forma significativa en una disminución de la SG con una media de 48 meses para las pacientes correctamente tratadas frente a los 36 meses de las infratratadas.

Hoy en día hay bastante controversia y contradicciones en la literatura en cuanto a la influencia del infratratamiento sobre la supervivencia de las pacientes con CM. Aunque predominan las series que afirman que el infratratamiento no influye en una menor supervivencia (37,58–62), hay otras que van en la línea de nuestros resultados (63,64).

En cuanto a la SLE y la SECM hemos obtenido resultados similares. Las pacientes que siguen el tratamiento correcto de acuerdo con las guías tienen una SLE y SECM mayor que aquellas que están infratratadas. Esto también va en contra de la literatura en la que podemos ver que el infratratamiento en muchas ocasiones no influye de forma negativa en las recaídas y por tanto en la SLE (59–61).

Dentro de todas las supervivencias analizadas tanto la SG como la SLE si son significativas mientras que esto no lo hemos podido demostrar en la SECM, dato que se puede explicar debido al bajo número de muertes y de recaídas que hemos registrado.

Por tanto, al no administrar o no completar alguna de las partes del tratamiento se reduce la esperanza de vida así como el tiempo libre de enfermedad de las pacientes.

7. Conclusión

El CM en la población anciana cada vez es una patología que cobra más importancia. Conforme avanza la edad de las pacientes aplicamos tratamientos menos agresivos, infratratando cerca del 60% de las pacientes mayores de 70 años.

A la hora de elegir el tratamiento óptimo para cada paciente el criterio de mayor peso es la edad mientras que las comorbilidades no parece que jueguen un papel tan importante. Esto hace que, a medida que aumenta la edad, aumente también el número de pacientes infratratadas.

Al omitir la aplicación del tratamiento completo de las guías actuales disminuimos considerablemente la supervivencia de nuestras pacientes, impactando de forma muy negativa la ausencia de finalización de la quimioterapia y la radioterapia sobre el resto de las opciones del tratamiento.

En conclusión, y en contraposición a nuestra hipótesis inicial, la edad de las pacientes es un factor de riesgo para infratatarlas llevando así a una disminución de la supervivencia de las mismas, por lo que la elección de tratamientos más agresivos en pacientes seleccionadas puede conllevar un aumento de la esperanza de vida.

8. Limitaciones

Este estudio tiene varias limitaciones. Por un lado, tiene las limitaciones intrínsecas de los estudios retrospectivos y observacionales, como son los sesgos de selección, de abandono o de confusión y la imposibilidad de establecer causalidad de manera definitiva a deferencia de los estudios experimentales. Por otro lado, los casos incluidos proceden de un comité multidisciplinar de un único centro hospitalario, disminuyendo la validez externa que puedan tener nuestros resultados.

Además, las distintas supervivencias han sido difíciles de analizar (sobre todo la SLE y la SECM) debido a la baja incidencia de eventos de muerte y recaída de los que disponíamos en nuestro seguimiento.

Para confirmar nuestros resultados, dotarlos de mayor validez externa y hacerlos extrapolables sería preciso realizar un ensayo clínico aleatorizado prospectivo y multicéntrico con mayor tamaño aumentando el tiempo de seguimiento para evitar todos estos posibles sesgos.

9. Aspectos éticos

Este estudio ha sido evaluado y aprobado tanto por el Comité de Ética en la Investigación Clínica de Aragón (Anexo 3) como por el Sector Zaragoza III (Anexo 2), habiendo firmado el acuerdo de confidencialidad exigido.

A las pacientes que durante el periodo de estudio acudieron a revisión en consultas de la Unidad de Mama se les entregó la hoja de consentimiento informado para el tratamiento de datos (Anexo 4).

10. Financiación

Para la realización de este proyecto no se ha solicitado financiación a ningún organismo público ni privado. No ha supuesto ningún beneficio económico para los investigadores o las participantes y no se han precisado otros recursos del Servicio Aragones de Salud que no haya sido el acceso al historial clínico de las pacientes.

ANEXOS

Anexo 1. Índice de comorbilidad de Charlson (65)

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores.	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un ulcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión en órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores asintomáticos	6


Anexo 2. Solicitud de autorización para la realización de proyectos de investigación dentro del sector Zaragoza III

1028



GOBIERNO DE ARAGÓN
Departamento de Sanidad

26/01/2023




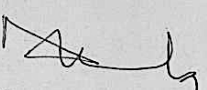
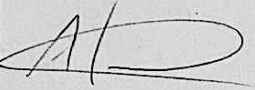
salud
servicio aragonés de salud
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESA"
Avda. San Juan Bosco, 15
50009-ZARAGOZA

SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DENTRO DEL SECTOR ZARAGOZA III

El presente documento es un formulario de solicitud para la realización de un proyecto de investigación, le sugerimos leer cuidadosamente cada uno de los rubros que contiene para garantizar que la información que proporcione sea completa.

Título del Proyecto: Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas		
Nombre del Responsable: DANIEL OTERO ROMERO		Categoría profesional: Médico interno residente
Dirección: Avda Juan Carlos I, 57	Teléfono de contacto: 685798503	E-mail de contacto: danieloteroromero@gmail.com
Tutor del Proyecto: (Nombre del Tutor, Categoría profesional, Centro Sanitario del Sector III, y Servicio en el que trabaja) DOLORES ARRIBAS DEL AMO, Facultativo especialista de área, Hospital Clínico, Unidad de Mama		
Tipo de Proyecto:		
<input type="checkbox"/> Tesis doctoral	<input type="checkbox"/> Tesina	<input type="checkbox"/> Proyecto FIS o similar
<input type="checkbox"/> Comunicación	<input type="checkbox"/> Trabajo de campo	<input checked="" type="checkbox"/> Otros (TFM)
Resumen: (máximo 300 palabras)		
<p>1.- Justificación: El tratamiento del cáncer de mama en las pacientes ancianas es aun tema de controversia. Aunque frecuentemente las pacientes son infratratadas de acuerdo a las guías el impacto de este infratratamiento sobre los resultados no está evaluado.</p> <p>2.- Objetivos: Valorar en una cohorte de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama triple negativo o Her-2 si se produce infratratamiento y la posible repercusión de este infratratamiento en recaídas y supervivencia</p> <p>3.- Metodología: Estudio retrospectivo observacional de una cohorte de pacientes con edad superior a 70 años tratadas quirúrgicamente por neoplasia maligna de mama en el HCU entre los años 2016 y 2021.</p> <p>4.- Aspectos Éticos: Se solicita simultáneamente la evaluación al Comité de Ética en la Investigación Clínica de Aragón (CEICA) al Comité de Ética en la Investigación Clínica</p> <p>5.- Conflicto de intereses: No existe conflicto de intereses</p>		

Anverso del **Anexo I:** PE-03-1_Z3(X)_Rev.B_Solicitud para realizar Proyectos de Investigación en el Sector III.

Recursos solicitados:					
<input checked="" type="checkbox"/>	Revisión de historias clínicas	<input type="checkbox"/>	Uso de bases de datos	<input type="checkbox"/>	Aplicación de encuestas
<input type="checkbox"/>	* Realización de pruebas diagnósticas	<input type="checkbox"/>	* Aplicación de tratamientos	<input type="checkbox"/>	* Otros
<p><i>*Nota: Describir el tipo de pruebas diagnósticas, tratamiento a utilizar o en su caso cualquier otro recurso solicitado.</i></p>					
<p>Duración y cronograma de actividades:</p> <p>Revisión bibliográfica: diciembre 2022-enero 2023</p> <p>Solicitud de evaluación al CEICA: enero 2023</p> <p>Recogida de datos: febrero-marzo 2023</p> <p>Análisis de resultados: abril 2023</p> <p>Difusión de resultados (presentación TFM): junio 2023</p>					
<p>Análisis de costes: (Especificar los costes derivados de la realización del Proyecto)</p> <p>La realización del estudio propuesto no supone consumo de recursos materiales ni precisa de recursos humanos adicionales</p>					
Firma del Solicitante:		Firma del Tutor:		Firma del Jefe de Servicio y/o Coordinador del Centro de Salud dónde se desarrolle:	
					
<p>Lugar y Fecha</p> <p>En, Zaragoza, a 24 de enero de 2023.</p>					

**ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD Y DE FINALIDAD DE USO
EN ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN**

D/ Dña: Daniel Otero Romero, con DNI 53503628Q, domiciliado en Zaragoza, dependiente de la Institución Hospital Clínico Universitario, con título de proyecto **Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas**, asume que está sujeto al deber de secreto con respecto a los datos a los que tenga acceso y, por tanto, estará obligado a no reproducir, modificar, hacer pública o divulgar a terceros la información a la que pueda tener conocimiento con motivo de la realización de un proyecto de investigación dentro del Sector Zaragoza III. Sólo podrán divulgarse, en medios y con fines exclusivamente científicos los resultados derivados de los objetivos propios de la investigación, aunque siempre asegurando que no existe posibilidad alguna, bien directa o indirectamente, de identificar personalmente a los pacientes.

El solicitante se reconoce con capacidad para obligarse a cumplir el presente Acuerdo de Confidencialidad y No Divulgación de Información en base a las siguientes **ESTIPULACIONES:**

Primera: El solicitante únicamente podrá utilizar la información para fines ligados a la realización del proyecto de investigación, comprometiéndose a mantener la más estricta confidencialidad de la información, aún después de la conclusión de dicho proyecto.

Segunda: Que, de conformidad con lo establecido en la Ley 41/2002, el acceso a la Historia Clínica con fines de investigación, obliga a preservar los datos de identificación personal de paciente, separados de los de carácter clínico-asistencial, de manera que quede asegurado el anonimato, salvo que el propio paciente haya dado su consentimiento para no separarlos.

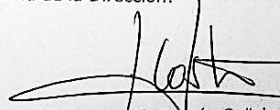
Tercera: En caso de que la información resulte relevada o divulgada por cualquier medio (impreso, gráfico, electrónico, etc.,) por el solicitante, de cualquier forma distinta del objeto de este Acuerdo, ya sea de carácter doloso o por mera negligencia, será responsable de acciones civiles o penales en su contra emprendidas por la autoridad correspondiente.

Cuarta: El solicitante se obliga a devolver la información en cualquier momento en el supuesto que existiere un cese de la relación entre ambas partes por cualquier motivo.

Quinta: El presente Acuerdo entrará en vigor en el momento de la firma por ambas partes, extendiéndose su vigencia de forma indefinida.

En Zaragoza, a 24 de enero de 2023

Firma de la Dirección:



Fdo.: Joaquín Costán Galicia

salud
servicio aragonés
de salud

**HOSPITAL CLINICO
UNIVERSITARIO
"LOZANO BLESA"
DIRECCIÓN**

Firma del Solicitante:



Fdo.: Daniel Otero Romero

Anexo II: PE-03/1_Z3(X)_Rev.B_Acuerdo de Confidencialidad.

Anexo 3. Aprobación del CEICa



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI23/334

5 de julio de 2023

Dña. María González Hínjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 05/07/2023, Acta Nº 14/2023 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas

Alumno: Daniel Otero Romero

Tutores: M^a Dolores Arribas Del Amo, Gabriel Inaraja Perez

Versión protocolo: 12/06/2023 modificado

Versión documento de información y consentimiento: Versión 1, de fecha 05/07/2023

Se acepta la exención de consentimiento para la recogida de datos retrospectivos de los pacientes no accesibles en consulta

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los consentimientos informados y de los permisos necesarios para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hínjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 4. Consentimiento informado

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

Título de la investigación: Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas

Investigador Principal: Daniel Otero Romero **Tfno:** 685798503 **mail:** danieloteroromero@gmail.com

Centro HCU Lozano Blesa

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando en el HCU Lozano Blesa. Su participación es absolutamente voluntaria, en ningún caso debe sentirse obligado a participar, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética. Antes de tomar una decisión es necesario que:

- lea este documento entero
- entienda la información que contiene el documento
- haga todas las preguntas que considere necesarias
- tome una decisión meditada
- firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración como paciente que ha padecido cáncer de mama nos ayudaría a conocer más acerca de ésta patología y de su tratamiento.

3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

Nuestro objetivo es determinar si el manejo del tratamiento en pacientes con cáncer de mama de edad avanzada puede ajustarse a cada paciente siendo menos agresivos a fin de no exponer a tantos efectos adversos sin que se comprometa la efectividad.

4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Su participación es completamente voluntaria. No precisará de ninguna intervención específica por su parte, simplemente recogeremos los datos acerca de su enfermedad de la Historia Clínica Electrónica de forma seudonimizada para ayudarnos en el estudio. Tampoco supondrá ningún tipo de desplazamiento por tu parte.

Se recogerán los siguientes datos: fecha de nacimiento, fecha de cirugía y tipo (si ha sido sometida a ella), resultados de anatomía patológica y tratamiento que ha recibido durante el seguimiento de su enfermedad.

5. ¿Qué riesgos o molestias supone?

La participación en el estudio no supone ningún riesgo para los participantes pues solo se utilizarán los datos registrados en la Historia Clínica Electrónica. No será necesaria la realización de ninguna prueba diagnóstica ni procedimientos invasivos.

6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento usted no obtendrá ningún beneficio por su participación si bien contribuirá al avance científico y al beneficio social.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales?

Se recogerán sus datos de la Historia Clínica Electrónica, siendo Daniel Otero Romero el único responsable de su consulta y su manejo, no teniendo acceso más personas a los mismos.

Información básica sobre protección de datos.

Responsable del tratamiento: Daniel Otero Romero

Finalidad: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

Legitimación: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

Destinatarios: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

Derechos: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en la LO 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el delegado de protección de datos de la institución, dirigiendo un correo electrónico a la dirección dpd@salud.aragon.es.

SÓLO PARA ESTUDIOS REALIZADOS EN EL SALUD: Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace: https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731

Así mismo, en cumplimiento de lo dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

Versión 1, de fecha 05/07/2023

2

Además, si usted nos da su consentimiento, los datos seudonimizados derivados de este estudio se podrán utilizar en un futuro en proyectos de la línea de investigación sobre el cáncer de mama, cuyo responsable es Daniel Otero Romero siempre que hayan obtenido el dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación y hayan solicitado los permisos oportunos para la realización de dichos estudios.

8. ¿Quién financia el estudio?

Este proyecto no tiene financiación.

9. ¿Se me informará de los resultados del estudio?

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

10. ¿Puedo cambiar de opinión?

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio. En caso de que decida retirarse del estudio puede solicitar la destrucción de los datos, muestras u otra información recogida sobre usted.

11. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta y le reiteramos nuestro agradecimiento por contribuir a generar conocimiento científico.

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del PROYECTO: Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas

Yo, (nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que los datos seudonimizados derivados de este estudio se utilicen en un futuro en proyectos de la línea de investigación de cáncer de mama, cuyo responsable es Daniel Otero Romero siempre que hayan obtenido el dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación y hayan solicitado los permisos oportunos: SI NO (marque lo que proceda).

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del participante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO TUTOR O REPRESENTANTE

Título del PROYECTO: Caracterización del tratamiento del cáncer de mama triple negativo y Her-2 positivo en pacientes ancianas

Yo, (nombre y apellidos del padre/madre/tutor o representante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con:(nombre del investigador)

Estoy de acuerdo con la participación de mi Hijo/hija/tutelado/representado:

.....(nombre y apellidos)

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para que mi Hijo/hija/tutelado/representado participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de sus datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio: sí no (marque lo que proceda)

Acepto que los datos seudonimizados derivados de este estudio se utilicen en un futuro en proyectos de la línea de investigación del cáncer de mama, cuyo responsable es Daniel Otero Romero siempre que hayan obtenido el dictamen favorable de un Comité de Ética de la Investigación y hayan solicitado los permisos oportunos: SI NO (marque lo que proceda).

He recibido una copia firmada de este Consentimiento Informado.

Firma del padre/madre/tutor/representante:

Fecha:

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha:

Bibliografía

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2022.
2. Fundación Española de Senología y Patología Mamaria. Manual de práctica clínica en senología, 2019.
3. Tao ZQ, Shi A, Lu C, Song T, Zhang Z, Zhao J. Breast Cancer: Epidemiology and Etiology. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Jun 15;72(2):333–8.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209–49.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394–424.
6. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: Highlights of the St Gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011 Aug 1;22(8):1736–47.
7. Provenzano E, Ulaner GA, Chin SF. Molecular Classification of Breast Cancer. Vol. 13, *PET Clinics*. W.B. Saunders; 2018. p. 325–38.
8. Tsang JYS, Tse GM. Molecular Classification of Breast Cancer [Internet]. 2019. Available from: www.anatomicpathology.com
9. Using HRT (Hormone Replacement Therapy) [Internet]. [cited 2023 Jan 23]. Available from: <https://www.breastcancer.org/risk/risk-factors/using-hormone-replacement-therapy>
10. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, et al. Use of oral contraceptives as a potential risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control studies up to 2010. Vol. 18, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2021.
11. De Cicco P, Catani MV, Gasperi V, Sibilano M, Quaglietta M, Savini I. Nutrition and breast cancer: A literature review on prevention, treatment and recurrence. Vol. 11, *Nutrients*. MDPI AG; 2019.
12. Turati F, Carioli G, Bravi F, Ferraroni M, Serraino D, Montella M, et al. Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients*. 2018 Mar 8;10(3):326.
13. Xu M, Ren Z, Wang X, Comer A, Frank JA, Ke Z, et al. ErbB2 and p38 γ MAPK mediate alcohol-induced increase in breast cancer stem cells and metastasis. *Mol Cancer*. 2016 Dec 14;15(1):52.
14. Gray JM, Rasanayagam S, Engel C, Rizzo J. State of the evidence 2017: An update on the connection between breast cancer and the environment. Vol. 16, *Environmental Health: A Global Access Science Source*. BioMed Central Ltd.; 2017.
15. Bernstein L. Exercise and Breast Cancer Prevention. *Curr Oncol Rep*.

2009;11:490–6.

16. Rodriguez CA, Gomez A. Cáncer de Mama. In: Cruz J, Rodriguez C, Del Barco E, editors. *Oncología Médica*. 6ª Edición. Elsevier España; 2019. p. 131–48.
17. Missmer SA, Eliassen AH, Barbieri RL, Hankinson SE. Endogenous estrogen, androgen, and progesterone concentrations and breast cancer risk among postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Dec 15;96(24):1856–65.
18. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic Density and the Risk and Detection of Breast Cancer Abstract [Internet]. 2007. Available from: www.nejm.org
19. Gennari R, Audisio RA. Breast cancer in elderly women. Optimizing the treatment. Vol. 110, *Breast Cancer Research and Treatment*. 2008. p. 199–209.
20. Tesarova P. Breast cancer in the elderly-Should it be treated differently? Vol. 18, *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*. Urban and Partner; 2013. p. 26–33.
21. Malik MK, Tartter PI, Belfer R. Undertreated breast cancer in the elderly. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013.
22. Lodi M, Scheer L, Reix N, Heitz D, Carin AJ, Thiébaud N, et al. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: a systematic review. Vol. 166, *Breast Cancer Research and Treatment*. Springer New York LLC; 2017. p. 657–68.
23. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast cancer in women older than 80 years. *J Oncol Pract*. 2016;12(2):123–32.
24. Jauhari Y, Dodwell D, Gannon MR, Horgan K, Clements K, Medina J, et al. The influence of age, comorbidity and frailty on treatment with surgery and systemic therapy in older women with operable triple negative breast cancer (TNBC) in England: A population-based cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Feb 1;47(2):251–60.
25. Brain E, Caillet P, de Glas N, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, et al. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. Vol. 10, *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 1003–13.
26. Tang Z, Ji Y, Min Y, Zhang X, Xu W, Zhao L, et al. Prognostic Factors and Models for Elderly (≥ 70 Years Old) Primary Operable Triple-Negative Breast Cancer: Analysis From the National Cancer Database. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 17;13.
27. Yoon J, Knapp G, Quan ML, Bouchard-Fortier A. Cancer-specific outcomes in the elderly with triple-negative breast cancer: A systematic review. Vol. 28, *Current Oncology*. MDPI; 2021. p. 2337–45.
28. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). Vol. 22, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2021. p. e327–40.
29. Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, et

- al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol* [Internet]. 2021;22(7):e327–40. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30741-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30741-5)
30. Giugliano FM, Falivene S, Esposito E, Di Franco R, D’Aiuto M, Lanza F, et al. Short-course radiotherapy in elderly women with breast cancer: Comparison by age, comorbidity index and toxicity. *Int J Surg*. 2016 Sep 1;33:S92–6.
31. Seah MDW, Chan PMY. Rethinking undertreatment in elderly breast cancer patients. *Asian J Surg*. 2009;32(2):71–5.
32. Velanovich V, Gabel M, Walker EM, Doyle TJ, O’bryan RM, Szymanski W, et al. Causes for the Undertreatment of Elderly Breast Cancer Patients: Tailoring Treatments to Individual Patients. 2002.
33. Fietz T, Zahn MO, Köhler A, Engel E, Frank M, Kruggel L, et al. Routine treatment and outcome of breast cancer in younger versus elderly patients: results from the SENORA project of the prospective German TMK cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2018 Jan 1;167(2):567–78.
34. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. Vol. 21, *Journal of Clinical Oncology*. 2003. p. 3580–7.
35. Nguyen NP, Karlsson U, Oboite E, Alvarenga J, Godinez J, Zamagni A, et al. Older breast cancer undertreatment: Unconscious bias to undertreat-potential role for the international geriatric radiotherapy group? Vol. 9, *Translational Cancer Research*. AME Publishing Company; 2020. p. S228–35.
36. Drapalik LM, Estes A, Sarode AL, Cao L, Shenk RR, Jarrett CM, et al. Age disparities in triple-negative breast cancer treatment and outcomes: An NCDB analysis. In: *Surgery (United States)*. Elsevier Inc.; 2022. p. 821–30.
37. Wang J, Fu H, Zhong Z, Jiang Y, Pan H, Sun X, et al. Local and systemic therapy may be safely de-escalated in elderly breast cancer patients in China: A retrospective cohort study. *Front Oncol*. 2022 Jul 28;12.
38. Xie W, Cao M, Zhong Z, Huang Z, Gao X, Li Z. Survival outcomes for breast conserving surgery versus mastectomy among elderly women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2022 Nov 1;196(1):67–74.
39. Castelo M, Sutradhar R, Faught N, Mata DGMM, Hahn E, Nguyen L, et al. The Association Between Surgical Axillary Staging, Adjuvant Treatment Use and Survival in Older Women with Early Stage Breast Cancer: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul 1;30(7):3901–12.
40. Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 Sep 21; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37733364>
41. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast cancer in women older than 80 years. Vol. 12, *Journal of Oncology Practice*. American Society of Clinical Oncology; 2016. p. 123–32.

42. Weber WP, Matrai Z, Hayoz S, Tausch C, Henke G, Zimmermann F, et al. Association of Axillary Dissection With Systemic Therapy in Patients With Clinically Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Surg* [Internet]. 2023 Oct 1;158(10):1013. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamasurgery/fullarticle/2807463>
43. Baban CK, Devane L, Geraghty J. Change of paradigm in treating elderly with breast cancer: are we undertreating elderly patients? Vol. 188, *Irish Journal of Medical Science*. Springer London; 2019. p. 379–88.
44. Kaufman PA, Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, Tripathy D, Yood MU, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in elderly patients with HER2-positive metastatic breast cancer from the registHER observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Oct;135(3):875–83.
45. Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment. *Breast J*. 2017 Nov 1;23(6):630–7.
46. Zhou C, Xu L, Du Z, Lv Q. Geriatric Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer Patients in Low-risk Population: Omitting Chemotherapy Based on Nomogram. *Clin Breast Cancer*. 2022 Dec 1;22(8):771–80.
47. Ring A. The influences of age and co-morbidities on treatment decisions for patients with HER2-positive early breast cancer. Vol. 76, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010. p. 127–32.
48. Corbaux P, Terret C, Cropet C, Chabaud S, Russo C, Faure C, et al. Association of chemotherapy and comorbidities with overall survival in elderly patients with early breast cancer: a French population-based propensity score-matched analysis. *Int J Clin Oncol*. 2023 Mar 1;28(3):371–81.
49. Wu Y, Qi Y, Yang J, Yang R, Lui W, Huang Y, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on the survival outcomes of elderly breast cancer: A retrospective cohort study based on SEER database. *J Evid Based Med*. 2022 Dec 1;15(4):354–64.
50. Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirrincione CT, Berry DA, McCormick B, et al. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382–7.
51. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM, PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):266–73.
52. Fuentes-Sánchez C, García-Morales ME, Segundo CGS. Can elderly patients with low-risk breast cancer benefit from radiotherapy? Vol. 9, *Translational Cancer Research*. AME Publishing Company; 2020. p. S154–60.
53. Blamey RW, Bates T, Chetty U, Duffy SW, Ellis IO, George D, et al. Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*. 2013 Jul;49(10):2294–302.
54. Sen S, Wang SY, Soulos PR, Frick KD, Long JB, Roberts KB, et al. Examining the cost-effectiveness of radiation therapy among older women with favorable-risk

breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(3).

55. Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, Dubsy P, Gnant M, Poortmans P, et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Vol. 30, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2019. p. 1541–57.
56. Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1251–61.
57. Dimitrakopoulos FID, Kottorou A, Antonacopoulou AG, Makatsoris T, Kalofonos HP. Early-stage breast cancer in the elderly: Confronting an old clinical problem. Vol. 18, *Journal of Breast Cancer*. Korean Breast Cancer Society; 2015. p. 207–17.
58. August DA, Rea T, Sondak VK. Age-related differences in breast cancer treatment. *Ann Surg Oncol*. 1994 Jan;1(1):45–52.
59. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2001 Jun;192(6):698–707.
60. Merchant TE, McCormick B, Yahalom J, Borgen P. The influence of older age on breast cancer treatment decisions and outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996 Feb 1;34(3):565–70.
61. Hainsworth PJ, Henderson MA, Bennett RC. Breast cancer in the elderly: treatment of operable disease. *Aust N Z J Surg*. 1992 Feb;62(2):100–4.
62. Martin LM, le Pechoux C, Calitchi E, Otmezguine Y, Feuilhade F, Brun B, et al. Management of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 1994;30A(5):590–6.
63. Perkins P, Cooksley CD, Singletary SE, Cox JD. Differences in Breast Cancer Treatment and Survival Between Older and Younger Women. *Breast J*. 1999 May;5(3):156–61.
64. Osório F, Barros AS, Peleteiro B, Barradas AR, Urbano J, Fougho JL, et al. Frailty-Independent Undertreatment Negative Impact on Survival in Older Patients With Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2021 Dec 1;24(6):542–53.
65. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A NEW METHOD OF CLASSIFYING PROGNOSTIC COMORBIDITY IN LONGITUDINAL STUDIES: DEVELOPMENT AND VALIDATION. Vol. 40, *J Chron Dis*. 1987.