



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA

CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO EN LA POBLACIÓN ANCIANA:  
CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES, IMPORTANCIA DE LA  
VALORACIÓN GERIÁTRICA Y PREDICCIÓN DE TOXICIDAD AL  
TRATAMIENTO. ESTUDIO PROSPECTIVO

Tesis doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina

Presentada por:

Irene Paredero Pérez

Dirección académica:

Dña. María Dolores Torregrosa Maicas

Dña. Inmaculada Maestu Maiques

Enero, 2022

## INFORME DIRECTORES/AS Y TUTOR/A PARA DEPÓSITO DE TESIS

### Director (es) / Codirector (es):

1.- Apellidos y nombre: Torregrosa Maicas, María Dolores. N.I.F. 24335873-X, Departamento/Instituto: Servicio de Oncología Médica Centro: Hospital Universitario Dr. Peset y profesora asociada asistencial en la Universidad de Valencia.

2.- Apellidos y nombre: Maestu Maiques, Inmaculada. N.I.F. 24330054-X, Departamento/Instituto: Servicio de Oncología Médica Centro: Hospital Universitario Dr. Peset.

### Tutor o tutora (si procede)

Apellidos y nombre: Gómez Cabrera, María Carmen. N.I.F: 52657285-G, Departamento/Instituto: Fisiología Centro: Facultad de Medicina, Universidad de Valencia.

Directores/as y tutor/a, respectivamente, de la tesis doctoral: **“Cáncer de mama localizado en la población anciana: características diferenciales, importancia de la valoración geriátrica y predicción de toxicidad al tratamiento. Estudio prospectivo.”**

de D/Dña. Irene Paredero Pérez,

estudiante del Programa de Doctorado **3139 Medicina** (RD99/2011) en Medicina de la Universitat de València, emiten informe *favorable* para la realización del depósito y la defensa de la tesis doctoral.

Fecha: 15/01/2022

Fdo.:



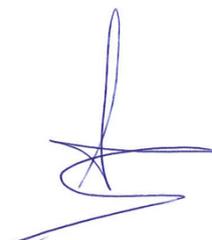
Director/a  
M. Dolores Torregrosa Maicas

Fdo.:



Director/a  
Inmaculada Maestu Maiques

Fdo.:



Tutor/a  
M. Carmen Gómez Cabrera

*Les roselles van desapareixent,  
eliminades com les males herbes.  
Molt aviat ja no s'escamparan  
les roges pinzellades del vent als camps de blat.  
Qui podrà entendre un dia  
els quadres de Van Gogh?  
Visc encara en un món familiar,  
malgrat que subtils canvis ja m'alerten:  
no tornarà a ser el meu.  
No es tracta d'un infern: permet comprendre.  
L'oblit arriba, tranquil·litzador.  
I torna, sempre torna l'alegria.*

*Pronto no habrá amapolas.  
Eliminadas como malas hierbas,  
van desapareciendo de los campos.  
Ya no se extenderán las rojas pinceladas del viento en los trigales.  
¿Quién entenderá, entonces,  
los cuadros de Van Gogh?  
Todavía es un mundo familiar,  
aunque cambios sutiles ya me alertan:  
no volverá jamás a ser el mío.  
No es ningún infierno: permite comprender.  
Llega el olvido, tranquilizador.  
Y vuelve, siempre vuelve, la alegría.*

***Joan Margarit***

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda de mucha gente a la que me gustaría agradecer:

En primer lugar a mis directoras. A la Dra. Torregrosa, por su apoyo incondicional, por creer en mí mucho antes de que yo lo hiciera y por animarme siempre a crecer como médico. Y a la Dra. Maestu por su sabiduría, su atención al detalle y el habernos transmitido la importancia y el interés por la investigación.

Al Dr. Lorente, al que admiro más cada día. Gracias por su ayuda desinteresada, las muchas horas de dedicación y su eterna paciencia. Trabajar a tu lado es un estímulo constante para mejorar.

Al Servicio de Oncología del Hospital Dr. Peset, por hacerme sentir parte de la familia. Todo lo que soy como médico os lo debo a vosotros. Gracias por transmitirme el amor por la especialidad y hacernos crecer tanto en lo profesional como en lo personal. Miguel, no podría haber tenido mejor tutor, es una inmensa suerte haberte tenido como ejemplo.

A María José Vivó, pieza fundamental de este trabajo. Y a todas las pacientes que participaron en el estudio, por su optimismo, su voluntad y por enseñarme tanto acerca del camino del envejecimiento.

No puedo dejar de mencionar a la Dra. Arti Hurria, por la forma de acogerme en su equipo, la inspiración que supuso para mí y para tantos otros y el gran legado que nos deja en el campo de la oncogeriatría. Fue un privilegio poder presenciar su trabajo y la dedicación y el amor con el que asistía a sus pacientes.

Gracias a mi familia, por su apoyo incondicional y por todas las oportunidades que me han regalado para llegar hasta donde estoy.

Y por último, gracias a Carles, por ser mi pilar inquebrantable y reconocer mis logros cuando yo no los veo; y a Joana, todavía no has llegado y ya espero poder hacerte sentir orgullosa de mí.

## **ABREVIATURAS y SIGLAS:**

ABVD: Actividades básicas de la vida diaria

AC-T: Doxorrubicina, ciclofosfamida – Paclitaxel

AIC: *Akaike Information Criterion*

AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica

ASTRO: Sociedad Americana de Oncología Radioterápica

BSGC: Biopsia selectiva del ganglio centinela

BOMC: *Blessed Orientation-Memory-Concentration*

CALGB: *Cancer and Leukemia Group B*

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CMF: Ciclofosfamida, metotrexate, fluorouracilo

CARG: *Cancer and Aging Research Group*

CARG-BC: *Cancer and Aging Research Group - Breast Cancer*

CIRS-G: *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric*

CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*

E: Especificidad

EBCTG: *Early Breast Cancer Trialist's Group*

ECOG-PS: *Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status*

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos

GDS: *Geriatric Depression Scale*

G8: *Geriatric 8*

HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano

HT: Hormonoterapia

HR: *Hazard ratio*

IA: Inhibidor de la aromatasa

IC: Intervalo de confianza

ICO: Instituto Catalán de Oncología

IK: Índice de Karnofsky

IMC: Índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

INL: Índice neutrófilo-linfocito

MNA: *Mini Nutritional Assessment*

MMSE: *Mini-Mental State Examination*

MOCA: *Montreal Cognitive Assessment*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

OR: *Odds ratio*

P5: Percentil 5

P95: Percentil 95

QT: Quimioterapia

REDECAN: Red Española de Registros de Cáncer

RH o RRHH: Receptores de estrógenos

RP o RRPg: Receptores de progesterona

RRHH: Receptores hormonales

RT: Radioterapia

S: Sensibilidad

SEER: *Surveillance, Epidemiology, and End Results program*

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SCE: Supervivencia cáncer específica

SG: Supervivencia global

SIOG: Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica

SLD: Supervivencia libre de deterioro

SLR: Supervivencia libre de recaída

SLP: Supervivencia libre de progresión

SPPB: *Short Physical Performance Battery*

TC: Docetaxel, ciclofosfamida

TCH: Docetaxel, carboplatino, trastuzumab

VES-13: *Vulnerable Elders Survey-13*

VG: Valoración geriátrica

VGI: Valoración geriátrica integral

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

## ÍNDICE:

<b>1. RESUMEN .....</b>	<b>10</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA .....</b>	<b>14</b>
Envejecimiento poblacional .....	14
Las cifras del cáncer en la población anciana .....	15
Biología del cáncer y el envejecimiento .....	16
Dificultades para el abordaje terapéutico del paciente anciano con cáncer .....	17
<b>II. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL.....</b>	<b>21</b>
Aplicación en oncología.....	22
Catalogación en grupos de fragilidad .....	27
Test de cribado de fragilidad.....	30
<b>III. RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL PACIENTE ANCIANO.....</b>	<b>34</b>
Dominios a incluir en la valoración geriátrica .....	35
Factores a tener en cuenta en la decisión terapéutica .....	39
Obstáculos para el empleo de la VGI .....	40
<b>IV. CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN ANCIANA .....</b>	<b>42</b>
Epidemiología.....	42
Características .....	42
Diagnóstico.....	44
Tratamiento .....	44
Evolución y seguimiento .....	58
<b>3. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>59</b>
<b>4. HIPÓTESIS .....</b>	<b>62</b>
<b>5. OBJETIVOS .....</b>	<b>64</b>
Objetivo principal.....	65
Objetivos secundarios.....	65
<b>6. METODOLOGÍA.....</b>	<b>67</b>
1) Diseño del estudio.....	68
2) Población del estudio .....	68
3) Criterios de inclusión / exclusión .....	68
4) Procedimiento del estudio .....	69
5) Variables del estudio .....	69
6) Análisis estadístico .....	74
7) Cálculo del tamaño muestral .....	78
<b>7. ASPECTOS ÉTICOS .....</b>	<b>80</b>
<b>8. RESULTADOS .....</b>	<b>82</b>
<b>Características Demográficas y Clínicas de la Población de Estudio .....</b>	<b>83</b>
Supervivencia de la Población de Estudio .....	89
<b>Evaluación Geriátrica Basal de la Población de Estudio .....</b>	<b>91</b>

<b>Asociación de Variables Clínicas y Evaluación Geriátrica Basal .....</b>	<b>99</b>
<b>Asociación entre las Diferentes Herramientas de la Evaluación Geriátrica Basal .....</b>	<b>127</b>
Asociación entre las escalas ICO y BALDUCCI.....	127
Escalas de cribado .....	128
Situación funcional .....	131
Situación cognitiva .....	135
Situación social .....	137
Comorbilidad.....	139
Situación emocional .....	140
Situación nutricional .....	141
Síndromes geriátricos.....	142
Expectativa de vida .....	143
<b>Asociación de Variables Clínicas y Supervivencia .....</b>	<b>146</b>
<i>Variables clínicas que influyen en la SUPERVIVENCIA LIBRE DE DETERIORO .....</i>	<i>146</i>
<i>Variables clínicas que influyen en la supervivencia global .....</i>	<i>146</i>
<i>Variables clínicas que influyen en la supervivencia libre de recaída .....</i>	<i>146</i>
<i>Variables clínicas que influyen en la supervivencia cáncer específica .....</i>	<i>147</i>
<b>Asociación de Variables Geriátricas y Supervivencia .....</b>	<b>149</b>
<i>Variables geriátricas que influyen en la SUPERVIVENCIA LIBRE DE DETERIORO .....</i>	<i>149</i>
<i>Variables geriátricas que influyen en la supervivencia global .....</i>	<i>149</i>
<i>Variables geriátricas que influyen en la supervivencia libre de recaída .....</i>	<i>150</i>
<i>Variables geriátricas que influyen en la supervivencia cáncer específica .....</i>	<i>150</i>
<b>Factores Asociados con la No Administración de Quimioterapia Adyuvante .....</b>	<b>184</b>
<b>Asociación de la Escala de Predicción de Toxicidad a la Quimioterapia (CARG) con la Probabilidad de recibir QT, Otros aspectos del tratamiento y la Supervivencia .....</b>	<b>190</b>
<b>9. DISCUSIÓN .....</b>	<b>195</b>
Características demográficas y clínicas de la población de estudio y tratamiento recibido	196
Valoración geriátrica.....	209
Importancia de la supervivencia libre de deterioro .....	240
<b>10. CONCLUSIONES .....</b>	<b>241</b>
<b>11. LIMITACIONES .....</b>	<b>245</b>
<b>12. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>247</b>
<b>13. ANEXOS .....</b>	<b>272</b>
1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE .....	273
2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	275
3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS .....	276

# RESUMEN

## **Introducción**

Más del 50% de los casos de cáncer de mama y tres cuartas partes de la mortalidad se producen a partir de los 65 años. Una de las mayores dificultades en el tratamiento del cáncer de mama localizado en población anciana estriba en seleccionar aquellas pacientes cuyo riesgo de mortalidad específica por cáncer es mayor que el riesgo de morir por otras causas. Mientras que unos estudios indican que las pacientes ancianas se diagnostican en estadios más avanzados, reciben tratamientos subóptimos y tienen mayor mortalidad específica por cáncer comparado con la gente joven, otros sugieren que muchas pacientes reciben tratamientos excesivos sin impacto en la supervivencia. Sin embargo, resulta difícil diseñar ensayos prospectivos aleatorizados en este contexto, que además, no representan al total de la población que se asiste en la consulta, y no disponemos de datos específicos de lo que sucede en nuestro medio. En la práctica clínica habitual, un porcentaje importante de pacientes fallecen a causa de los riesgos competitivos de mortalidad o abandonan el seguimiento por deterioro clínico no condicionado por la enfermedad oncológica. Los datos de este subgrupo no suelen reportarse en la literatura puesto que los estudios seleccionan a las pacientes con mejores condiciones de salud para evaluar el impacto de los tratamientos. Por otra parte, la valoración geriátrica (VG) ha demostrado claros beneficios en la evaluación y el abordaje del paciente anciano con cáncer, no obstante, su empleo está todavía lejos de estandarizarse y existe falta de consenso en cuestiones como la mejor forma de ponerla en práctica o las escalas a emplear para evaluar cada dominio.

## **Material y métodos**

Se trata de un estudio epidemiológico observacional, longitudinal, prospectivo en el que se evalúa el valor pronóstico de la valoración geriátrica en la supervivencia libre de deterioro de las pacientes ancianas diagnosticadas de cáncer de mama localizado en el Hospital Universitario Dr. Peset y atendidas de forma ambulatoria en el Servicio de Oncología Médica. Como objetivos secundarios se realiza un estudio descriptivo detallado de la muestra, se evalúa el valor pronóstico de las características clínicas y de las escalas de la VG en la supervivencia, así como su asociación y grado de acuerdo. Se evalúan también los posibles factores asociados a la decisión de no administrar quimioterapia adyuvante y el valor pronóstico de la escala de predicción de toxicidad (CARG).

## **Resultados**

En el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2018 se incluyeron 123 pacientes de 70 o más años diagnosticadas de cáncer de mama localizado (estadios I a III). La media de edad fue de 79,7 años, la forma de diagnóstico más habitual fue la presencia de clínica (78%), el subtipo tumoral, el luminal B (57%) y el estadio más prevalente al diagnóstico, el estadio II (42%). El 76% de las pacientes con indicación de quimioterapia según los criterios basados en el subtipo histopatológico y el estadio clínico, no recibieron tratamiento, en su mayoría (94%) por decisión médica. Todas las pacientes tratadas con QT experimentaron toxicidad secundaria al tratamiento a pesar de ajustes en los esquemas y de las terapias de soporte, lo que condicionó una elevada tasa de incumplimentación terapéutica. Entre el 54 y el 59% de las pacientes tuvieron indicación de VG según las escalas de cribado y entre el 33 el 62% fueron candidatas a tratamiento estándar según las clasificaciones de fragilidad de Balducci e ICO, respectivamente. Todos los dominios de la valoración geriátrica se asociaron significativamente con ambas clasificaciones de fragilidad aunque en general, el grado de acuerdo entre las escalas que evalúan el mismo dominio fue bajo. A 36 meses, la supervivencia libre de deterioro fue del 76%, la supervivencia global del 81,9%, la supervivencia libre de progresión del 90,3% y la supervivencia cáncer específica del 93,6%. Todas las esferas incluidas en la valoración geriátrica excepto la situación social, obtuvieron una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro. El factor principal asociado con la decisión de no administrar quimioterapia adyuvante, en ausencia de la información aportada por la valoración geriátrica fue la edad. Ninguna paciente de las que experimentaron toxicidades graves presentaba riesgo alto de toxicidad según la escala CARG. El riesgo de toxicidad se asoció significativamente tanto con la supervivencia libre de deterioro como con la supervivencia global, de forma independiente de la administración o no de QT.

## **Conclusiones**

En nuestro estudio se demuestra el valor predictivo de la valoración geriátrica a la hora de discriminar aquellas pacientes que abandonarán el seguimiento a causa de deterioro clínico o fallecimiento por causa no tumoral. Tanto la clasificación del ICO como de Balducci se asociaron significativamente con la supervivencia libre de deterioro y con la supervivencia global a 36 meses.

# INTRODUCCIÓN

## I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### **Envejecimiento poblacional**

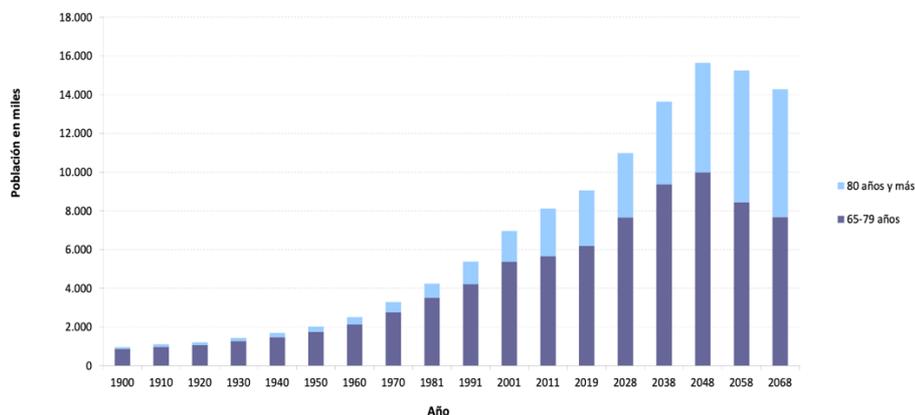
La población española está envejeciendo progresivamente. En el momento actual somos uno de los países con mayor expectativa de vida, estimada en 82,56 años de media (85,11 en las mujeres y 79,98 en los hombres.) Según las proyecciones del Instituto Nacional de Estadística (INE) esta cifra superará los 90 años para el año 2063(1). Así pues, gracias a los avances científicos y a la mejora en la calidad de vida, a día de hoy una persona de 70 años podría tener todavía más de 10 años de esperanza de vida.

El incremento de la expectativa de vida unido al descenso de la natalidad condiciona que el grupo de personas mayores, entendidas como aquellas de 65 o más años, esté aumentando tanto en número como en proporción. En base a los datos estadísticos del Padrón Continuo publicados por el INE, de las 47.026.208 de personas residentes en España a 1 de enero de 2019, el 19,3% estaba constituido por este grupo de edad (9.057.193 personas), un 3% más que en el año 2009. Cabe destacar que, dentro del mismo, la franja de edad a partir de los 80 años es la que está experimentando mayor crecimiento; representa un 6,2% del total y refleja lo que se conoce como el envejecimiento de los ya viejos(2), Figura 1.

Según las estimaciones poblacionales de nuestro país para las próximas décadas, la población de 65 años y más años superará los 14 millones de personas para el año 2050, lo que representará más de un tercio del total de la población (36,4%)(3).

Este cambio en la estructura poblacional derivado del envejecimiento acelerado de nuestra sociedad supone, entre otras cosas, un aumento del gasto en salud y dependencia. Para afrontarlos y asegurar una asistencia de calidad será necesaria una adecuada gestión de los recursos, así como una atención sanitaria especializada ajustada a sus características y necesidades.

Figura 1. *Evolución de la población de 65 años y más en España, 1900-2068*



Nota: de 1900 a 2018 los datos son reales; de 2028 a 2068 se trata de proyecciones.

Fuente: INE:1900-2011: *Censos de Población y Vivienda*. 2019: *Estadística del Padrón continuo a 1-1-2019*. Consulta enero 2020; 2028-2068: *Proyecciones de población*. Consulta enero 2019.

## Las cifras del cáncer en la población anciana

El cáncer supone en España la segunda causa de muerte en la población anciana tras las enfermedades del aparato circulatorio y constituye también la segunda causa de estancia hospitalaria en pacientes de 65 años en adelante. En 2017 fue el causante de 86.458 muertes en este grupo de edad, 12.268 más que en el año previo(1).

Según los datos de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), la probabilidad de desarrollar una neoplasia se incrementa de forma sustancial a partir de los 45-50 años. A los 85 años, los hombres tendrán un 50,8% de probabilidades de desarrollarlo y las mujeres un 32,3%(4).

A día de hoy, el 60% de los nuevos casos que se asisten en la consulta van a corresponder a la franja de edad de 65 o más años, y se estima que para 2035 la cifra alcance el 70% (Figura 2).

Figura 2. *Estimación del número de casos nuevos de cáncer en España para el 2019*

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
< 65 años	54.148	54.223	108.371
> = 65 años	106.916	61.947	168.863
Todas las edades	161.064	116.170	277.234

Fuente: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Las neoplasias más frecuentes diagnosticadas en nuestro país son, para los varones, el cáncer de próstata seguido del colorrectal y en tercer lugar el cáncer de pulmón; y para las mujeres, el cáncer de mama, seguido de colorrectal en segundo lugar y en tercero el de cuerpo uterino.

Gracias a los avances diagnósticos y a la mejora en los tratamientos oncológicos, la supervivencia de los pacientes con cáncer se ha duplicado en los últimos 40 años. Como consecuencia, el número de pacientes que recibirán tratamiento y seguimiento oncológico será cada vez más elevado.

Estos datos ponen de manifiesto cómo la asistencia oncológica a la población anciana adquiere cada vez mayor protagonismo en nuestro día a día y requiere la adaptación de nuestro sistema y forma de trabajo para dar respuesta a las necesidades que supone.

### **Biología del cáncer y el envejecimiento**

Cáncer y envejecimiento son conceptos íntimamente ligados. Aunque a priori ambos procesos podrían considerarse opuestos, ya que el primero se basa en una ganancia de actividad celular que se torna incontrolada mientras que el segundo se caracteriza por una pérdida de la eficiencia celular, los dos comparten un origen común basado en la acumulación de daño celular(5).

La asociación entre cáncer y envejecimiento puede atribuirse a cambios relacionados con la edad en los procesos moleculares, celulares y fisiológicos que van a proporcionar un entorno favorable para la carcinogénesis y el crecimiento tumoral(6).

A continuación, se describen las nueve características distintivas del proceso de envejecimiento postuladas por López Otín et al. en 2011:

- Inestabilidad genómica (inactivación de genes supresores y activación de oncogenes)
- Acortamiento de telómeros
- Alteraciones epigenéticas
- Pérdida de proteostásis
- Desregulación de la detección de nutrientes
- Disfunción mitocondrial
- Senescencia celular
- Agotamiento de *stem cells*
- Comunicación intercelular alterada

Muchos de estos procesos se solapan con las características definitorias del cáncer propuestas previamente por Hanahan y Weinberg(7,8), lo que pone de manifiesto que el cáncer y el envejecimiento comparten vías genéticas y procesos bioquímicos que hacen que el cáncer pueda considerarse una enfermedad de la vejez(9)(10).

### **Dificultades para el abordaje terapéutico del paciente anciano con cáncer**

El tratamiento del paciente anciano con cáncer está condicionado por diversos factores que hacen que resulte especialmente complejo. Por una parte, el envejecimiento va acompañado de diversos cambios a nivel fisiológico en los distintos órganos y sistemas, que determinarán un aumento del riesgo de presentar efectos adversos con el tratamiento en comparación con la población más joven. En la tabla 1 se desglosan los principales cambios y su implicación terapéutica(11)(12).

Tabla 1. *Cambios fisiológicos asociados al envejecimiento*

<b>Órgano/sistema</b>	<b>Cambios asociados al envejecimiento</b>	<b>Implicación terapéutica</b>
<b>Sistema hematopoyético</b>	Disminución en la hematopoyesis y la reserva de células madre	Riesgo aumentado de mielosupresión
<b>Sistema cardiovascular</b>	Disminución de cardiomiocitos	Mayor riesgo de cardiotoxicidad
<b>Aparato digestivo</b>	Reducción del número de criptas intestinales, menor superficie de absorción y menor motilidad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambios en la absorción de fármacos</li> <li>- Aumento de riesgo de toxicidad digestiva (mucositis y diarrea)</li> </ul>
<b>Aparato respiratorio</b>	Reducción de la reserva pulmonar	Mayor riesgo de toxicidad pulmonar y de padecer infecciones
<b>Sistema nervioso central</b>	Disminución del volumen cerebral y la circulación	Riesgo de toxicidad neurológica y disfunción cognitiva
<b>Hepático</b>	Reducción del flujo sanguíneo y menor actividad de las reacciones dependientes del citocromo CYP750	Disminución en la excreción de fármacos y sus metabolitos
<b>Aparato Renal</b>	Disminución del filtrado glomerular y la función del túbulo renal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mayor riesgo de toxicidad renal y alteraciones hidroelectrolíticas</li> <li>- Menor excreción de fármacos y sus metabolitos</li> </ul>
<b>Sistema muscular</b>	Pérdida de masa muscular y aumento de grasa corporal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cambio en la distribución de los fármacos</li> <li>- Mayor riesgo de deterioro funcional y dependencia.</li> </ul>

La pérdida de función en los distintos sistemas y órganos va a suponer la disminución de la reserva fisiológica y funcional del individuo, determinando que pierda la capacidad de sobreponerse a estímulos adversos o factores estresantes como puede ser la enfermedad tumoral, lo que se conoce con el término de fragilidad(13). Como resultado de esta vulnerabilidad existirá un riesgo aumentado de padecer complicaciones que incluyen caídas, hospitalización, dependencia y aumento del riesgo de mortalidad(14). El hecho de que este proceso siga un camino y un ritmo diferente en cada paciente condiciona que la edad cronológica no sea un buen indicador para determinar la reserva funcional del paciente anciano, a la que se suele hacer referencia con el término de edad biológica y que requerirá una valoración individualizada y más profunda para conocerla.

Asociado a estos cambios que afectan a la tolerancia al tratamiento, el envejecimiento va acompañado de otros condicionantes de salud que impactarán en la expectativa de vida del paciente y que también influyen en la tolerancia a las terapias oncológicas.

Con la edad, existe un incremento en el número de patologías, habitualmente crónicas, padecidas por el paciente y no relacionadas con su neoplasia. Se ha descrito que el 24% de los mayores de 65 años y el 31,4% de los mayores de 85 padecen cuatro o más enfermedades crónicas(15).

Un alto nivel de comorbilidad se asocia con una menor supervivencia de los pacientes con cáncer(16)(17). Además del exceso de mortalidad global que implica por sí misma la presencia de esta condición, la mortalidad específica por cáncer también puede verse aumentada de forma secundaria. Posibles causas que lo justifiquen son la administración de tratamientos oncológicos subóptimos a estos pacientes(18); la mayor toxicidad al tratamiento derivada de estas patologías y la menor adherencia al mismo por la propia toxicidad y otros motivos como la polifarmacia(19).

La pluripatología y la cronicidad han incrementado la prevalencia de la polifarmacia en la población anciana. Este fenómeno, definido habitualmente como la toma de 5 o más fármacos(20), está directamente relacionado con la aparición de reacciones adversas medicamentosas y representará otro factor añadido a la dificultad de manejo del paciente anciano oncológico. La prevalencia descrita en el paciente anciano con cáncer, alcanza hasta el 84% y se asocia con el aumento de toxicidad al tratamiento oncológico, la

disminución en la adherencia al mismo, el riesgo de hospitalización y complicaciones postoperatorias y el aumento de mortalidad(21)(22).

Por último, cabe destacar la falta de evidencia científica de la que se dispone de forma específica para esta población. Se sabe relativamente poco acerca cuál es la mejor forma de decidir un tratamiento en los pacientes de edad avanzada. La evidencia científica que respalda nuestras decisiones en el día a día es escasa en este subgrupo de población que habitualmente está poco representado en los ensayos clínicos(23). Los pacientes mayores representan un porcentaje pequeño del total de los pacientes incluidos en los ensayos, además de haber sido cuidadosamente seleccionados en base a criterios que excluyen a aquellos con disfunción orgánica o deterioro funcional(24). Ambos factores van a dificultar la extrapolación de los resultados de eficacia y toxicidad de los tratamientos a la mayoría de los pacientes, muchos de los cuales asocian otras patologías que pueden impactar en la tolerancia y el pronóstico vital(25).

La reducción de dosis o las modificaciones de los esquemas habituales son frecuentes en la población anciana, especialmente en pacientes vulnerables y frágiles, por el miedo a la toxicidad que puedan experimentar. Sin embargo, estos ajustes se suelen realizar de forma empírica, sin tener datos que apoyen qué dosis o esquema es mejor en esos casos para permitir administrar el tratamiento reduciendo el riesgo de efectos adversos graves sin comprometer su eficacia(26).

Por otra parte, los objetivos principales habitualmente empleados en los ensayos clínicos, como son la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, pueden no ser los más relevantes para la población anciana, que en algunos casos quizás valore más mantener su independencia y su calidad de vida que alargar la supervivencia unos meses a costa de padecer efectos adversos que les supondrán mayor impacto que a edades más jóvenes(27).

Todos los factores previamente mencionados, unidos a actitudes en muchas ocasiones paternalistas sobre los deseos del paciente o su capacidad para tolerar los tratamientos, han contribuido a que, tradicionalmente, la edad cronológica haya sido un factor independiente de la probabilidad de no recibir tratamiento o de recibirlo de forma incompleta(28).

## II. VALORACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL

El origen de este modelo de evaluación se atribuye a la doctora Marjory Warren en el Reino Unido, en 1935. Ella es la pionera en poner de manifiesto la necesidad de implementar una valoración específica para los pacientes ancianos crónicamente enfermos(29). Gracias a este modelo, que consistía en una evaluación sistemática de la situación funcional, mental y social de los pacientes hospitalizados, se lograba clasificarlos en base a sus necesidades y llevar a cabo un programa de intervención para mejorar los problemas detectados. Como resultado, demostró la mejoría en términos de salud y funcionalidad de los pacientes, así como la optimización de los recursos socio-sanitarios(30).

Posteriormente el término de Valoración Geriátrica Integral (VGI) ha evolucionado para convertirse en un proceso diagnóstico multidimensional y habitualmente multidisciplinar, dirigido a cuantificar los problemas médicos, funcionales y psicosociales del paciente anciano con el objetivo de realizar un plan de tratamiento y seguimiento a largo plazo(31).

Las dimensiones que componen actualmente la VG son: estado funcional, comorbilidad, estados cognitivo y anímico, estado nutricional, polifarmacia, presencia de síndromes geriátricos y situación socioeconómica. Son evaluados habitualmente mediante cuestionarios o escalas estandarizados y cada uno de ellos es predictor independiente de morbimortalidad en el paciente anciano.

Los resultados de la valoración van a permitir determinar la “edad biológica del paciente” y su reserva funcional y detectar problemas previamente no identificados que pueden ser potencialmente reversibles. Además, ayudará a estimar la esperanza de vida del paciente y predecir la tolerancia al tratamiento.

Desde su desarrollo, la evidencia científica muestra una ventaja del empleo de esta aproximación frente al abordaje terapéutico tradicional del paciente anciano pluripatológico. Entre los beneficios demostrados destaca:

- Mejora en la situación funcional, cognitiva y en la calidad de vida del paciente(32).

- Reducción de la tasa de hospitalización y reingreso(33)(34).
- Reducción en la mortalidad(35).
- Mayor precisión diagnóstica y terapéutica.
- Mejor optimización de los recursos socio-sanitarios(36).

### Aplicación en oncología

Con el envejecimiento poblacional y la mejora de los tratamientos oncológicos, la necesidad de integración de los abordajes oncológico y geriátrico resulta cada vez más evidente. Es en la década de los 80 cuando se inicia la incorporación de los conceptos de geriatría en el ámbito de la oncología y se publican los primeros artículos centrados específicamente en el paciente anciano con cáncer(37). Progresivamente comienza a estudiarse el empleo de la valoración geriátrica en este subgrupo de pacientes y se constata que sus diferentes dominios presentan un efecto predictivo independiente de los factores pronósticos usados clásicamente en oncología como es el “*Performance Status*” (PS) de la escala de ECOG(38) o el índice de Karnofsky (IK)(39). De esta forma se pone de manifiesto que la VGI aporta información sustancial acerca de la situación funcional, cognitiva, y de la presencia de comorbilidades de los pacientes, incluso en aquellos con buen PS(40) o bajo IK(41).

Desde su implementación, son múltiples los estudios publicados que avalan los beneficios del empleo de la VGI en oncología. A continuación, se resumen los más destacables:

#### 1. **Mayor precisión en la evaluación del paciente anciano oncológico:**

Como ya se ha comentado, la valoración geriátrica aporta más información sobre el estado de salud del paciente anciano que el método empleado tradicionalmente. Si no se valoran de forma específica, problemas como la comorbilidad pueden pasar desapercibidos e interferir con el tratamiento oncológico propuesto(42). De esta manera se logrará planificar mejor el tratamiento y optimizar la situación previa a su inicio corrigiendo los problemas potencialmente reversibles.

## 2. **Predicción del riesgo de mortalidad:**

Las alteraciones en los diferentes dominios de la VG han demostrado estar correlacionadas con la supervivencia global en pacientes ancianos oncológicos(43). También se han asociado con la mortalidad precoz en pacientes en primera línea de QT(44) y con la mortalidad postquirúrgica(45). Las dimensiones que se relacionan con más frecuencia con una peor supervivencia son la situación funcional, el estado nutricional y el deterioro cognitivo. En base a esta capacidad predictiva, se han desarrollado varios índices pronósticos de supervivencia en pacientes ancianos con cáncer que incluyen factores de la valoración geriátrica(46)(47).

## 3. **Predicción del riesgo de declive funcional, hospitalización y complicaciones postoperatorias:**

Uno de los mayores miedos que surgen cuando se plantea un tratamiento oncológico en el paciente anciano es el riesgo de deterioro funcional secundario al tratamiento y la posibilidad de dependencia que eso conlleva. Los componentes de la VG se han relacionado con el deterioro funcional en pacientes que reciben tratamiento quimioterápico(48) así como también en aquellos que son sometidos a cirugías oncológicas(49).

## 4. **Predicción del riesgo de toxicidad con la quimioterapia:**

Otra de las aplicabilidades de la VG es la estimación del cálculo del riesgo de presentar toxicidad con la quimioterapia. Todas las áreas de evaluación van a aportar información valiosa a la hora de predecir el riesgo de toxicidad de cada paciente. Algunas de ellas, junto con otros aspectos de la enfermedad y el tratamiento, se han empleado para desarrollar modelos predictores de toxicidad. A continuación, se exponen los dos índices de mayor relevancia:

Índice CARG: Publicado por *Hurria et al.* y desarrollado por el grupo de trabajo *Cancer And Aging Research Group* (CARG)(41), se basa en un estudio realizado en 500 pacientes con 65 o más años que iniciaban tratamiento con quimioterapia. El estudio incluyó pacientes con neoplasias pulmonares (29%), gastrointestinales (27%), ginecológicas (17%), mamarias (11%), genitourinarias (10%) y otras (6%), en estadios tanto iniciales como avanzados (I a IV). Previo al inicio de QT se realizó una valoración geriátrica que analizaba: situación funcional, comorbilidad, cognición,

estado psicológico, apoyo social y estado nutricional; y se recogieron variables sociodemográficas, analíticas, relacionadas con la neoplasia y con el tratamiento a recibir. Los pacientes fueron seguidos durante el curso de la QT para registrar los efectos adversos graves (grados 3 y 4 de la CTCAE: *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) y las muertes tóxicas (catalogadas como efecto adverso grado 5).

Las variables que demostraron una correlación estadísticamente significativa con el riesgo de toxicidades grados 3 a 5 fueron las siguientes: Edad del paciente, tipo de tumor, tipo de quimioterapia y dosis, presencia de anemia, aclaramiento de creatinina, capacidad auditiva, caídas en el último mes, necesidad de asistencia para la toma de medicación, limitación para recorrer una calle y disminución de la actividad social. De la puntuación total de 19 puntos, 9 de ellos son atribuibles a parámetros de la VG, 6 a los datos analíticos, 4 al tratamiento, 2 al tipo tumoral y 2 a la edad. Por tanto, el mayor peso en este índice de riesgo va a recaer sobre la valoración geriátrica. La suma total divide el riesgo de toxicidad en tres grupos: alto, medio o bajo (figura 3).

Figura 3. Grupos de riesgo de toxicidad según la escala CARG

Total Risk Score		%Risk	N
Low	0 to 3	25%	28
	4 to 5	32%	100
Mid	6 to 7	50%	136
	8 to 9	54%	91
High	10 to 11	77%	62
	12 to 19	89%	47

Este índice ha sido validado posteriormente por los mismos autores(50).

Recientemente, en enero de 2021, el mismo grupo de trabajo publicó un índice de toxicidad específico para cáncer de mama a partir de un estudio similar al previo con 473 pacientes de 65 o más años, con cáncer de mama localizado (estadios I y III)(51). En este caso, las variables predictivas de toxicidad grados 3-5 fueron: el uso de antraciclinas, los estadios II o III, la duración del tratamiento planeada de más de 3 meses, la alteración de la función hepática, la presencia de caídas, la limitación para

la deambulaci3n y la falta de apoyo social. Los grupos de riesgo resultantes tambi3n se relacionaron significativamente con el riesgo de hospitalizaci3n y de reducci3n de la intensidad de dosis de la QT.

Índice CRASH: el estudio publicado por *Extermann et al.* que fue validado antes de su publicaci3n, se realiz3 en 518 pacientes de 70 o m3s a1os, tratados con quimioterapia(52). En este caso se incluyeron pacientes con neoplasias pulmonares (20,8%), mamarias (20,1%), linfomas no Hodgkin (15,1%), neoplasias colorrectales (11,6%), vesicales (6,9%) y otras (24,4%); tambi3n en estadios tanto iniciales como avanzados. Este índice diferencia el riesgo de toxicidad hematol3gica y no hematol3gica adem3s de calcular el riesgo de toxicidad combinada.

Como factores predictivos de toxicidad grave hematol3gica resultaron: la dependencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, la presi3n arterial diast3lica, la cifra de lactato-deshidrogenasa y la toxicidad del esquema de quimioterapia calculada por el índice MAX2(53). En el caso del riesgo de toxicidad no hematol3gica los predictores de toxicidad fueron el PS (escala de ECOG), la situaci3n cognitiva, la situaci3n nutricional y el tipo de quimioterapia. En este caso la mitad de los puntos necesarios para el c3lculo del riesgo de toxicidad no hematol3gica va a ser aportado por datos de la valoraci3n geri3trica.

Así pues, estos dos índices van a permitir estimar el riesgo de toxicidad grave con la quimioterapia en pacientes ancianos que van a iniciar tratamiento, teniendo en cuenta factores obtenidos mediante la VG.

## **5. Estimaci3n de la expectativa de vida:**

Para poder balancear los riesgos y beneficios del tratamiento oncol3gico resulta esencial calcular la esperanza de vida del paciente y diferenciar el riesgo de muerte específica por c3ncer frente al riesgo competitivo de mortalidad por otras causas.

Varios factores determinan la esperanza de vida de un individuo, incluidos los antecedentes sociodemográficos, las comorbilidades, la capacidad funcional y las variables de la evaluaci3n geri3trica, lo que condiciona la gran variabilidad que puede existir entre pacientes de una misma edad.

Se han desarrollado varias herramientas para realizar la estimación de la expectativa de vida global de un individuo. Las variables más comunes incluidas en estos índices son la edad, el sexo, las comorbilidades, el índice de masa corporal (IMC), factores del estilo de vida, las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, la condición física y el estado de salud autopercebido, muchas de las cuales, se obtienen a través de la valoración geriátrica.

Entre los índices validados más empleados destacan; por un lado, los desarrollados por *Lee et al.*(54)(55), y *Schomberg et al.*(56), a partir de datos de población comunitaria estadounidense de 50 años o más. Estos dos índices combinados, calculan la esperanza de vida a 5, 10 y 14 años. Y por otro lado, el índice diseñado por *Suemoto et al.*(57), obtenido a partir de cinco estudios longitudinales de población comunitaria de Europa, México, Brasil e Inglaterra, con una edad media de 70 años, que estima la mortalidad por todas las causas a 10 años.

#### **6. Impacto en la decisión terapéutica:**

Son varios los estudios que han evaluado el efecto del empleo de la valoración geriátrica en la toma de decisiones terapéuticas en el paciente anciano con cáncer demostrando un impacto significativo. En una revisión sistemática publicada en 2014 por *Hamaker et al.*(58), seis estudios abordaron el cambio en el plan terapéutico inicial tras la realización de la VG. El resultado obtenido fue la modificación en el plan en torno al 39% de los casos, de los cuales dos tercios consistió en la reducción de la intensidad del tratamiento. En esa misma revisión, siete estudios se enfocaron en la implementación de intervenciones no oncológicas basadas en los resultados de la evaluación geriátrica, de los cuales seis recomendaron intervenciones para más del 70% de los pacientes.

Por otra parte, el compartir los resultados de la valoración geriátrica con el paciente y sus familiares, va a facilitar la toma de decisiones compartidas permitiendo ofrecer al paciente el mejor tratamiento según sus preferencias, valores y objetivos.

#### **7. Empleo de un lenguaje común:**

Para poder avanzar y generar evidencia científica de calidad en el manejo del paciente oncológico de edad avanzada, es necesaria la utilización de una herramienta común

como es la VG, que permita obtener datos prospectivos y retrospectivos así como diseñar ensayos clínicos que tengan en cuenta la heterogeneidad de este grupo de pacientes y sean aplicables a nivel asistencial(59).

### Catalogación en grupos de fragilidad

Desde la incorporación de la valoración geriátrica en el ámbito de la oncología, se han desarrollado varios sistemas de clasificación para subdividir a los pacientes en grupos en base a los déficits detectados, de forma que sirva de ayuda a la decisión de la administración o no de un tratamiento oncológico. La mayoría de ellos catalogan al paciente en tres o cuatro subgrupos en función del grado de fragilidad evaluado mediante los diferentes dominios de la VG. De esta forma, los pacientes con ausencia de alteraciones o déficits leves serán candidatos a recibir el tratamiento oncológico considerado estándar para la población más joven, aquellos con un elevado grado de fragilidad no se beneficiarán de recibir tratamiento oncológico activo y aquellos en situación intermedia podrían ser subsidiarios de un tratamiento adaptado.

De las clasificaciones de fragilidad diseñadas en oncología destacaremos tres:

- La primera clasificación propuesta fue publicada por *Balducci et al.*(60)(61) en el año 2000 y divide a los pacientes en los siguientes grupos:
  - Robusto: Paciente con 85 años o menos, independiente para las actividades básicas de la vida diaria (AVBD) (puntuación 6/6 en el índice de Katz), independiente para actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) (puntuación 8/8 en el índice de Lawton-Brody), sin comorbilidades graves (definidas como grados 3-4 en el cuestionario CIRS-G: *Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric*) y sin síndromes geriátricos. Estos pacientes deberían recibir dosis estándar siempre que su esperanza de vida media sea superior a la esperanza de vida estimada para su enfermedad neoplásica.

- Vulnerable: Paciente de 85 años o menos, independiente para las AVBD (Katz 6/6), dependiente en una o más AIVD (Lawton  $\leq 7/8$ ), con una o dos comorbilidades grado 3-4 (CIRS-G) y sin síndromes geriátricos. En estos pacientes habría que tomar precauciones y realizar adaptaciones en el tratamiento como puede ser la reducción de dosis en la primera administración.
- Frágil: Paciente mayor de 85 años, con alguna dependencia para las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) (Katz  $\leq 5/6$ ), con 3 o más comorbilidades grados 3-4 o con algún síndrome geriátrico (demencia, delirium, depresión, incontinencia continua e irreversible, caídas, historia de fractura patológica por osteoporosis, sospecha de abuso o maltrato y dificultad para mejorar clínicamente). Estos pacientes serían candidatos a tratamiento de soporte exclusivamente.
- La segunda clasificación a destacar es la publicada por *Droz et al.* en 2010 para el manejo del cáncer de próstata dentro del grupo de trabajo de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica (SIOG). Esta clasificación, actualizada posteriormente con algunas variaciones en 2014 y 2017(62)(63)(64), consta de cuatro grupos:
  - Sano o robusto: Paciente con resultado normal en el test de cribado de fragilidad G8(65) (puntuación  $>14/17$ ). Serán candidatos a tratamiento estándar.
  - Frágil: Problemas potencialmente reversibles.  
Pacientes con alguna de las siguientes características; comorbilidades grado 2 en cuestionario CIRS-G, una comorbilidad grado 3 considerada individualmente como reversible, uno o dos déficits en ABVD (Katz  $>3/6$ ) excepto la incontinencia, en riesgo de malnutrición (pérdida del 5 al 10% del peso en los últimos 3 meses) reversible mediante intervención geriátrica. Estos pacientes se beneficiarían de una intervención geriátrica y podrían recibir el tratamiento estándar tras la resolución de los déficits.

- Discapacitado o con comorbilidades graves: Problemas no reversibles. Pacientes con alguna de las siguientes situaciones; una o más comorbilidades grado 4, dos o más comorbilidades grado 3, dependencia en tres o más ABVD (Katz  $\leq 3/6$ ), malnutrición grave (pérdida de  $>10\%$  del peso en los últimos 3 meses), dependencia en alguna AIVD (Lawton  $\leq 7/8$ ). Los pacientes de este grupo podrían recibir tratamiento oncológico adaptado.
- Enfermedad terminal: Pacientes candidatos a tratamiento paliativo exclusivamente.
- La tercera clasificación fue desarrollada por *Ferrat et al.* en 2016 mediante un análisis estadístico (análisis de clase latente) para combinar los componentes de la VG en perfiles homogéneos de salud observados en pacientes ancianos con cáncer(66). Se identificaron 4 perfiles o clases latentes:
  - LC1: Relativamente saludable.
    - Baja probabilidad de criterios de discapacidad en la VG.
    - Alta probabilidad de tener cáncer no metastásico, cáncer de mama o próstata, edad  $\leq 80$  años y ser paciente ambulatorio en el momento de la VG.
  - LC2: Desnutrido.
    - Caracterizado principalmente por la alta probabilidad de desnutrición.
    - Mayor probabilidad de cáncer digestivo, enfermedad metastásica, edad  $\leq 80$  años y ser paciente ambulatorio en el momento de la VG.
  - LC3: Con deterioro cognitivo y/o en el estado de ánimo.
    - Mayor probabilidad de presentar deficiencias cognitivas y funcionales, estado de ánimo depresivo, entorno social inadecuado y una o más comorbilidades graves en comparación con los grupos LC1 y LC2.
    - Menor probabilidad de desnutrición, deterioro funcional y tener dos o más comorbilidades graves en comparación con el grupo LC4.
    - Mayor probabilidad de cáncer de mama o tumores en otras localizaciones (ovario, útero, pulmón, cabeza y cuello, piel, tiroides y origen

desconocido), enfermedad no metastásica, edad >80 años y ser paciente ambulatorio en el momento de la VG.

- LC4: Discapacidad global.
  - Alta probabilidad de presentar deterioro funcional y cognitivo, estado de ánimo depresivo, desnutrición y comorbilidades graves en comparación con los grupos LC1 y LC2. También mayor probabilidad de asociar ambiente social inadecuado.
  - Mayor probabilidad de cáncer del tracto gastrointestinal superior, cáncer hepático, enfermedad metastásica, edad >80 años y estar hospitalizado en el momento de la VG.

Las tres clasificaciones demostraron un buen grado de discriminación para la predicción de la mortalidad a un año y de los ingresos no programados en los 6 primeros meses, en un estudio prospectivo francés publicado por *Ferrat et al.* que incluyó 763 pacientes de 70 o más años con cáncer sólido o hematológico(67).

No existe actualmente un consenso unánime con respecto a cuáles son los dominios de la valoración geriátrica que deben establecer los distintos grupos fragilidad ni cuál es el manejo terapéutico a plantear en cada uno de ellos.

A este enfoque basado en catalogar a los pacientes en función del grado de fragilidad hay que añadir la posibilidad de clasificación en base al riesgo de toxicidad grave con la quimioterapia(41)(50)(52) y la clasificación en función del riesgo de mortalidad(46)(47), ya comentadas previamente.

### **Test de cribado de fragilidad**

Desde el establecimiento de la valoración geriátrica como instrumento de evaluación en el paciente anciano se ha tratado de desarrollar herramientas que permitan identificar a los pacientes que más se beneficiarán de la evaluación completa permitiendo ahorrar tiempo y racionalizando unos recursos sanitarios habitualmente limitados. De esta forma

surgen los test de cribado, cuyo objetivo principal se basa en discriminar de forma rápida aquellos pacientes vulnerables o en riesgo de padecer efectos adversos y que deberían recibir una valoración más profunda, de los que podrían recibir un tratamiento estándar sin una evaluación más exhaustiva.

En 2015, un grupo de trabajo de la SIOG específicamente creado para ello, llevó a cabo una revisión sistemática sobre el empleo de las herramientas de cribado de fragilidad en pacientes oncológicos. Esta revisión incluyó 44 estudios sobre el empleo de 17 escalas de cribado en pacientes oncológicos de edad avanzada(68). Tabla 2.

Tabla 2. Escalas de cribado de fragilidad estudiadas en el paciente anciano oncológico y sus características (modificada de la referencia bibliográfica 68)

Test de cribado	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo	Referencia
<b>G8</b>	82% (65-92%)	52% (3-75%)	76% (44-88%)	50% (8-78%)	Soubeyran, 2011 Kenis, 2009-2014 Liuu, 2012 Bellera, 2012 Luce, 2012 Baitar, 2013 Pottel, 2012
<b>VES-13</b>	65% (39-88%)	81% (62-100%)	84% (60-100%)	59% (18-88%)	Soubeyran, 2011 Luciani, 2010 Biganzoli, 2013 Monfardini, 2010 Owusu, 2011 Kellen, 2010 Falci 2009 Molina-Garrido, 2011 Pottel, 2011 Mohile, 2007

Tabla 2. Escalas de cribado de fragilidad estudiadas en el paciente anciano oncológico y sus características (modificada de la referencia bibliográfica 68) (continuación)

<b>fTRST 1+</b>	91% (91-92%)	46% (42-50%)	84% (81-87%)	63%	Kenis, 2009-2014
<b>fTRST 2+</b>	65% (64-67%)	90% (80-100%)	95% (90-100%)	45% (43-47%)	Kenis, 2009-2014
<b>GFI</b>	54% (39-66%)	87% (86-87%)	90% (86-90%)	45% (36-59%)	Baitar, 2013 Kenis, 2009 Kellen, 2010
<b>SOF</b>	89%	81%	NR	NR	Luciani, 2013
<b>KPS</b>	53% (29-78%)	67% (44-91%)	63% (39-87%)	59 (34-85%)	Luce, 2012 Owusu, 2011
<b>Fried</b>	62% (37-87%)	66% (46-86%)	86% (77-95%)	41% (16-66%)	Biganzoli, 2013 Molina-Garrido, 2011
<b>Barber</b>	66% (59-74%)	59% (39-79%)	67% (58-77%)	59% (56-63%)	Molina-Garrido, 2011-2012
<b>ISAR</b>	70%	10%	47%	22%	Luce, 2012
<b>OGS</b>	88%	44%	85%	50%	Valéro, 2011
<b>ECOG-PS</b>	94%	55%	61%	93%	Owusu, 2011
<b>aCGA</b>	51%	97%	97%	48%	Kellen, 2010
<b>Gerhematolim</b>	95%	87%	93%	92%	Fargeas, 2009
<b>SAOP2</b>	100%	40%	90%	100%	Exermann, 2009

G8: Geriatric 8; VES-13: Vulnerable Elders Survey; fTRST: flemish version of Triage Risk Screening Tool (1+: punto de corte 1; 2+: punto de corte 2); GFI: Groningen Frailty Index; SOF: Study of Osteoporotic Fractures Index; KPS: Karnofsky Performance Status; Fried: Fried Frailty Criteria or physical frailty phenotype; Barber: Barber Questionnaire; ISAR: Identification of Seniors At Risk; OGS: Oncogeriatric screen; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; aCGA: Abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment; SAOP2: Senior Adult Oncology Program 2 screening.

Como limitación a la hora de establecer comparaciones entre las distintas herramientas de cribado cabe destacar la ausencia de un modelo de valoración geriátrica estandarizada utilizado como prueba de referencia en estos estudios.

Los dos test de cribado más estudiados y más empleados en la práctica clínica habitual son el G8 y el VES-13.

### **Test “Geriatric 8” (G8)**

El test de cribado G8 fue la primera herramienta de cribado diseñada específicamente para pacientes ancianos con cáncer(65). Está compuesto por ocho ítems que abarcan múltiples dominios de la valoración geriátrica, siete de ellos se derivan del cuestionario de evaluación nutricional “*Mini Nutritional Assessment*” (MNA)(69) (cambios en el apetito, pérdida de peso, movilidad, problemas neuropsicológicos, índice de masa corporal, medicación y salud autoinformada) y el último hace referencia a la edad del paciente. La puntuación varía entre 0 (muy deteriorado) y 17 (nada deteriorado), con el punto de corte para indicar fragilidad potencial establecido en  $\leq 14$ . Aunque originalmente fue desarrollado para identificar a los pacientes ancianos potencialmente frágiles que pueden beneficiarse de una VG completa(65)(70), también se ha demostrado su asociación con resultados clínicos como la evolución, las complicaciones durante el tratamiento oncológico y la supervivencia(68)(71).

El G8 es fácil y rápido de administrar, con un coste de tiempo medio de 5 minutos y su precisión diagnóstica ha sido validada en grandes cohortes independientes(70)(72). Actualmente, tras varias revisiones sistemáticas, es considerado como uno de los test de cribado más sólidos disponibles(68)(72).

### **Test “Vulnerable Elders Survey 13” (VES-13)**

Diseñado originalmente para predecir el declive funcional y la mortalidad en ancianos en el ámbito comunitario(73), el test de cribado VES-13 fue validado posteriormente en población anciana oncológica(74)(75).

Se trata de un cuestionario autoadministrado que incluye 4 grupos de preguntas: edad, salud autopercebida, dificultades para realizar seis actividades específicas (agacharse, ponerse de rodillas o cuclillas, levantar o cargar un objeto de 4,5Kg, escribir o manipular objetos pequeños, extender los brazos por encima de los hombros, caminar 500 metros y realizar trabajos en casa) y dificultades para realizar las tareas de la vida diaria debido a problemas de salud (ir de compras, utilizar dinero, realizar trabajos ligeros en casa, deambular y bañarse). La puntuación varía entre 0 y 10 con el punto de corte en  $\geq 3$  para

indicar deterioro. El VES-13 también ha demostrado correlación con otros resultados en salud en pacientes oncológicos, como son la toxicidad a la quimioterapia(76) y la supervivencia(77).

No existe una opinión unánime en las guías clínicas con respecto al empleo sistemático de las herramientas de cribado(78). En varios estudios comparativos realizados en los últimos años, incluida la revisión sistemática publicada por Hamaker en 2012 se postula que todos los pacientes oncológicos deberían recibir una valoración geriátrica completa dado el poder discriminatorio insuficiente que muestran los test de cribado disponibles en la actualidad(72)(79). No obstante, se acepta de forma generalizada que aunque estos instrumentos no sustituyen a la VG, son beneficiosos sobretodo en el contexto de una práctica clínica con alta presión asistencial con tiempo y recursos limitados(68).

### **III. RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO DEL PACIENTE ANCIANO**

La evidencia científica acumulada en los últimos años acerca del empleo de la valoración geriátrica en la población anciana con cáncer ha hecho que las principales guías de tratamiento oncológico hayan incorporado este proceso diagnóstico y terapéutico a sus recomendaciones.

El punto de partida para su aplicación sería definir la población diana a la que debe realizarse la valoración geriátrica. En este sentido no existe una edad claramente definida para la utilización de dicho procedimiento. Aunque habitualmente se ha tomado como punto de corte la edad superior a 65 años por ser esta la definición clásica de persona anciana(80), teniendo en cuenta el aumento progresivo de la expectativa de vida, muchos estudios han tomado la edad a partir de 70 e incluso 75 años como límite inferior para la implementación de la valoración geriátrica. Por otra parte, tampoco existe un consenso establecido en referencia a qué pacientes deben ser evaluados mediante esta herramienta, encontrando recomendaciones sólo para aquellos pacientes a quienes se les va a ofrecer alguna forma de tratamiento activo frente a otras que indican su uso en todos los pacientes ancianos con diagnóstico oncológico que sean valorados en consulta(78)(81).

La guía publicada en 2018 por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) para la evaluación y el manejo de pacientes ancianos recomienda su empleo en todos los pacientes mayores de 65 años que reciban quimioterapia(82). Otros documentos de consenso como las guías NCCN(83) o el consenso de la SIOG(84), no hacen especificaciones al respecto. En la práctica, su implementación va a estar fuertemente condicionada por la disponibilidad de recursos y la organización de cada centro(85).

### **Dominios a incluir en la valoración geriátrica**

En ausencia de ensayos clínicos que la establezcan, la evidencia acerca del método óptimo de evaluación, las dimensiones a incluir en la valoración geriátrica y las intervenciones a implementar tras la misma, procede de documentos de consenso llevados a cabo por grupos de expertos en la materia y adaptados en las diferentes guías de tratamiento oncológico(78)(81)(82)(83)(84)(85)(86).

La Sociedad Internacional de Oncogeriatría establece los dominios que deberían ser evaluados en cualquier valoración geriátrica: estado funcional, presencia de fatiga, comorbilidad, estado cognitivo, estado emocional, situación nutricional, situación social y síndromes geriátricos(78). Existen varias herramientas para evaluar cada uno de estos dominios, y no se ha demostrado la superioridad de una sobre otra. La elección dependerá en gran medida, de las preferencias, el objetivo de la herramienta y/o los recursos disponibles en cada centro.

- **Situación funcional:** El estado funcional hace referencia a la capacidad para realizar de forma autónoma las actividades necesarias para la vida diaria individual y social. La forma para evaluarla incluye habitualmente la medida de:
  - Actividades básicas de la vida diaria (ABVD): valoran la capacidad para comer, usar el aseo, contener esfínteres, asearse, vestirse e incorporarse para la deambulaci3n. Las escalas validadas m3s frecuentemente utilizadas son el Índice de Barthel(87) y el Índice de Katz(88).

- Actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD): miden las funciones necesarias para vivir de forma independiente en la sociedad; hacer la compra, la comida, llevar a cabo la limpieza doméstica, el manejo de las finanzas...Se deterioran antes que las ABVD por lo que detectan antes el deterioro funcional. La escala más empleada es la de Lawton y Brody(89).
- Otras: existen otras formas de medidas del estado funcional como son la velocidad de la marcha y la fuerza de agarre. La velocidad de la marcha y el test “*timed get up and go*”(90) también se encuentran, además de los anteriores, entre las opciones recomendadas para evaluar la funcionalidad en pacientes oncológicos(78)(86)(81).

La dependencia funcional se presenta con frecuencia en la población anciana con cáncer(91) y está relacionada con mayor riesgo de toxicidad con la quimioterapia(41)(52). Las escalas de ECOG y Karnofsky habitualmente empleadas en oncología poseen una baja sensibilidad para detectar el deterioro funcional en estos pacientes(40).

- **Comorbilidad:** Hace referencia a la concurrencia de varias enfermedades en un mismo individuo. La comorbilidad puede afectar al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad oncológica, además de aumentar la mortalidad global del paciente(92). Su evaluación aportará información de forma independiente del estado funcional(42). Los índices de comorbilidad validados más recomendados en este caso son el índice de Charlson(93) y el CIRS-G (“*Cumulative Illnes Rating Scale - Geriatric*”(94)).
- **Situación cognitiva:** Se entiende como estado o función cognitiva a la capacidad de realizar funciones intelectuales (pensar, recordar, percibir, comunicar, orientarse, calcular, comprender y resolver problemas) de manera suficiente para permitir el papel social normal del individuo. La presencia de deterioro cognitivo se asocia con un incremento de la mortalidad en pacientes con cáncer y dificulta los procesos diagnóstico y terapéutico ya que interfiere en la comprensión de la información, la colaboración en la toma de decisiones y el cumplimiento del

tratamiento(95). Adicionalmente, se ha demostrado relación directa entre el deterioro cognitivo y la toxicidad secundaria a la quimioterapia(52).

Los métodos de cribado de deterioro cognitivo más utilizados son el MMSE (“*Mini-Mental State Examination*”)(96), el MOCA (“*Montreal Cognitive Assessment*”)(97) y el BOMC (“*Blessed Orientation-Memory-Concentration*”)(98); y otros más breves como el cuestionario de Pfeiffer(99) o la prueba del reloj(100), incluida en el test Mini-Cog(101).

- **Situación emocional:** Aproximadamente un tercio de los pacientes mayores con cáncer experimentan problemas psicológicos. La prevalencia de depresión en pacientes oncológicos ancianos es mayor que en los ancianos sin cáncer, alcanzando hasta un 25%(102)(103). La presencia de depresión en esta población se relaciona con un incremento del riesgo de deterioro funcional, mortalidad y complicaciones derivadas del tratamiento(104). El método de cribado más recomendado en todas las guías es la escala geriátrica de depresión GDS (“*Geriatric Depression Scale*”)(105).
  
- **Nutrición:** La presencia de desnutrición es una condición grave y habitualmente infradiagnosticada en los pacientes ancianos con cáncer. Un estado nutricional deficiente va a conllevar un aumento del riesgo de mortalidad y una peor tolerancia al tratamiento oncológico con incremento en la toxicidad(106–108). Si bien, parte de la desnutrición puede atribuirse a la enfermedad oncológica subyacente, en una elevada proporción de pacientes se debe a una ingesta inadecuada de calorías. Los valores antropométricos como el índice de masa corporal (IMC) pueden emplearse para evaluar el estado nutricional, aunque su utilidad en ancianos es menor que en adultos jóvenes debido a la disminución en la altura, que puede subestimar el resultado. Las formas de evaluación más recomendadas son la escala MNA (“*Mini Nutritional Assessment*”)(31) o el registro de la pérdida de más de un 10% del peso basal de forma no intencionada.
  
- **Situación social:** Conocer los recursos sociales de los que dispone el paciente, las condiciones de vida y la disponibilidad de un cuidador adecuado va a resultar esencial a la hora de planificar el cuidado y plantear la estrategia terapéutica. La

presencia de bajo apoyo social también se ha visto asociada con el riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer(109). En nuestro medio, la escala de valoración más empleada es la escala socio familiar de Gijón(110).

- **Síndromes geriátricos:** Los síndromes geriátricos son un conjunto de problemas multifactoriales, de alta prevalencia en la población anciana, y que son frecuentemente el origen de incapacidad funcional y/o social. Los pacientes con cáncer presentan elevada prevalencia de síndromes geriátricos(111) y su detección justifica la derivación a un especialista. Dentro de las recomendaciones del grupo de trabajo de la SEOM se incluye el cribado de los siguientes síndromes:
  - Insomnio
  - Baja agudeza visual y/o auditiva
  - Incontinencia urinaria y/o fecal
  - Úlceras por presión
  - Abuso o maltrato

Existen otros síndromes relevantes a tener en cuenta, algunos de ellos incluidos en las recomendaciones de la SIOG, como son: demencia, delirium, caídas, osteoporosis o fracturas espontáneas, estreñimiento, polifarmacia, fragilidad, sarcopenia, inmovilidad e incapacidad para mejorar.

- **Revisión farmacológica:** La cronicidad y la elevada frecuencia de comorbilidad en el paciente anciano tienen como consecuencia el problema de la polifarmacia. Se requiere una revisión regular y completa de todos los medicamentos (tanto recetados como de venta libre) para eliminar medicamentos innecesarios o potencialmente inapropiados y evaluar posibles interacciones medicamentosas. Los ancianos con cáncer son particularmente propensos a errores de medicación atribuidos a cambios de tratamiento, esquemas complejos y transferencia de información incompleta. La terapia oncológica se suma al uso de múltiples medicamentos y agrava el riesgo de efectos adversos medicamentosos, interacciones y baja adherencia al tratamiento(112). Existen diferentes formas de evaluar la polifarmacia, desde la valoración del número de fármacos en la que se considera como punto de corte la toma de más de 4 o 5 medicamentos diarios a

métodos de detección de medicación potencialmente inapropiada más complejos como los criterios STOPP/START(113) o los criterios de Beers(114).

Además de las descritas, existen otras dimensiones como la presencia de fatiga, el rendimiento físico objetivo, la espiritualidad y la religiosidad, que se consideran relevantes y se incluyen en la evaluación en algunas de las guías publicadas(84)(86).

### **Factores a tener en cuenta en la decisión terapéutica**

Con los datos expuestos queda patente que la asimilación de la valoración geriátrica integral en el ámbito de la oncología ha establecido un cambio de paradigma en el proceso de toma de decisiones y el manejo de la población anciana con cáncer. En este sentido, la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica para la evaluación y el manejo de las vulnerabilidades en los pacientes ancianos en los que se considera iniciar tratamiento con quimioterapia establece la valoración objetiva de los siguientes parámetros previo a la toma de decisión(82):

1. Predicción del riesgo de toxicidad con quimioterapia. Se recomienda el empleo de una de las escalas de toxicidad diseñadas con este objetivo, la escala de CARG(41) o la escala CRASH(52).
2. Estimación de la expectativa de vida independientemente de la enfermedad oncológica; para lo que recomiendan el empleo de los índices desarrollados por *Lee et al.*(54)(55), y *Schomberg et al.*(56).
3. Valoración de la situación funcional.
4. Evaluación de la comorbilidad.
5. Cribado de caídas en los 6 meses previos.
6. Despistaje de depresión.
7. Despistaje de deterioro cognitivo
8. Cribado de malnutrición.

Estos datos, además de aportar información objetiva fundamental para establecer un plan terapéutico individualizado por parte del clínico, van a ser necesarios para la toma de decisiones compartidas con el paciente y su entorno familiar. A este respecto, será posible

transmitir de la forma más exacta los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento, discutir acerca de los problemas de salud relacionados con la edad y tomar las decisiones de acuerdo a los valores y preferencias del paciente.

Los déficits detectados en la valoración deberían guiar la puesta en marcha de intervenciones dirigidas a corregirlos o minimizarlos como parte del plan integral de tratamiento. En un estudio reciente realizado sobre 197 pacientes, la realización de la valoración geriátrica resultó en la indicación de intervenciones no oncológicas en el 41% de los pacientes(115). Adicionalmente, la implementación de estas intervenciones se ha relacionado con la mayor probabilidad de completar el tratamiento oncológico planeado y una menor tasa de modificaciones requeridas en el tratamiento pautado(116).

### **Obstáculos para el empleo de la VGI**

A pesar de los beneficios ampliamente demostrados del uso de esta aproximación diagnóstica y terapéutica, su aplicación está lejos de generalizarse en la práctica clínica diaria. Las principales barreras a las que se atribuye su infrautilización son la falta de tiempo en la consulta debido a la alta carga de trabajo, la falta de formación específica en la materia y la escasez de personal, entre otras(117–120).

En una encuesta realizada por el Grupo de Trabajo de Oncogeriatría de SEOM a nivel nacional, se destaca la falta de estructura de atención definida para el paciente anciano oncológico. De los 154 encuestados, menos de la mitad contaban con un departamento de geriatría en su centro, sólo en el 31% de los centros se empleaban escalas geriátricas mientras que el 99% de los oncólogos opinaban que era necesario mejorar la formación en oncología geriátrica(121). De la misma forma, otra encuesta dirigida a oncólogos americanos reveló el empleo de la valoración geriátrica integral de forma estandarizada en menos del 30% de los casos, coincidiendo en la necesidad de optimizar el manejo de la población anciana con cáncer y de incrementar la formación específica en este campo(122).

Se han descrito diversos modelos para la implementación de la valoración geriátrica integral en la práctica clínica oncológica(84)(123). Estos abarcan desde la creación de unidades multidisciplinarias de oncología geriátrica a modelos consultivos donde el oncólogo recibe el apoyo del especialista en geriatría para la valoración y el plan de intervenciones del paciente pasando por otros en los que la VG servirá para detectar a pacientes de riesgo que podrán ser derivados a los especialistas correspondientes. No se ha demostrado la superioridad de unos frente a otros, basando la elección en el que mejor se ajuste a la estructura y los medios del entorno de atención para el que se propone.

La viabilidad del uso de la evaluación geriátrica se ha confirmado tanto en estudios en el ámbito de la práctica clínica como en ensayos clínicos(124,125). En cuanto al coste temporal que requiere, uno de los principales argumentos aducidos como obstáculo para su aplicación, se estima que el tiempo medio para su realización a través de una entrevista clínica es de entre 23 y 30 minutos(126,127). La posibilidad de que el paciente autocomplete parte de la valoración se ha incorporado en muchos de los modelos evaluados. De esta forma sólo ciertos componentes como la evaluación cognitiva y las pruebas de rendimiento físico requieren la intervención del profesional sanitario, reduciendo a menos de 10 minutos el tiempo requerido por su parte. En un estudio publicado por *Hurria et al.* evaluando este método, un 78% de los pacientes fue capaz de completar la parte auto-administrada sin ayuda(128). De la misma forma, en el ensayo clínico llevado a cabo por el grupo cooperativo CALGB (*Cancer and Leukemia Group B*) el 87% no precisó ayuda para completar la evaluación y más del 90% mostró su satisfacción con la longitud de la misma(125). El empleo de dispositivos electrónicos para realizar ambas partes, también se ha demostrado factible y es cada vez más utilizado en este ámbito(129)(130).

En relación con el profesional sanitario encargado de llevar a cabo la valoración geriátrica, en la revisión realizada por *Hamaker et al.* se concluye que siempre que exista un protocolo de intervención establecido, un profesional sanitario entrenado como pueda ser un/una enfermero/a puede llevar a cabo la evaluación básica de los dominios geriátricos sin alterar los resultados que influirán en las decisiones oncológicas posteriores o en las indicaciones de intervenciones no oncológicas para mejorar el estado de salud del paciente(58)(120).

Como conclusión y tras los datos provistos acerca de la importancia y los beneficios del empleo de la VGI en el abordaje del paciente anciano con cáncer, son muchos los autores que defienden que el coste temporal o la falta de recursos no deberían ser una justificación de la falta de empleo de esta herramienta(131).

#### **IV. CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN ANCIANA**

##### **Epidemiología**

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente diagnosticado en mujeres a nivel mundial con 2,26 millones de casos nuevos en 2020. Representa el 24,5% de todos los diagnósticos de cáncer en mujeres y es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres en todo el mundo, siendo responsable de 684.996 fallecimientos en 2020(132).

Aproximadamente la mitad de los casos se diagnostican a partir de los 65 años y tanto la incidencia como la mortalidad de esta patología se ven incrementadas con la edad(133). Según los datos del Instituto Nacional de Estadística, en la Comunidad Valenciana en 2018 el 75% de la mortalidad por cáncer de mama, se produjo a partir de los 65 años(134).

El aumento global en la expectativa de vida y el fenómeno de feminización de la vejez por el que las mujeres superan en un 33% a los hombres dentro de la población anciana, contribuyen a que el cáncer de mama suponga un importante problema de salud en este grupo poblacional.

##### **Características**

La mayoría de los datos referentes al cáncer de mama en población anciana provienen de estudios retrospectivos. A pesar de ello y en relación a las características tumorales en este subgrupo de edad, la evidencia apunta hacia una biología tumoral más favorable.

A continuación, se resumen los cuatro subtipos moleculares establecidos en la clasificación del Consenso de St. Gallen de 2013 en los que se basa la decisión terapéutica actual en pacientes con cáncer de mama y sus principales características(135):

- Luminal A: Receptores de estrógeno (RE) positivos, receptores de progesterona (RP) positivos altos ( $\geq 20\%$ ), ausencia de sobreexpresión del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2 negativo) e índice de proliferación Ki-67 bajo ( $< 14\%$ ).
- Luminal B:
  - Luminal B (HER 2 positivo): Sobreexpresión de HER2 y RE positivos (con cualquier nivel de Ki-67 y RP).
  - Luminal B (HER 2 negativo): RE positivos, HER 2 negativo, y al menos unos de los siguientes: Ki-67 elevado ( $\geq 14\%$ ) o RP negativos o bajos ( $< 20\%$ ).
- HER 2 enriquecido: Sobreexpresión de HER2 en ausencia de RE y RP.
- Basal: HER 2 negativo y ausencia de RE y RP.

En la mayor parte de estudios publicados sobre el perfil molecular en pacientes ancianas con cáncer de mama se hace referencia a un aumento en la incidencia de tumores luminales A y B con respecto a las pacientes más jóvenes, en detrimento de los subtipos HER2 y basal. De esta forma expresan receptores hormonales más frecuentemente que las pacientes jóvenes además de índices de proliferación más bajos, mayor expresión normal de p53 y menor inestabilidad cromosómica (más ADN diploide y menor proporción de células tumorales en fase S), todo ello concordante con un perfil de expresión génica más favorable(136)(137). Sin embargo, esto no siempre se ha correlacionado con un comportamiento clínico más indolente, habiendo estudios que muestran un comportamiento similar al de las pacientes más jóvenes e incluso más agresivo(138)(139)(140).

Las características histológicas no se ven afectadas por la edad de forma significativa. El carcinoma ductal infiltrante continúa siendo el tipo de tumor más frecuente a partir de los

65 años aunque existe un incremento en otros tipos de cáncer de mama como los carcinomas lobulillares, papilares y mucinosos, que representan hasta un 6% del total frente al 1% en pacientes jóvenes(137)(141).

### **Diagnóstico**

La edad avanzada se ha asociado con un incremento en el tamaño tumoral al diagnóstico. Una de las causas aducidas para esta asociación es el retraso diagnóstico por la falta de inclusión de estas pacientes en los programas de cribado de cáncer de mama. Aunque los estadios I y II siguen siendo los más frecuentes al diagnóstico hasta los 75 años, a partir de esta edad se reduce la proporción de estadios I y se incrementan progresivamente los diagnósticos en estadios II y III(142)(143). Otros autores relacionan este fenómeno con un aumento en la proporción de subtipos tumorales luminal B que presentan típicamente mayor tasa de proliferación y alto grado(144).

Diversos estudios han publicado la ausencia de diferencias estadísticas en cuanto a la tasa de afectación ganglionar en pacientes de edad avanzada con respecto a pacientes jóvenes(141)(144). Sin embargo, en aquellos en los que se ha analizado este aspecto por subgrupos de edad, se determina que a partir de los 80 años se produce un aumento proporcional del número de ganglios afectados(139).

### **Tratamiento**

Son múltiples los factores que van a determinar el pronóstico de la paciente anciana con cáncer de mama, desde los relacionados con el envejecimiento y su heterogeneidad interpersonal, hasta derivados del tumor y sus características. Es por eso que los pacientes de edad avanzada pueden correr el riesgo de recibir tanto un tratamiento excesivo como insuficiente, ya que cualquiera de estos factores puede alterar el equilibrio riesgo-beneficio al considerar el tratamiento oncológico. En un estudio publicado por Giordano et al.(145) se objetivó que incluso después del ajuste por comorbilidad, raza, estado civil, nivel educativo, estadio clínico y características del tumor, el aumento de la edad se

asoció de forma independiente con una desviación en las pautas estándar del manejo del cáncer de mama localizado, en todas las modalidades que incluye su tratamiento.

A continuación, se exponen los diferentes aspectos relacionados con el tratamiento del cáncer de mama localizado en la paciente anciana.

## **Cirugía**

Comparado con las pacientes más jóvenes, las pacientes ancianas con cáncer de mama reciben con menos frecuencia el tratamiento considerado estándar, tienen menos probabilidades de someterse a cirugía y en caso de hacerlo, la cirugía conservadora y la disección axilar se realiza en menor proporción con respecto a las jóvenes(146)(147).

El tratamiento estándar para el cáncer de mama operable es la cirugía. La modalidad de elección será preferiblemente la cirugía conservadora, que es además la opción más frecuentemente elegida por las pacientes(148), reservando la mastectomía para los casos en los que no es posible la primera opción o en los que esa sea su preferencia. La radioterapia (RT) postoperatoria mediante irradiación total de la mama se ofrecerá en caso de cirugía conservadora para reducir el riesgo de recidiva local, y en casos seleccionados tras mastectomía.

La primera cuestión planteada en la población anciana en referencia al manejo quirúrgico ha sido si sería posible evitar la cirugía en aquellos casos de tumores con receptores hormonales positivos que vayan a recibir terapia hormonal, evitando así la morbi-mortalidad asociada a dicho procedimiento.

Sobre este aspecto existen múltiples ensayos y dos metaanálisis publicados en 2006 y 2014 respectivamente, cuyos resultados desaconsejan esta opción. En estos estudios randomizados en los que se comparó la realización de cirugía sola o seguida de tamoxifeno, frente a la administración de tamoxifeno en exclusiva, se objetivó una mejora en la supervivencia libre de recidiva local en los casos de cirugía, aunque sin impacto en supervivencia global(149)(150). Tabla 3.

Tabla 3. Resultados comparativos entre cirugía seguida de terapia endocrina adyuvante frente a terapia endocrina exclusiva (modificada de la referencia bibliográfica 150)

Estudio	n	Seguimiento (meses)	Resultado
<b>CRC</b>	381	151	Recaída local: HR 0,25 (0,19 - 0,32) Supervivencia global: HR 0,78 (0,63 - 0,96)
<b>GRETA</b>	474	80	Recaída local: HR 0,38 (0,25 - 0,57) Supervivencia global: HR 0,98 (0,77 - 1,25)
<b>Nottingham2</b>	147	60	Recaída local: No analizada Supervivencia global: HR 0,80 (0,28 - 2,32)
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Supervivencia libre de recaída local:</b> HR 0.65 (p 0.0001)</li> <li>➤ <b>Supervivencia Global:</b> HR 0.86 (p 0.06)</li> </ul>			

Adicionalmente, las tasas de complicaciones postoperatorias y la mortalidad quirúrgica se han demostrado directamente relacionadas con la situación funcional(49). En pacientes ancianas con buen estado funcional las tasas reportadas de complicaciones graves relacionadas con la cirugía son bajas, con un 2,1% en un estudio inglés que incluyó a más de dos mil pacientes; así como la tasa de mortalidad quirúrgica que es prácticamente del 0%(151).

Por todo ello, la valoración de cirugía como tratamiento primario para el manejo del cáncer de mama localizado con RH positivos debe incluir la evaluación de la situación funcional, la expectativa de vida y las comorbilidades. La cirugía inicial será el tratamiento de elección para las pacientes con buena situación funcional, reservando el tratamiento hormonal exclusivo para las situaciones de alto riesgo quirúrgico, expectativa de vida corta o rechazo a la intervención.

#### ➤ Manejo quirúrgico de la axila

En cuanto al manejo quirúrgico de la axila, para aquellas pacientes con ganglios clínicamente positivos la estrategia recomendada es la realización de linfadenectomía axilar, sin embargo, el manejo de la axila en la enfermedad clínica y radiológicamente negativa es más controvertido. El tratamiento estándar hasta los últimos años ha sido la

realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) seguida de linfadenectomía, preferiblemente en el mismo acto, en aquellos casos de afectación tumoral de este. No obstante, estudios más recientes apoyan que la linfadenectomía podría evitarse en casos de tumores de pequeño tamaño (T1 o T2) con receptores hormonales positivos y menos de 3 ganglios centinela positivos, que vayan a recibir RT adyuvante(152).

De forma similar a la cuestión previa, en el caso de población anciana también se ha planteado si sería posible evitar el estudio ganglionar axilar. Si bien es cierto que tras la introducción de la técnica de la BSGC se ha reducido la morbilidad asociada al procedimiento en comparación con la linfadenectomía, persiste un porcentaje de complicaciones asociadas como la alteración sensitiva, el linfedema y la limitación funcional que pueden afectar negativamente a la calidad de vida(153), especialmente, en pacientes vulnerables en las que el impacto de estas complicaciones puede resultar mucho mayor.

En el metaanálisis publicado por Liang en 2017, se evalúan dos estudios que plantean el impacto de la omisión del estudio axilar en el caso de tumores operables con axila clínicamente negativa. Los resultados indican que esta opción conlleva un aumento en la tasa de recidiva regional, pero sin afectar a la supervivencia global(154). Tabla 4.

Tabla 4. *Resultados comparativos entre cirugía axilar frente a no cirugía axilar (modificada de la referencia bibliográfica 154)*

Estudio	n	Criterios de inclusión	Seguim. (meses)	Tasa de recurrencia axilar (%)	Tasa de muerte por cáncer de mama (%)
<b>Martelli et al.</b>	219	65-80a cT1N0, <b>Tamoxifeno</b>	150	Cirugía axilar:0% No cirugía:3,6%	Cirugía axilar:7,3% No cirugía:9%
<b>Rudenstam et al.</b>	473	≥60a cN0, <b>Tamoxifeno</b>	79	Cirugía axilar:0,8% No cirugía:2,5%	Cirugía axilar:15,8% No cirugía:13,8%

Tabla 4. *Resultados comparativos entre cirugía axilar frente a no cirugía axilar (modificada de la referencia bibliográfica 154) (continuación)*

- **Recurrencia axilar:** RR 0.24 (IC 95%: 0.06 a 0.95; p = 0.04)
- **Recurrencia mamaria:** RR 1.20 (IC 95%: 0.55 a 2.64; p = 0.65)
- **Recidiva a distancia:** RR 1.17 (IC 95%: 0.75 a 1.82; p = 0.48)
- **Supervivencia Global:** RR 0.99 (IC 95% : 0.79 a 1.24; p = 0.92)
- **Supervivencia cáncer específica:** RR 1.07 (IC 95%: 0.72 a 1.57; p = 0.75)

De la misma manera, en otro estudio de cohortes retrospectivo de más de 2100 pacientes de 75 o más años, la tasa de recaída axilar a los 10 años fue del 5,2% para las pacientes con estadificación axilar incompleta con una supervivencia global equivalente entre las pacientes con y sin ella(155).

En base a estos estudios se considera que la tasa de enfermedad axilar sintomática derivada de la omisión del estudio axilar es baja, y en muchos casos podría ser rescatada quirúrgicamente. Además, teniendo en cuenta que la mayoría de las pacientes de edad avanzada tienen tumores con expresión de receptores hormonales por lo que recibirán tratamiento hormonal adyuvante, es poco probable que la estadificación axilar afecte a la decisión terapéutica sobre el tratamiento adyuvante posterior.

Así pues, las guías actuales consideran este abordaje como una opción razonable en el caso de tumores de bajo riesgo (menores de 2 cm, sin afectación ganglionar clínica y que sobreexpresen receptores hormonales), en los que no va modificar la actitud terapéutica posterior y en el caso de pacientes de edad muy avanzada o con elevada comorbilidad(83).

## **Radioterapia**

La radioterapia es generalmente bien tolerada en pacientes ancianas con buena situación funcional(156), sin embargo, la edad sigue suponiendo un factor de riesgo para no recibir RT adyuvante tras cirugía conservadora o mastectomía(157). Por otra parte, hay datos que indican que el riesgo de recurrencia local es menor a edades más avanzadas por lo que podrían disminuir también los beneficios de la RT adyuvante(158).

El riesgo de recurrencia local va a estar determinado por las características tumorales tales como el tamaño tumoral, el grado, la intensidad de expresión de RH y la presencia o no de invasión linfovascular, que tendrán que ser tenidas en cuenta junto con los factores que puedan afectar a la supervivencia a largo plazo como son las comorbilidades.

La opción de omitir la radioterapia en pacientes con cáncer de mama con tumores de pronóstico favorable (pequeño tamaño, sobreexpresión de RH y sin afectación ganglionar) está respaldada por un metaanálisis de 2017 que incluyó cuatro ensayos con 2387 mujeres de 70 o más años que recibieron hormonoterapia adyuvante con tamoxifeno(159). En este estudio, la radioterapia adyuvante resultó en una reducción modesta de la recurrencia mamaria, de 60 a 10 pacientes por 1000 a los 5 años, con efecto mantenido a los 10 años y sin diferencias en el riesgo de recurrencia a distancia ni en la supervivencia global. Tabla 5.

Tabla 5. Resultados comparativos entre radioterapia seguida de terapia endocrina frente a no radioterapia (modificada de la referencia bibliográfica 159)

Estudio	N ≥70	Criterios de inclusión	Seguimiento (años)	Recurrencia axilar (%)	Supervivencia global (%)
<b>CALGB 9343</b>	636	≥70 años T1 (≤2cm), N0, RH+, Tamoxifeno	12,6	RT: 2% No RT: 10%	RT: 67% No RT: 66%
<b>PRIME II</b>	1326	≥65 años T1/T2 (≤3cm), N0, RH+, Tamoxifeno	5	RT: 1% No RT: 4%	RT: 94% No RT : 98%
<b>Fyles</b>	325	≥70 años T1/T2 (≤5cm), N0, RH±, Tamoxifeno	7	RT: 2% No RT: 11%	RT: 74% No RT: 76%
<b>Fisher</b>	100	≥70 años T1 (<1cm), N0, RH ±, Tamoxifeno	5	RT: 0% No RT: 7%	No analizada
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Recaída mamaria a 5a:</b> RR 0.18 (IC 95%: 0.10 a 0.34; p &lt;0.05) A 10a: RR 0.27 (IC 95%: 0.13 a 0.54; p &lt;0.05)</li> <li>➤ <b>Recaída axilar:</b> RR 0.28 (IC 95%: 0.10 a 0,81; p &lt;0.05)</li> <li>➤ <b>Recaída a distancia:</b> RR 1.49 (IC 95%: 0.87 a 2.54; p 0.14)</li> <li>➤ <b>Supervivencia global:</b> RR 0.98 (IC 95% : 0.79 a 1.22; p 0.89)</li> </ul>					

Con esos datos se considera que puede ser razonable evitar la RT en mujeres de 65 años o mayores, con cáncer de mama de pequeño tamaño (<3 cm), sin afectación ganglionar, con HER2 negativo, con sobreexpresión de RE y márgenes de resección libres, que vayan a recibir tratamiento hormonal adyuvante. Se considerará también en pacientes frágiles con expectativa de vida corta(83).

Es importante recalcar que la radioterapia en casos de tumores avanzados (T3-T4 o N2-3) sí ha demostrado mejorar la supervivencia en población anciana, por lo que debería ofrecerse siempre que la expectativa de vida y la situación funcional lo justifiquen(158).

El régimen de RT considerado estándar consiste en la administración de 50 Gy con fracciones de 1,8-2 Gy al día durante 6 semanas. Este esquema puede resultar agotador para algunas pacientes, especialmente para aquellas con dificultad para el desplazamiento, por lo que se han desarrollado y siguen en estudio esquemas alternativos que faciliten la cumplimentación y reduzcan la intensidad de tratamiento.

Entre los más destacables se encuentran los esquemas hipofraccionados. Una de las opciones de esta modalidad, aceptada por la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO), consiste en la administración de 2,67 Gy por fracción durante 3 semanas hasta alcanzar 40 Gy. Se considera aplicable en casos de pacientes de 50 o más años, con tumores tratados con cirugía conservadora, con estadios de I-III y grados I-II, que no requieran RT sobre áreas ganglionares(160)(161). Otra variante son los esquemas semanales, actualmente reservados para pacientes frágiles o con dificultades para el desplazamiento.

Otras estrategias, de momento en estudio, incluyen la irradiación parcial de la mama, con la que se reduce el tiempo del tratamiento a una semana o la RT intraoperatoria, en la que se administra una única dosis de 20 Gy en el acto quirúrgico.

Por último, la opción de administrar RT exclusiva en sustitución de la cirugía ha demostrado desventaja en supervivencia frente a la intervención(162), por lo que quedará reservada sólo para situaciones en las que la cirugía y la terapia sistémica no sean factibles y en caso de necesidad de control local.

## Hormonoterapia

El tratamiento hormonal adyuvante reduce el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica por cáncer, por lo que debe ofrecerse como estándar a todas las pacientes con tumores >0,5cm y RH positivos, de forma independiente de la edad, siempre que sean candidatas a tratamiento médico.

En comparación con el tamoxifeno, los inhibidores de la aromatasas (IA) se consideran ligeramente superiores en la reducción del riesgo de recaída en mujeres mayores. En el metaanálisis del *Early Breast Cancer Trialists' Group* (EBCTCG) de 2010, en mujeres de 70 o más años, el tratamiento con IA durante 5 años resultó en la reducción de las recurrencias en comparación con tamoxifeno (14 frente a 17%; RR 0,78)(156).

Para la administración de cualquiera de los dos se debe tener en cuenta su perfil de toxicidad. Entre los efectos adversos más frecuentes de los IA se encuentra la pérdida de masa ósea, las artromialgias y la alteración del perfil lipídico, por lo que, en el caso de pacientes con comorbilidad cardiovascular u osteoporosis, esta opción puede ser menos adecuada. Durante su uso se debe considerar la administración de suplementos de calcio y Vitamina D, así como de terapias antirresortivas si fuera necesario. Algunos estudios han relacionado también estos fármacos con un declive en la función cognitiva, no obstante se requiere mayor evidencia para sacar conclusiones al respecto(163).

Sobre el empleo de tamoxifeno, si bien es cierto que preserva e incluso puede mejorar la masa ósea y el perfil lipídico en contraposición a los IA, aumentará el riesgo tromboembólico y de cáncer endometrial. En cualquier caso, se considera una alternativa razonable para aquellas pacientes que no toleren o en las que estén contraindicados los IA.

Uno de los principales problemas de la hormonoterapia en la población anciana es la falta de adherencia. La tasa de incumplimentación terapéutica documentada en pacientes de edad avanzada alcanza el 50%. Entre los factores relacionados con este fenómeno se encuentran la edad avanzada, los efectos adversos y la comorbilidad. La falta de información acerca del beneficio del tratamiento, el deterioro cognitivo y el bajo apoyo

social son otros de los determinantes a tener en cuenta por su influencia en la discontinuación del tratamiento(164)(165).

## **Quimioterapia**

La edad es un factor de riesgo para no recibir el tratamiento de quimioterapia adyuvante considerado estándar en la población más joven en base al estadio y subtipo tumoral(166). Los motivos subyacentes suelen estar relacionados con el miedo a la toxicidad y la creencia en muchos casos de que las pacientes ancianas obtienen menos beneficio del tratamiento.

Los datos disponibles demuestran que las pacientes ancianas que reciben quimioterapia adyuvante experimentan un beneficio en supervivencia similar al de la población más joven(167). En un estudio de pacientes de 70 años o más con comorbilidades y cáncer de mama con RH positivos y afectación ganglionar, la QT se asoció con una mejoría significativa en la supervivencia (*hazard ratio* 0.67; IC95% 0.48-0.93)(168). De forma similar, en otro estudio retrospectivo de pacientes de la misma edad con cáncer de mama triple negativo, se obtuvo un beneficio significativo en la supervivencia con la administración de QT adyuvante (*hazard ratio* 0.69; IC95% 0.60-0.80), incluso en los subgrupos de pacientes sin afectación ganglionar y con comorbilidades(169).

En contraposición, este beneficio se produce a costa de un aumento del riesgo de padecer toxicidades tanto agudas como a largo plazo, que pueden conllevar el deterioro funcional y de la calidad de vida de estas pacientes. En un estudio con 3500 pacientes de la base de datos SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results program*), se demostró que las pacientes mayores de 65 años en tratamiento con QT adyuvante tenían más del doble de riesgo de hospitalización que las pacientes jóvenes, incluso a pesar del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias de granulocitos(170). Asimismo, la tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento también se ha visto duplicada en las pacientes de 65 o más años con respecto a las de edad comprendida entre 51 y 64(167).

La magnitud del beneficio de la QT va a estar determinada por la biología y el estadio tumoral. Las pacientes con tumores triple negativos y HER2 positivos obtendrán mayor beneficio del tratamiento puesto que son histologías más agresivas con recidivas más precoces. En el caso de tumores luminales, en los que las recaídas se suelen producir más allá de los 5 años, el potencial beneficio de la quimioterapia está más cuestionado, sobretodo en aquellos casos en los que la expectativa de vida es limitada.

Se han desarrollado varias herramientas para estimar la mortalidad por cáncer de mama y el beneficio que pueda derivarse del tratamiento adyuvante, incluida la QT. Entre todas, se destaca la calculadora *PREDICT* puesto que en su diseño se incluyó un 32% de pacientes mayores de 65 años(171). *PREDICT* permite calcular la supervivencia global (SG) a 5, 10 y 15 años y ha sido validada en una cohorte de pacientes de los Países Bajos con media de edad de 75 años(172). El estudio demostró que la herramienta predecía con precisión la supervivencia global a 5 años (con una diferencia del 1,7%) pero que sobreestimaba la supervivencia a 10 años (con una diferencia del 4,5%). No obstante, se realizó un análisis estratificado por comorbilidad, que no se recoge como variable en *PREDICT*, destacando que en pacientes sin comorbilidad, la SG a 5 años tendía a subestimarse (-3,7%), mientras que en mujeres con  $\geq 4$  comorbilidades la supervivencia era inferior a la calculada (11,8%).

El balance riesgo-beneficio del tratamiento con QT es más dudoso en el caso de pacientes con cáncer de mama subtipo luminal, mayoritario en la población anciana en alrededor del 70% de los casos, y que además dispone de la terapia hormonal para reducir el riesgo de recurrencia. Los perfiles de expresión génica han sido desarrollados para determinar con mayor precisión el riesgo de recurrencia en tumores luminales en base a su perfil molecular y detectar aquellas pacientes que podrían beneficiarse o bien evitar la administración de QT adyuvante(173). La mayoría han sido validados para tumores sin afectación ganglionar, aunque algunas plataformas también han demostrado su valor predictivo para tumores con afectación entre 1 y 3 ganglios. Entre las aprobadas con este fin, *Oncotype DX Recurrence Score* (RS) es de las pocas que dispone de datos en población mayor de 70 años. En un análisis de datos de pacientes de 70 o más años procedentes de la base poblacional del SEER se objetivó que esta herramienta proporciona una información pronóstica similar a la de población más joven en cuanto a mortalidad específica y que aunque las pacientes ancianas presentan un ligero aumento

de casos de bajo riesgo, sigue existiendo un porcentaje significativo de casos de riesgo intermedio y alto riesgo que podría beneficiarse de recibir quimioterapia adyuvante(174).

Los medios anteriormente expuestos pueden usarse como punto de partida para estimar el potencial beneficio en supervivencia de la QT. No obstante, este dato debería acompañarse siempre de una evaluación global de la paciente mediante el empleo de la valoración geriátrica, la estimación de la expectativa de vida, el riesgo de toxicidad así como de sus preferencias(82). Para el cálculo del riesgo de toxicidad con la quimioterapia se destacan las herramientas CARG(41), CRASH(52) y la recientemente publicada *CARG-Breast Cancer*(51), expuestas en el apartado de VG.

### ➤ **Esquemas de quimioterapia adyuvante**

Existe un sesgo de selección en los ensayos acerca de la QT adyuvante en cáncer de mama, donde no solo la proporción de pacientes ancianas incluida es baja, sino que son pacientes con excelente condición física que en muchas ocasiones no representa a gran parte de la población.

No se dispone de un esquema óptimo definido para las pacientes ancianas y se ha demostrado que las maniobras para tratar de reducir la toxicidad, como la reducción de dosis, puede impactar negativamente en la eficacia del tratamiento(175).

### ***Enfermedad HER2 negativa***

Los esquemas considerados estándar en la población general, por ser los más eficaces, incluyen la combinación secuencial de antraciclinas y taxanos, habitualmente doxorubicina y ciclofosfamida seguidas de paclitaxel (AC-T)(176). Estos esquemas carecen de datos prospectivos en población anciana y se asocian a altas tasas de toxicidad hematológica(177), tasas de hospitalización de hasta el 30%(170) y aumento de muertes secundarias a la toxicidad(178). Como consecuencia, se reservan para pacientes muy seleccionadas con enfermedad de alto riesgo y ausencia de comorbilidad.

Se han investigado regímenes no estándar en monoterapia para tratar de mejorar la tolerancia al tratamiento manteniendo la eficacia, todos sin éxito hasta la fecha. El CALGB llevó a cabo un ensayo aleatorizado en 633 mujeres de 65 años o más con estadios I a IIIB que comparó el empleo de capecitabina adyuvante con los esquemas estándar AC (ciclofosfamida y doxorrubicina) o CMF (ciclofosfamida, metotrexate y fluorouracilo). Como resultado, el grupo tratado con capecitabina obtuvo el doble de probabilidad de recaída (68% vs 85%, HR 2,09, IC95%: 1,38 a 3,17), y casi el doble de probabilidad de muerte que el grupo de tratamiento estándar (86% vs 91%; HR 1,85, IC95% 1.11-3.08)(179). Otro ensayo posterior fase III, volvió a demostrar la futilidad de la capecitabina en el contexto adyuvante en comparación con placebo(180). El docetaxel semanal también se ha propuesto como alternativa de régimen adyuvante en un ensayo con 601 pacientes de entre 65 y 79 años, comparado con CMF(181). Los resultados en eficacia no mostraron diferencias estadísticamente significativas pero la toxicidad fue mayor con docetaxel, asociada al empeoramiento en la calidad de vida. Por último, el paclitaxel semanal se comparó con el esquema AC en un ensayo fase III de no inferioridad, en este caso no específico de población anciana que, aunque no logró su objetivo principal, sí mostró un mejor perfil de toxicidad con escasa diferencia en supervivencia global (1%)(182). Por tanto, con estos datos, la recomendación general sigue siendo el empleo de esquemas de combinación, aunque el paclitaxel semanal podría considerarse como opción en pacientes no candidatas a poli-quimioterapia(183).

Los regímenes clásicos AC y CMF, han sido ampliamente utilizados en cáncer de mama y se han mostrado factibles en estudios prospectivos en población anciana. En general el esquema basado en antraciclinas AC se ha asociado con menor incidencia de efectos adversos no hematológicos y mayor adherencia que CMF(179). Sin embargo, el uso de antraciclinas está limitado por el riesgo asociado de cardiotoxicidad, para el que la edad supone un factor de riesgo independiente(184), además del producido por otras comorbilidades como la enfermedad coronaria, la hipertensión y la diabetes, de alta prevalencia en esta población. Estrategias como el uso de formulaciones liposomales, tiempos de infusión más prolongados y medidas cardioprotectoras, se recomiendan para disminuir el riesgo de toxicidad cardíaca(184).

Como alternativa en tumores con menor riesgo de recaída y para evitar la toxicidad cardíaca en las pacientes no candidatas, se han propuesto esquemas de combinación libres

de antraciclinas. El esquema basado en taxanos TC (docetaxel y ciclofosfamida) se ha postulado como el preferido en población anciana por mostrarse superior en supervivencia global y libre de recaída al AC, incluso en mayores de 65 años, aunque estos datos proceden de un análisis de subgrupos(185). Como contra, el empleo de este régimen conlleva un aumento de las tasas de neutropenia febril que alcanza hasta el 80% en algunos estudios(186). Por ello se recomienda su uso asociado a factores estimuladores de colonias de granulocitos como profilaxis 1ª(183). Publicaciones posteriores específicas de población anciana han mostrado tasas de toxicidad aceptables e índices de cumplimentación mayores del 90%(187). Finalmente, se ha comparado este esquema con el estándar basado en antraciclinas y taxanos (AC-T) en un análisis conjunto de los ensayos ABC que incluyó un 29% de pacientes de 60 o más años(188). En este estudio el empleo de antraciclinas demostró una mejora de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) con respecto a 6 ciclos de TC, aunque el valor absoluto del beneficio fue pequeño. En el análisis exploratorios de subgrupos se sugirió que el beneficio se produjo en las pacientes con tumores triple negativos y en aquellos con RH positivos con afectación ganglionar.

El esquema clásico CMF quedaría relegado para pacientes con contraindicaciones para antraciclinas y taxanos. Suele emplearse la formulación intravenosa por ser más práctica, aunque la oral se considera más eficaz(189). Cabe recordar que el riesgo de toxicidad grave, incluida la toxicidad hematológica y de mucosas es mayor en pacientes de  $\geq 65$  años en comparación con mujeres más jóvenes por lo que el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF) profiláctico se considera razonable para reducir el riesgo de neutropenia febril(190).

### ***Enfermedad HER2 positiva***

Para las pacientes con tumores que sobreexpresen HER2, la adición de trastuzumab a la QT mejora la supervivencia, reduce el riesgo de recidiva y se ha demostrado tolerable en población anciana(191).

De forma similar a la población HER2 negativa, la combinación del trastuzumab con los esquemas estándar de antraciclinas y taxanos se ha estudiado principalmente en pacientes

jóvenes con buen estado general. Además, el problema de la cardiotoxicidad asociado a las antraciclinas resulta agravado con el riesgo del trastuzumab de producir insuficiencia cardiaca congestiva(192). Es por ello que este régimen tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia se reserva para pacientes con alto riesgo de recidiva, altamente seleccionadas y con ausencia de comorbilidad cardiovascular(193).

De entre las combinaciones libres de antraciclinas, el régimen de docetaxel, carboplatino y trastuzumab (TCH) es una opción válida, aunque en el estudio se excluyeron las pacientes mayores de 70 años(194). En un estudio retrospectivo de pacientes mayores de 65 años de la base poblacional SEER en el que se comparó con el esquema estándar de antraciclinas y taxanos, la eficacia fue similar entre ambos esquemas pero también lo fue la tasa de efectos adversos graves, por lo tanto, resulta poco aplicable a la mayoría de las pacientes. Como alternativa, se han estudiado combinaciones de trastuzumab con esquemas más tolerables como TC(195) o paclitaxel semanal(196), que aunque con buenos resultados, ambos han sido investigados en población con bajo riesgo de recaída (estadios I y II). A pesar de ello y dada la relación favorable riesgo/beneficio, se suelen emplear en población anciana también de alto riesgo.

El pertuzumab adyuvante asociado a trastuzumab con los esquemas AC-T o TCH posee también escasos datos en población anciana. Teniendo en cuenta que el beneficio de su adición en términos de SLE es menor y que la diarrea asociada a su empleo puede ser una toxicidad limitante en esta población, su empleo queda relegado a pacientes todavía más seleccionadas(193).

En cuanto a la duración del trastuzumab, se recomienda completar el año de tratamiento igual que en la población más joven, lo que resulta tolerable para la mayoría de las pacientes(197). No obstante, una duración menor puede ser una opción para reducir el riesgo de cardiotoxicidad, en caso de efectos secundarios o en tumores de bajo riesgo(198)(193).

Siguen en marcha estudios para dilucidar si opciones como el trastuzumab en monoterapia o el trastuzumab emtansina (TDM1) pueden ser suficientes para el control de la enfermedad micrometastásica en el contexto adyuvante. Como ejemplo, el estudio RESPECT que investigó el trastuzumab en monoterapia, aunque no pudo realizar el

análisis planificado por falta de eventos, reveló que la pérdida de supervivencia debido a la omisión de QT fue inferior a 1 mes a los 3 años(199), por lo que la monoterapia con trastuzumab y en combinación con hormonoterapia en los tumores hormonosensibles podría ser una opción válida para pacientes de edad avanzada(193).

### **Evolución y seguimiento**

Múltiples estudios han demostrado la asociación entre la edad avanzada al diagnóstico y el aumento de la mortalidad específica por cáncer de mama, especialmente a partir de los 80 años(166)(200)(201)(202). Los argumentos más empleados para justificarlo son la administración de un tratamiento oncológico subóptimo(139) así como el diagnóstico en estadios más avanzados de la enfermedad y, en consecuencia, de peor pronóstico(143). Sin embargo, en varios de ellos, esta disminución en la supervivencia se mantiene a pesar del ajuste por estadio y tratamiento recibido(200)(203).

No existen recomendaciones específicas en cuanto al seguimiento de las pacientes ancianas con cáncer de mama. La evidencia disponible indica que el riesgo de recidiva locorregional y contralateral disminuye con la edad(204)(205). Teniendo en cuenta, además, la reducción del riesgo que se obtiene con la administración del tratamiento adyuvante con RT y hormonoterapia y la probabilidad de morir por otras causas, se ha cuestionado el beneficio del seguimiento con mamografía. En un estudio de seguimiento que analizó esta cuestión en más de 1800 pacientes de  $\geq 65$  años diagnosticadas de cáncer de mama precoz, se demostró que el seguimiento con mamografía reducía la mortalidad específica por cáncer incluso más allá de los 5 años del diagnóstico(206). En general, y al igual que el resto de pruebas diagnósticas, se deberá tener en cuenta de forma individualizada el balance riesgo/beneficio en función de la probabilidad de recidiva, la situación de salud de la paciente y su expectativa de vida. Se considera justificado omitir el seguimiento en pacientes con una expectativa de vida inferior a 5-10 años y en aquellas no candidatas a recibir nuevos tratamientos en caso de recidivas(207).

# JUSTIFICACIÓN

Más del 50% de los casos de cáncer de mama y tres cuartas partes de la mortalidad se producen a partir de los 65 años.

Una de las mayores dificultades en el tratamiento del cáncer de mama localizado en población anciana estriba en seleccionar aquellas pacientes cuyo riesgo de mortalidad específica por cáncer es mayor que el riesgo de morir por otras causas. Mientras que unos estudios indican que las pacientes ancianas se diagnostican en estadios más avanzados, reciben tratamientos subóptimos y tienen mayor mortalidad específica por cáncer comparado con la gente joven, otros sugieren que muchas pacientes reciben tratamientos excesivos sin impacto en la supervivencia. Sin embargo, resulta difícil diseñar ensayos prospectivos aleatorizados en este contexto que además, no representan al total de la población que se asiste en la consulta, y no disponemos de datos específicos de lo que sucede en nuestro medio.

En la práctica clínica habitual, un porcentaje importante de pacientes fallecen a causa de los riesgos competitivos de mortalidad o abandonan el seguimiento por deterioro clínico no condicionado por la enfermedad oncológica. Los datos de este subgrupo no suelen reportarse en la literatura puesto que los estudios seleccionan a las pacientes con mejores condiciones de salud para evaluar el impacto de los tratamientos. Por otra parte, la valoración geriátrica ha demostrado claros beneficios en la evaluación y el abordaje del paciente anciano con cáncer, no obstante, su empleo está todavía lejos de estandarizarse y existe falta de consenso en cuestiones como la mejor forma de ponerla en práctica o las escalas a emplear para evaluar cada dominio.

Este estudio pretende demostrar de forma prospectiva la capacidad predictiva de la valoración geriátrica en la muerte por causa no tumoral y en la pérdida del seguimiento por deterioro clínico no secundario al cáncer, en la población anciana con cáncer de mama localizado en el Departamento de Salud Dr. Peset. Esto ayudaría a seleccionar aquellas pacientes que no se beneficiarán de tratamientos oncológicos agresivos susceptibles de empeorar su calidad de vida.

Adicionalmente, se pretende hacer una revisión exhaustiva de las características geriátricas y clínicas de la muestra, los patrones de tratamiento y sus efectos en la

supervivencia, así como de las variables que puedan estar relacionadas con la decisión terapéutica y la evolución de los pacientes.

# HIPÓTESIS

- La valoración geriátrica tiene valor predictivo a la hora de detectar aquellas pacientes que abandonarán el seguimiento a causa de deterioro clínico o fallecimiento por motivos no relacionados con el cáncer.

# OBJETIVOS

## Objetivo principal

- **General:** evaluar la supervivencia libre de deterioro como característica diferencial de las pacientes ancianas con cáncer de mama localizado diagnosticadas y tratadas en el Servicio de Oncología del Hospital Universitario Dr. Peset, así como el impacto pronóstico de la valoración geriátrica en la misma.
  
- **Específicos:**  
Como objetivos co-primarios, se plantea evaluar la asociación de las escalas ICO y BALDUCCI con la supervivencia libre de deterioro y con la supervivencia global.
  - Asociación con la supervivencia libre de deterioro.
  - Asociación con la supervivencia libre de deterioro a 36 meses.
  - Asociación con la supervivencia global.
  - Asociación con la supervivencia global a 36 meses.

## Objetivos secundarios

### 1) Objetivo secundario #1:

Describir las características demográficas, clínicas, y el tratamiento oncológico administrado.

### 2) Objetivo secundario #2:

Describir los resultados de la evaluación geriátrica en la población de estudio y de los grupos definidos al aplicar las diferentes escalas.

### 3) Objetivo secundario #3:

Evaluar la supervivencia libre de deterioro, supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia cáncer específica en el conjunto de la muestra.

### 4) Objetivo secundario #4:

Evaluar la distribución de las variables clínicas y analíticas con factor pronóstico en los diferentes grupos de la valoración geriátrica.

### 5) Objetivo secundario #5:

Comparar la información de las diferentes escalas de la valoración geriátrica que evalúan un mismo ámbito y determinar el grado de concordancia (Kappa) entre ellas.

**6) Objetivo secundario #6:**

Analizar la capacidad de las diferentes escalas de la valoración geriátrica para determinar la situación de fragilidad (tipificación ICO o BALDUCCI).

**7) Objetivo secundario #7:**

Evaluar el valor pronóstico de las variables clínicas y analíticas en la supervivencia global, supervivencia libre de deterioro, supervivencia libre de recaída y supervivencia cáncer específica.

**8) Objetivo secundario #8:**

Evaluar el valor pronóstico de los diferentes aspectos de la valoración geriátrica en la supervivencia global, supervivencia libre de deterioro, supervivencia libre de recaída y supervivencia cáncer específica.

**9) Objetivo secundario #9:**

Evaluar los factores asociados a la no administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con indicación clínica.

**10) Objetivo secundario #10:**

Evaluar el valor pronóstico de la escala de predicción de toxicidad (CARG) en la toxicidad, la supervivencia y otros aspectos del tratamiento.

# **METODOLOGÍA**

## 1) Diseño del estudio

Se trata de un estudio epidemiológico observacional, longitudinal, prospectivo en el que se analizan las características clínicas y geriátricas, así como el riesgo de toxicidad a la quimioterapia en la población anciana con cáncer de mama en estadio precoz, diagnosticada en el Hospital Universitario Dr. Peset y atendida de forma ambulatoria del Servicio de Oncología Médica.

El estudio presenta elementos analíticos de un estudio de cohortes dado que se analiza la correlación del resultado de la VG y las características clínicas con la supervivencia libre de deterioro, global, cáncer específica y libre de recaída.

## 2) Población del estudio

Pacientes de 70 o más años diagnosticadas de cáncer de mama localizado (estadios I a III) y atendidas de forma ambulatoria en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Dr. Peset de Valencia en el periodo entre enero de 2015 a diciembre de 2018.

## 3) Criterios de inclusión / exclusión

### **Criterios de inclusión:**

- Edad igual o superior a 70 años.
- Diagnóstico de cáncer de mama en estadios I a III de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC-TNM) en su séptima edición.
- Atendidas como primera visita en consulta ambulatoria del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Dr. Peset durante el periodo del estudio.
- Firma del consentimiento informado por escrito.

### **Criterios de exclusión:**

- Incumplimiento de alguno de los requisitos anteriormente expuestos.

#### 4) Procedimiento del estudio

Las pacientes fueron incluidas de forma consecutiva. Recibieron la información acerca del estudio por parte del oncólogo en la primera visita ambulatoria al Servicio de Oncología. Se entregó la hoja informativa y se solicitó el consentimiento informado en todos los casos (*anexos 1 y 2*). Ese mismo día o en días posteriores, en un plazo no superior a una semana, se realizó la valoración geriátrica a través de diferentes escalas (*anexo 3*) por parte de la investigadora principal y/o una enfermera específicamente entrenada para ello. El seguimiento se llevó a cabo de la forma habitual en la práctica clínica. Las pacientes fueron seguidas hasta su fallecimiento o hasta el 28/02/21. La información sobre las variables clínicas, analíticas y la evolución se obtuvo de los datos registrados en la historia clínica electrónica (Orion Clinic ®).

#### 5) Variables del estudio

##### Variable principal:

- Supervivencia libre de deterioro: tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta el fallecimiento por causa no tumoral o el cese del seguimiento por deterioro clínico que impide continuarlo, sin recidiva tumoral constatada.

##### Variables secundarias:

- Edad al diagnóstico.
- Escolaridad: Considerada como alta en caso de estudios secundarios, baja en caso de estudios primarios y analfabeta en caso de no haber cursado estudios.
- Variables clínicas:
  - Tumorales: Forma de diagnóstico, fecha del mismo (se consideró la fecha de biopsia), estadificación tumoral mediante la clasificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC-TNM) en su 7ª edición, tamaño tumoral, número de ganglios afectados, histología, grado histológico, estado de los receptores de estrógenos y progesterona, sobreexpresión o no del receptor HER2, grado de diferenciación celular (Ki-67).

- Tratamientos recibidos: Causa de no recibirlo en caso indicado; Cirugía (modalidad); Hormonoterapia (modalidad); Radioterapia; Quimioterapia: momento de su administración, esquema utilizado, reducción o no de dosis, retrasos, toxicidad observada tanto hematológica como no hematológica y grados de la misma según los criterios de toxicidad de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5(208), asociación o no de factores estimuladores de colonias, cumplimentación del tratamiento y causa en caso de no finalizarla.
- Evolución: Aparición o no de recidiva, fecha y localización de la misma; fecha de la última visita.
- Variables analíticas:
  - Creatinina (mg/dL); Proteínas (se consideró hipoproteïnemia para valores <6,4 gr/dl); Albúmina (se consideró hipoalbuminemia para valores <3,4 gr/dl), Hemoglobina (resultado categorizado como: normal si valor  $\geq 12$ ; anemia leve entre 11-11,9; moderada entre 8-10,9, severa si <8 gr/dL), recuento absoluto de linfocitos y neutrófilos ( $10^3/\mu\text{L}$ ), índice neutrófilo/linfocito (se estableció el punto de corte para fragilidad y mal pronóstico en >3), plaquetas ( $10^3/\mu\text{L}$ ).
- Valoración geriátrica (*Anexo 3*):
  - Escalas de cribado geriátrico:
    - Escala *Vulnerable Elders Survey* – 13: punto de corte para efectos adversos (riesgo de deterioro funcional o muerte)  $\geq 3$ .
    - Escala G8: punto de corte para efectos adversos (vulnerabilidad o fragilidad)  $\leq 14$ .
  - Situación funcional:
    - Escala de ECOG.
    - Índice de Barthel; Resultado categorizado como: 100 = independiente; 60 o más = dependencia leve; entre 45-55 = dependencia moderada; entre 20-40 = dependencia grave; <20 = dependencia total.

- Índice de Katz: Resultado categorizado como: 6 = normal; 5 = dependencia leve; 3-4 = dependencia moderada;  $\leq 2$  = dependencia severa.
  - Escala de Lawton y Brody: Resultado categorizado como anormal si resultado  $< 8$ .
  - Short Physical Performance Battery (SPPB): Resultado categorizado como anormal si  $< 10$ .
- Comorbilidad:
  - Índice de comorbilidad de Charlson: Resultado categorizado como: 0-1 puntos = ausencia de comorbilidad; 2 puntos = comorbilidad baja;  $\geq 3$  puntos = comorbilidad alta.
  - Escala de CIRS-G: Resultado categorizado como: puntuación total, número de categorías afectas, número de categorías de gravedad 3 y/o 4.
- Estado Nutricional:
  - Peso (Kg), Talla (cm)
  - Índice de masa corporal: categorizado como:  $< 18,5$  = bajo peso, 18,5-24,9 = peso normal; 25-29,9 = sobrepeso; 30 - 34,5 = obesidad grado 1; 35 - 39,9 = obesidad grado 2;  $> 40$  = obesidad grado 3.
  - Test *Mini Nutritional Assessment*: Resultado categorizado como: 12-14 = estado nutricional normal; 8-11 puntos = riesgo de malnutrición, 0-7 puntos = malnutrido.
- Capacidad Cognitiva:
  - Cuestionario abreviado del estado mental de Pfeiffer: Resultado categorizado como: 0-2 errores = normal; 3-7 errores = deterioro mental leve-moderado; 8-10 errores = deterioro mental severo. En caso de baja escolaridad se permitió un error más.
  - Test *Mini Mental State Examination* (MMSE): Categorizado según el nivel de estudios; En estudios secundarios: puntuación 19-23 = deterioro cognitivo leve; 14-18 = moderado;  $< 14$  = grave. En estudios primarios: puntuación 16-20 = deterioro cognitivo leve; 12-15 =

moderado; <12 = grave. En analfabetas: puntuación 13-17 = deterioro cognitivo leve; 10-12 = moderado; <10 = grave.

- Test del dibujo del Reloj: punto de corte para deterioro cognitivo ≤6.

○ Estado emocional:

- Escala Geriátrica de Depresión (GDS) de Yesavage (versión reducida): Resultado categorizado como: 0-5 = Normal; 6-9 = depresión leve; ≥10 = depresión establecida.

○ Situación social:

- Escala de valoración socio-familiar de Gijón: Resultado categorizado como <7 puntos = situación social buena, 8-9 puntos = situación intermedia, >10 puntos = deterioro social severo.
- Escala de MOS abreviada: punto de corte para bajo apoyo social ≤15.

○ Síndromes geriátricos:

Presencia de: Inmovilidad, inestabilidad y caídas (en los últimos 6 meses), incontinencia urinaria o fecal, demencia, síndrome confusional, infecciones, desnutrición, baja agudeza visual o auditiva, depresión, insomnio y polifarmacia (considerado como toma de ≥5 fármacos al día).

○ Expectativa de vida:

Porcentaje de mortalidad calculado según el Índice de Lee-Schomberg.

Puntos	Riesgo de mortalidad a 5 años	Riesgo de mortalidad a 10 años	Expectativa de vida (años)
0 - 1	1 - 2%	2 - 5%	33.1 - 35.4
2 - 3	2 - 4%	7 - 10%	23.7 - 30.1
4 - 5	6 - 8%	15 - 23%	17.7 - 21.1
6 - 7	9 - 15%	34 - 43%	12.6 - 14.3
8 - 9	20%	52 - 58%	8.9 - 10
10 - 11	28 - 45%	52 - 82%	5.0 - 7.2
12 - 13	44 - 59%	83 - 91	3.8 - 5.1
≥14	63%	93%	2.9

○ Riesgo de toxicidad al tratamiento:

Escala CARG: Bajo (%), Medio (%), Alto (%).

Puntuación total de riesgo		% de riesgo
<b>Bajo</b>	0 to 3	25%
	4 to 5	32%
<b>Medio</b>	6 to 7	50%
	8 to 9	54%
<b>Alto</b>	10 to 11	77%
	12 to 19	89%

○ Tipificación del paciente:

○ Clasificación del ICO: Tipología I = 0-3 puntos, Tipología II = 4-5 puntos, Tipología III = 6-8 puntos, Tipología IV >8 puntos.

○ Clasificación de Balducci:

- “Fit”: ≤85 años, independiente para ABVD e instrumentales, sin comorbilidades G3-4 y sin síndromes geriátricos.
- Vulnerable: ≤85 años, con índice de Katz >5, sin síndromes geriátricos, con 1-2 comorbilidades G3-4 o con índice de Lawton ≤7.
- Frágil: >85 años, ≥3 comorbilidades G2-3, y/o índice de Katz ≤5 y/o ≥1 síndrome geriátrico.

○ VARIABLES DE EFECTO:

- Supervivencia libre de deterioro: tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta el fallecimiento por causa no tumoral o el cese del seguimiento por deterioro clínico que impide continuarlo, sin recidiva tumoral constatada.
- Supervivencia global: tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.
- Supervivencia cáncer específica: tiempo desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte por causa tumoral.
- Supervivencia libre de progresión: tiempo desde el diagnóstico hasta la fecha de recidiva tumoral.

## 6) Análisis estadístico

Los criterios para definir las **variables clínicas**, la categorización de las **variables de la evaluación oncogeriátrica** así como las **variables de efecto** (supervivencia libre de deterioro, supervivencia global, supervivencia libre de recaída, supervivencia cáncer específica) se encuentran detallados en el capítulo de *Metodología, apartado número 5*.

Para la evaluación del **objetivo primario (evaluación del valor pronóstico de la valoración geriátrica en la supervivencia libre de deterioro)** del estudio, se seguirá la metodología detallada a continuación.

La asociación entre la supervivencia libre de deterioro y global con la valoración geriátrica se evaluará mediante **modelos de regresión de Cox** univariante. Se evaluará la asociación tanto con la función temporal continua como con la tasa de supervivencia a 36 meses. Las variables independientes (ICO, BALDUCCI) se evaluarán tanto con sus categorías originales (ICO 1, 2, 3, o 4; BALDUCCI fit, vulnerable, frágil) como agrupadas (ICO 1-2 vs 3-4, BALDUCCI fit-vulnerable vs frágil).

Para determinar la función de supervivencia, mediana e intervalo de confianza al 95%, se utilizará el método de Kaplan-Meier; se compararán las curvas mediante el test de log-rank. Para el cálculo de la *hazard ratio* de la exposición se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariante. Se obtendrá la tasa de supervivencia a 36 meses mediante al análisis de Kaplan-Meier. La *hazard ratio*, intervalo de confianza y significación estadística (p-valor) se evaluará mediante modelos de regresión de Cox con tiempo de seguimiento truncado a 36 meses.

El análisis estadístico seguirá los siguiente pasos:

- (1) Describir las características demográficas, clínicas, y tratamiento oncológico administrado.
- (2) Describir los resultados de la evaluación geriátrica en la población de estudio y de los grupos definidos al aplicar las diferentes escalas.
- (3) Evaluar la supervivencia libre de deterioro, supervivencia global, supervivencia libre de progresión y supervivencia cáncer específica en el conjunto de la muestra.

Para la evaluación de los objetivos secundarios #1-3, se realizará un **análisis descriptivo** inicial de la muestra. Para las variables nominales y ordinales se utilizarán tablas de frecuencia y porcentajes. Para las variables continuas se utilizarán las medidas de tendencia central (media, mediana, intervalo intercuartil) y de dispersión (desviación típica, varianza o rango). Para las variables de tiempo-evento (supervivencia) se realizarán estimaciones con el método de Kaplan Meier (curvas de supervivencia) con la mediana de supervivencia como estimador puntual.

- (4) Evaluar la distribución de las variables clínicas y analíticas con factor pronóstico en los diferentes grupos de la valoración geriátrica.

Para la evaluación del objetivo secundario #4, la evaluación de la asociación se realizará mediante el cálculo de proporciones (%) en tablas de contingencia (variables categóricas) y de la media y mediana de cada uno de los grupos (variables continuas). El grado de asociación se evaluará mediante **modelos de regresión logística** (variables categóricas) y **modelos de regresión lineal** (variables continuas) con la tipificación geriátrica como variable independiente.

- (5) Comparar la información de las diferentes escalas de la valoración geriátrica que evalúan un mismo ámbito y determinar el grado de concordancia (Kappa) entre ellas.

Para la evaluación del objetivo secundario #5, se agruparán las diferentes escalas dentro de las diferentes dimensiones:

- Cribado de Fragilidad: escala VES-13, cuestionario G8.
- Situación Funcional: índice de Barthel, escala Katz, escala Lawton-Brody, SPPB.
- Capacidad Cognitiva: escala MMSE, cuestionario de Pfeiffer, test del Reloj.
- Situación Social: escala de MOS, escala de Gijón.
- Comorbilidad: escala CIRS-G, Charlson.
- Tipificación geriátrica: ICO, BALDUCCI.

Se elaborarán tablas de contingencia para valorar la proporción de casos (%) en los que se observa coincidencia entre las diferentes escalas. Para evaluar el grado de

concordancia, se calculará el **Índice Kappa** con sus respectivo IC95% y significación estadística (p-valor). Se considerará el grado de acuerdo de la siguiente manera:  $\kappa \leq 0,20$ : muy deficiente;  $\kappa$  de 0,21 a 0,40: pobre;  $\kappa$  de 0,41 a 0,60: moderado;  $\kappa$  de 0,61 a 0,80: bueno; y  $\kappa$  de 0,81 a 1,00: excelente. Para las escalas de cribado de fragilidad se realizará, además, un cálculo de la **sensibilidad, especificidad y valores predictivos negativo y positivo** en su asociación con ICO (ICO 1-2 vs 3-4) y BALDUCCI (fit-vulnerable vs frágil).

- (6) Analizar la capacidad de las diferentes escalas de la valoración geriátrica para determinar la situación de fragilidad (tipificación ICO o BALDUCCI).

Para la evaluación del objetivo secundario #6, se utilizarán **modelos de regresión ordinal**, con las variables de tipificación geriátrica (ICO, BALDUCCI) como variables categóricas ordinales. Se incluirán las diferentes escalas de evaluación geriátrica como variables independientes del modelo; podrán agruparse dichas escalas en caso de observarse un número reducido de casos en alguno de los subgrupos. El rendimiento global de cada uno de los modelos se evaluará mediante el *Akaike Information Criterion* (AIC), una medida del grado de asociación (*goodness of fit*) entre variable dependiente e independiente.

- (7) Evaluar el valor pronóstico de las variables clínicas y analíticas en la supervivencia.  
(8) Evaluar el valor pronóstico de los diferentes aspectos de la valoración geriátrica en la supervivencia.

Para la evaluación de los objetivos secundarios #7-8, se utilizará tanto el **Método de Kaplan Meier** como modelos de **Regresión de Cox univariante**. Para determinar la función de supervivencia, mediana e intervalo de confianza al 95%, se utilizará el método de Kaplan-Meier. Para el cálculo de la *hazard ratio* de la exposición se utilizará el modelo de riesgos proporcionales de Cox univariante.

- (9) Evaluar los factores asociados a la no administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con indicación clínica.

Para la evaluación del objetivo secundario #9, se analizarán únicamente las pacientes con indicación oncológica de tratamiento adyuvante. Se clasificará estas pacientes de acuerdo a si recibieron quimioterapia adyuvante o si, por el contrario, no la recibieron a pesar de tener indicación de tratamiento. La asociación entre las diferentes variables clínicas y la administración de quimioterapia adyuvante se realizará mediante **modelos de regresión logística univariante**. De la misma manera, se evaluará la asociación de las diferentes escalas de valoración geriátrica con la administración de quimioterapia adyuvante. Para evaluar si la información de la valoración geriátrica es independiente de las características clínicas, se construirán diferentes **modelos de regresión logística multivariante** que incluyan las variables clínicas que resulten estadísticamente significativas en el análisis univariante y las diferentes escalas de la valoración geriátrica.

- (10) Evaluar el valor pronóstico de la escala de predicción de toxicidad (CARG) en la toxicidad, la supervivencia y otros aspectos del tratamiento.

Para la evaluación del objetivo secundario #10, se realizarán los siguientes análisis. Para evaluar la asociación de la escala CARG con la probabilidad de recibir quimioterapia, la toxicidad experimentada así como otros aspectos del tratamiento (uso de monoterapia o poliquimioterapia, administración de antraciclinas, reducción de dosis, empleo de factores estimuladores de colonias), se utilizarán **modelos de regresión logística univariante**. En el primer caso se incluirán todas las pacientes, mientras que en el resto de casos mencionados se restringirá el análisis a pacientes tratadas con quimioterapia adyuvante. Para la evaluación del valor pronóstico de la escala CARG, se utilizará el método de Kaplan Meier (estimación de medianas de supervivencia en los diferentes grupos de acuerdo a la escala CARG) y modelos de regresión de Cox univariante de forma análoga a lo descrito previamente (objetivos secundarios #7 y #8).

Todos los contrastes se interpretarán con un riesgo alfa del 5% ( $p < 0,05$ ) y las estimaciones irán acompañadas del Intervalo de Confianza del 95% (IC95%). Dada la naturaleza exploratoria de la mayoría de análisis, no se contempla la realización de un ajuste por comparaciones múltiples. Los cálculos se realizarán con el programa estadístico RStudio (Version 1.0.143 – RStudio, Inc.).

## 7) Cálculo del tamaño muestral

Dada la ausencia de datos en la literatura referentes a la supervivencia libre de deterioro en pacientes ancianas con cáncer de mama localizado, se decidió utilizar la supervivencia global en dicha población de pacientes para el cálculo del tamaño muestral.

En el ensayo CALGB 49907(179) se aleatorizó a 600 pacientes con edad  $\geq 65$  años diagnosticadas de cáncer de mama localizado y tamaño  $\geq 1$  cm a recibir tratamiento adyuvante con quimioterapia estándar frente a quimioterapia con capecitabina. No se demostró la no-inferioridad de capecitabina adyuvante frente a la quimioterapia estándar en pacientes  $\geq 65$  años. Entre las pacientes tratadas con quimioterapia estándar, se observó una supervivencia global a 3 años de 91%.

Para el cálculo del tamaño muestral, por tanto, tomamos como hipótesis nula una supervivencia global a 3 años del 90% en pacientes candidatas a tratamiento sistémico según la valoración geriátrica con la escala BALDUCCI (fit / vulnerables), de acuerdo a los resultados del brazo control del ensayo CALGB 49907. Consideramos que una disminución del 25% en la supervivencia global a tres años en pacientes frágiles sería un *endpoint* clínicamente relevante para demostrar la utilidad de la evaluación geriátrica en esta población.

Por tanto, para el cálculo del tamaño muestral, se planteó evaluar la diferencia en el riesgo de muerte a 3 años, con la hipótesis de una supervivencia global a 3 años del 90% en pacientes BALDUCCI fit o vulnerables (H0) frente a una supervivencia global a 3 años del 65% en pacientes BALDUCCI frágiles (H1).

Asumimos los siguientes supuestos:

- H0: supervivencia global a 3 años: 90%
- H1: supervivencia global a 3 años: 65%
- Alfa (unilateral): 5%
- Potencia: 80%
- Ratio fit/vulnerable frente a frágil: 1:1

Con ello, calculamos un tamaño muestral de 84 pacientes necesarios (comparación de dos proporciones, aproximación de Fleiss con corrección por continuidad)(209,210), 42 por grupo. El cálculo de tamaño muestral se realizó mediante la herramienta online RiskCalc.org, disponible en <http://riskcalc.org:3838/samplesize/>.

La selección del punto de corte a 36 meses para la supervivencia global se realizó en base a los resultados publicados del ensayo CALGB 49907 además del tamaño de la muestra esperada de acuerdo a la casuística del hospital, el tiempo de reclutamiento y de seguimiento disponible.

En el momento del análisis de datos, un total de 84 pacientes presentaban un tiempo de seguimiento igual o superior a los 36 meses o habían fallecido antes de los 36 meses, por lo que se consideraban elegibles para la evaluación del objetivo principal; de estas pacientes, 43 eran fit/vulnerables y 41 eran frágiles de acuerdo a la escala de BALDUCCI.

# ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se inició tras la aprobación del proyecto por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Dr. Peset.

En todos los casos se entregó una hoja con la información para el paciente (anexo 1) y se aclararon todas las dudas tras lo que se obtuvo el consentimiento informado por escrito (anexo 2) para la inclusión de las pacientes en el estudio. Este se llevó a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en la *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences –CIOMS-, Ginebra, 1991)*, así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, Octubre de 2008), que define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley orgánica de Protección de Datos (LOPD) 2018, en vigor desde el 25 de mayo, basada en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) europeo requiriendo una aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de referencia. Los datos fueron recogidos en una base de datos anonimizada.

# RESULTADOS

## Características Demográficas y Clínicas de la Población de Estudio

Entre el 1 de enero de 2015 y el 31 de diciembre de 2018 fueron incluidas un total de 123 pacientes de 70 o más años diagnosticadas de cáncer de mama localizado (estadios I a III) y atendidas de forma ambulatoria en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Dr. Peset de Valencia.

La media de edad al diagnóstico fue de 79,7 años con una mediana de 79,9 y un rango situado entre 70 y 97,1 años. El grupo mayoritario fue el comprendido entre 80 y 84 años. La distribución entre menores y mayores de 80 años fue del 51 y el 49% respectivamente (tabla 6). En la mayoría de los casos (74%) las pacientes contaban con estudios primarios. En el 14% de los casos las pacientes habían cursado estudios secundarios y en un 12% no contaban con ningún estudio.

Tabla 6. *Distribución por grupos de edad*

Edad	70-74	74-79	80-84	85-89	90-94	95-99
N (%)	32 (26,1%)	31 (25,2%)	35 (28,5%)	20 (16,26%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)

En cuanto a las variables analíticas, la mayor parte de las pacientes (89,9%) presentaba niveles de creatinina dentro de la normalidad (inferiores o iguales a 1mg/dl).

Sólo 9 pacientes (7,3%) presentaban hipoalbuminemia (<3,4 gr/dl). La mayoría de las pacientes no padecía anemia. Hubo 17 pacientes (13,8%) con anemia leve (11-11,9 gr/dl), 12 (9,7%) con anemia moderada (8-10,9 gr/dl) y ningún caso de anemia severa (<8 gr/dl). El índice neutrófilo/linfocito se situó por encima de 3, límite considerado para fragilidad y mal pronóstico, en 17 pacientes (13,8%). Tabla 7.

Tabla 7. *Distribución de variables analíticas*

Variable	N	Media	Mediana	IQR	Q25%	Q75%
Creatinina (mg/dL)	123	0,9	0,8	0,2	0,7	0,9
Albúmina (gr/dL)	122	4	4,1	0,5	3,8	4,3
Proteínas (gr/dL)	122	6,8	6,8	0,7	6,5	7,2
Hemoglobina (gr/dL)	123	12,7	12,8	1,7	12	13,7
Índice N/L	123	2,1	1,9	1,3	1,4	2,7
Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)	123	226	218	78	183	261

Las características tumorales se resumen en la tabla 8.

La forma más habitual de diagnóstico fue la presencia de clínica. Dentro de esta, la existencia de un nódulo palpable fue el síntoma más frecuente, seguido en orden de frecuencia de la mastalgia, la retracción de la piel o el pezón, la telorrea o telorragia y otras. El segundo motivo de diagnóstico más habitual fue la realización de controles mamográficos y el tercero, el hallazgo casual en una exploración realizada por otro motivo. Diez casos (8,1%) habían tenido una neoplasia de mama previa al nuevo diagnóstico a edades comprendidas entre los 44 y los 71 años.

El estadio tumoral más frecuente fue el estadio II, seguido del estadio I y el estadio III. El tamaño medio tumoral fue de 27mm (rango 3-160mm). La afectación ganglionar estuvo presente en 44 pacientes (36%), de ellas, la mayor parte fueron estadificadas como N1 (29%). La mediana de ganglios afectados en las pacientes intervenidas fue de 0 (rango de 0 a 20), con una media de 1,09.

La histología más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante, seguido del carcinoma lobulillar infiltrante, el carcinoma mucinoso y otros. En la mayor parte de las pacientes los tumores tuvieron un grado de diferenciación tumoral intermedio, seguido de bien diferenciado, con tumores de alto grado en menor proporción. La mediana de expresión de receptores de estrógenos fue del 95% (media 85) y la de los receptores de progesterona del 65% (media 53,8%). El 8,1% (10 pacientes) no expresaba receptores hormonales. El HER 2 se encontró sobreexpresado únicamente en 8 de los casos (6,5%). La mediana del índice de proliferación Ki-67 fue del 15% (rango de 1 a 80%) con una media de 19,1%. El subtipo más frecuente según la clasificación establecida en el Consenso de St. Gallen de 2013 fue el luminal B (56,9%). De las 70 pacientes con este subtipo, 8 de ellas (6,5%) sobreexpresaba el receptor HER2. El subtipo luminal A fue el segundo más frecuente (35%), seguido del triple negativo (8,1%). No hubo ninguna paciente con subtipo HER2 sin expresión de receptores hormonales.

Tabla 8. *Características tumorales*

			N (%)
<b>Forma de diagnóstico</b>	Clínica	<i>Nódulo palpable</i>	75 (61)
		<i>Dolor</i>	9 (7)
		<i>Retracción piel/pezón</i>	8 (6,5)
		<i>Telorrea/telorragia</i>	1 (1)
		<i>Otras</i>	2 (2)
	Controles		17(14)
Casual		10 (8)	
<b>Estadios</b>	I	<i>IA</i>	41 (33)
		<i>IB</i>	3 (2,5)
	II	<i>IIA</i>	33 (27)
		<i>IIB</i>	19 (15)
	III	<i>IIIA</i>	8 (7)
		<i>IIIB</i>	16 (13)
<i>IIIC</i>		3 (2,5)	
<b>TNM</b>	T	<i>T1</i>	50 (41)
		<i>T2</i>	48 (39)
		<i>T3</i>	7 (5,7)
		<i>T4</i>	18 (14,6)
	N	<i>N0</i>	79 (64,2)
		<i>N1</i>	36 (29)
		<i>N2</i>	5 (4,1)
		<i>N3</i>	3 (2,5)
<b>Histología</b>	CDI		101 (82)
	CLI		18 (14,8)
	Mucinoso		2 (1,6)
	Otros		2 (1,6)
<b>Grado</b>	Grado I		40 (33)
	Grado II		72 (59)
	Grado III		11 (8)
<b>Receptores hormonales</b>	RREE +		113 (91,9)
	RRPP +		102 (82,9)
<b>HER2</b>	HER2 +		8 (6,5)
<b>Subtipos</b>	Luminal A		43 (35)
	Luminal B		70 (56,9)
	Triple negativo		10 (8,1)
	HER2 +		0 (0)

En relación al tratamiento recibido (tabla 9), fueron intervenidas 103 pacientes (83,7%). Se realizó cirugía conservadora en 61 casos (59%) y mastectomía radical en 42 (41%). Se practicó linfadenectomía en 33 pacientes (26,8%). Del grupo de las 20 pacientes no intervenidas, en 12 casos (9,8%) fue el médico el que tomó la decisión y en 8 casos (6,5%) fue la paciente o la familia los que desestimaron la cirugía.

Todas las pacientes con expresión de receptores hormonales recibieron hormonoterapia, en la mayoría de los casos (75,2%) con indicación adyuvante. En 20 pacientes se pautó tanto de forma neoadyuvante como adyuvante. El 7,1% (8 pacientes) recibieron hormonoterapia exclusiva sin intervención posterior. El tipo de tratamiento hormonal mayoritario fueron los inhibidores de la aromatasas (IA) en 103 pacientes (84%). Únicamente 2 pacientes (1,6%) recibieron tamoxifeno y 8 (6,5%) iniciaron IA que posteriormente se modificó a tamoxifeno.

El 58% de las pacientes recibió radioterapia. Del 42% que no la recibió (n=52), la causa mayoritaria fue la ausencia de indicación (48 pacientes). En 2 casos (1,6%) no se administró por decisión médica y en otros dos (1,6%) por negativa de las pacientes al tratamiento.

Según los criterios de riesgo basados en el subtipo histopatológico y en el estadio clínico se consideró que 81 pacientes (66%) tenían indicación de quimioterapia y 42 pacientes no la tenían (34%). De las pacientes con indicación, sólo 19 (23,5%) recibieron tratamiento. Como causa mayoritaria de no recibirlo estuvo la decisión médica (58 pacientes) con 4 casos de rechazo por parte de las pacientes.

En base a los criterios establecidos por la Consellería de Sanitat para empleo de la plataforma molecular Mammaprint, eliminando el criterio de la edad, 30 pacientes (24,4%) del total de la muestra habrían sido candidatas a realizarse el estudio, que se llevó a cabo sólo en 7 casos (23,3%).

El subtipo tumoral más frecuente en las pacientes tratadas fue el luminal B en 13 casos (65,4%), de los cuales 5 eran HER2 positivos; seguido del triple negativo en 4 (21%) y el luminal A en 2 pacientes (10,5%).

El 68,4% (13 pacientes) recibió un esquema de combinación frente al 31,6% (6 pacientes) que recibió monoterapia. Se emplearon antraciclinas en 8 de las 19 pacientes (42,1%). En todos los casos de uso de doxorubicina se utilizó la formulación liposomal. Todas las pacientes excepto una, recibieron taxanos. Tabla 10.

Tabla 9. *Tratamiento recibido*

		N (%)
<b>Cirugía</b>	Conservadora	61 (49,6)
	Mastectomía radical	42 (34,2)
	No intervención	20 (16,2)
<b>Hormonoterapia</b>	Recibieron (con indicación)	113 (100)
	<i>Adyuvante</i>	85 (75,2)
	<i>Neo + adyuvante</i>	20 (17,7)
	<i>Exclusiva</i>	8 (7,1)
	No recibieron (con indicación)	0 (0)
<b>Radioterapia</b>	Recibieron (con indicación)	71 (57,7)
	No recibieron (con indicación)	4 (3,3)
	Sin indicación	48 (39)
<b>Quimioterapia</b>	Recibieron (con indicación)	19 (15,5)
	<i>Adyuvante</i>	5 (26,3)
	<i>Neoadyuvante</i>	14 (73,7)
	No recibieron (con indicación)	62 (50,4)
	Sin indicación	42 (34,1)
	Combinación	13 (68,4)
	Monoterapia	6 (31,6)
Antraciclinas	8 (42,1)	
Taxanos	18 (95)	

Tabla 10. *Esquemas empleados*

<b>CMF</b> (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-FU)	n=1
<b>TC</b> (Docetaxel-Ciclofosfamida)	n=4
<b>FEC</b> (5-FU, Epirubicina, Ciclofosfamida) - <b>Docetaxel</b>	n=1
<b>FEC - Paclitaxel</b>	n=1
<b>Doxorrubicina liposomal + Ciclofosfamida – Paclitaxel</b>	n=4
<b>Doxorrubicina liposomal + Ciclofosfamida - Paclitaxel – Trastuzumab</b>	n=1
<b>Doxorrubicina + Ciclofosfamida - Carboplatino - Paclitaxel</b>	n=1
<b>Paclitaxel semanal</b>	n=2
<b>Paclitaxel semanal - Trastuzumab</b>	n=4

En 13 pacientes (72,2%) se empleó soporte con G-CSF, en 11 de ellas como profilaxis primaria, y en 2 como secundaria.

La mitad de las pacientes requirió retrasos en la administración del tratamiento. En 16 casos (77,8%) se redujo la dosis de la quimioterapia; en el 57,1% a causa de la toxicidad, en el 28,6% desde el inicio y en el 14,3% en ambas situaciones.

El 42,1% (8 pacientes) no consiguió finalizar el tratamiento previsto, en todos los casos a causa de la toxicidad experimentada.

Todas las pacientes experimentaron toxicidad en algún grado. Dichas toxicidades fueron consideradas graves (grados 3-4) en 5 casos (27,8%): 3 de tipo hematológica y 2 de tipo no hematológica. No hubo ningún caso de muerte tóxica.

La toxicidad no hematológica más frecuente en todos los grados fue la astenia (55,6%). En el caso de toxicidad hematológica, la anemia fue la más frecuente (55,6%). La neutropenia fue la toxicidad grave más habitual (16,7%). Tabla 11.

Tabla 11. *Toxicidades experimentadas con la QT*

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Anemia	8 (44,4%)	2 (11,1%)	0	0
Neutropenia	4 (22,2%)	2 (11,1%)	0	3 (16,7%)
Trombopenia	1 (5,6%)	0	0	0
Mucositis	4 (22,2%)	2 (11,1%)	0	0
Digestiva	4 (22,2%)	3 (16,7%)	0	0
Cardiotoxicidad	2 (11,1%)	0	0	0
Neurotoxicidad	6 (33,3%)	2 (11,1%)	0	0
Astenia	2 (11,1%)	7 (38,9%)	1 (5,6%)	0
Otras	6 (33,3%)	4 (22,2%)	2 (11,1%)	0

## **Supervivencia de la Población de Estudio**

En el momento del análisis realizado el 1 de marzo de 2021 habían fallecido 27 pacientes (21,9%) y 96 continuaban vivas (78%). La causa del fallecimiento fue tumoral en 9 casos (33%), no tumoral en 17 (63%) y desconocida en un caso (3,7%). Se produjo una pérdida de seguimiento en 24 pacientes (19,5%). La causa más frecuente de esa pérdida fue la suspensión del mismo a causa de deterioro de las pacientes que impedía el acudir a las consultas (20 casos, 83%).

Del total de la muestra, 9 pacientes (5,7%) habían recaído y 3 pacientes en curso de hormonoterapia exclusiva (2,4%) habían presentado progresión de la enfermedad. La forma más frecuente de recidiva fue a distancia en todos los casos. Las localizaciones más habituales en orden decreciente de frecuencia fueron: ganglionar (5; 55,6%), hepática (3; 33%), pulmonar (3; 33%), ósea (3; 33%) y otras (1; 11,1%).

Para la evaluación de la supervivencia en la población de estudio y la asociación con variables clínicas y los diferentes aspectos de la valoración geriátrica, se definieron cuatro tipos de supervivencia diferenciados: supervivencia libre de deterioro, supervivencia global, supervivencia cáncer específica y supervivencia libre de progresión. En la tabla 12 y en la figura 4 se representa la supervivencia de la muestra general del estudio.

### ***I. SUPERVIVENCIA LIBRE DE DETERIORO***

Se definió el evento “supervivencia libre de deterioro” (SLD) como el tiempo hasta la pérdida de seguimiento por deterioro clínico sin recidiva tumoral constatada o la muerte por causa no tumoral. Las muertes por causa tumoral fueron censuradas.

En la población global, se observaron 34 eventos (27,6%), con una mediana de supervivencia no alcanzada en la muestra, y una mediana de seguimiento de 40,1 meses. A 36 meses, un 76% (IC95% 68,2-84,6%) de las pacientes se encontraba libre de evento.

### ***II. Supervivencia global***

Se definió el evento “supervivencia global” (SG) como tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

En la población global, se observaron 27 eventos (22%), con una mediana de supervivencia no alcanzada en la muestra, y una mediana de seguimiento de 39,3 meses. A 36 meses, un 81,9% (IC95% 74,6-89,8%) de las pacientes se encontraba libre de evento.

### **III. Supervivencia cáncer específica**

Se definió el evento “supervivencia cáncer específica” (SCE) como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cáncer. Las muertes por motivos diferentes al cáncer fueron censuradas. En la población global, se observaron 9 eventos (7,3%), con una mediana de supervivencia no alcanzada en la muestra, y una mediana de seguimiento de 38,8 meses. A 36 meses, un 93,6% (IC95% 88,7-98,8%) de las pacientes se encontraba libre de evento.

### **IV. Supervivencia libre de recaída**

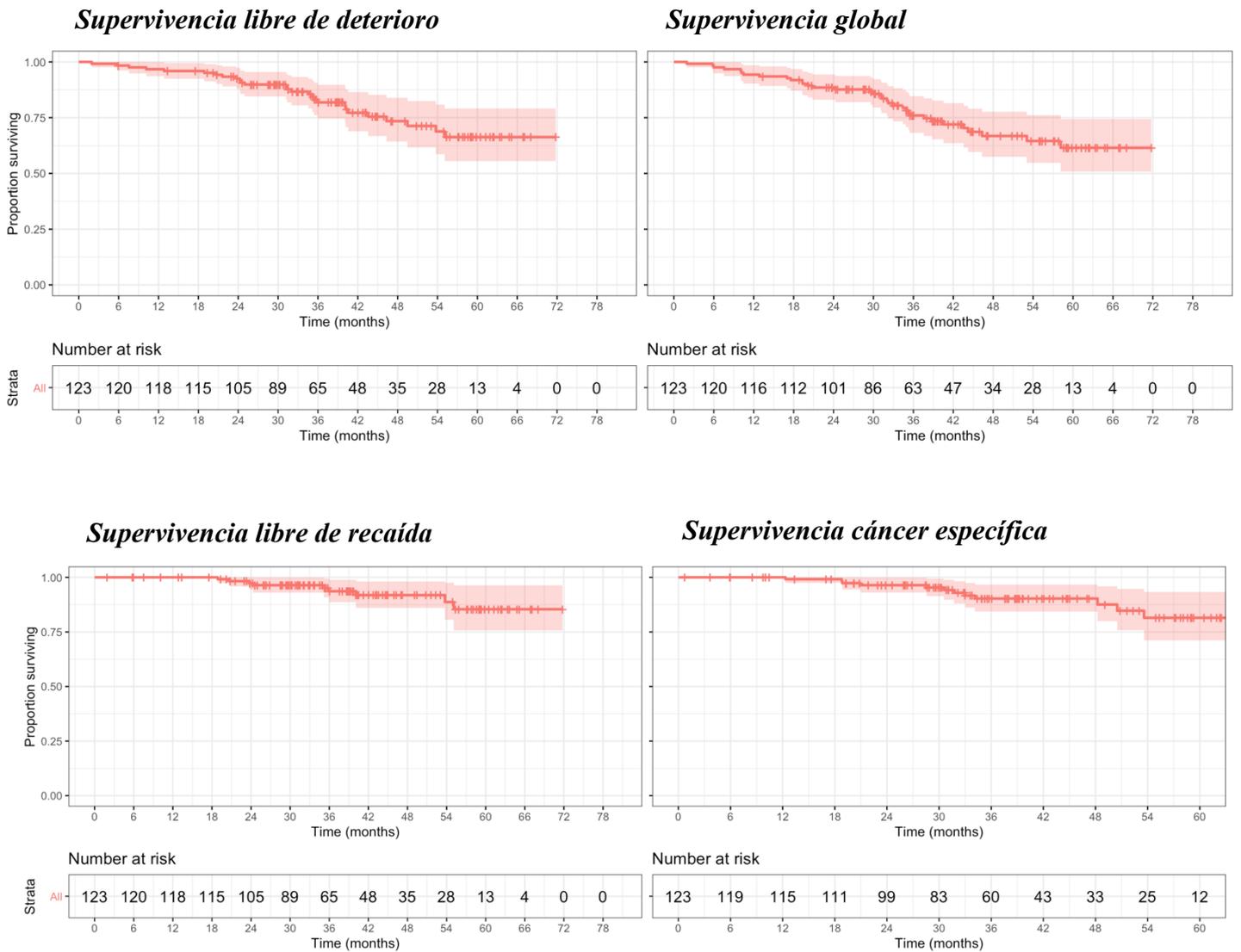
El evento “supervivencia libre de recaída” (SLR) fue definido como el tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída tumoral. En la población global, se observaron 12 eventos (9,8%), con una mediana de supervivencia no alcanzada en la muestra, y una mediana de seguimiento de 37,6 meses. A 36 meses, un 90,3% (IC95% 84,3-96,6%) de las pacientes se encontraba libre de evento.

Tabla 12. *Supervivencia en la muestra general del estudio*

	SLD	SG	SCE	SLR
<b>Mediana</b>	NA	NA	NA	NA
<b>Eventos (%)</b>	27,6%	22%	7,3%	9,8%
<b>Supervivencia 12m</b>	94,3%	96,7%	0%	0%
<b>Supervivencia 24m</b>	88,5%	92,5%	97,3%	96,4%
<b>Supervivencia 36m</b>	76%	81,9%	93,6%	90,3%

\*NA: no alcanzada.

Figura 4. Supervivencia en la muestra general del estudio



## Evaluación Geriátrica Basal de la Población de Estudio

Los datos de la distribución de las variables geriátricas y los resultados de cada escala se reflejan en las tablas 13 y 14, respectivamente.

Para realizar el **cribado de fragilidad**, se llevaron a cabo las escalas VES-13 y G8. Completaron ambas evaluaciones 123 pacientes (100%). En las escalas de cribado de fragilidad, la proporción de pacientes con resultado de riesgo de deterioro funcional o muerte en la escala VES-13 fue mayor en comparación con la de pacientes considerados vulnerables o frágiles por la escala G8; 73 casos (59,4%) frente a 67 (54,4%).

La **situación funcional** se evaluó mediante el índice de Barthel (123 pacientes, 100%), el índice de Katz (123 pacientes; 100%), la escala Lawton-Brody (123 pacientes; 100%) y el test SPPB (106; 86,2%). Más del 90% de las pacientes resultaron independientes o con dependencia leve para las escalas de medida de actividades básicas de la vida diaria: Barthel (92,8%) y Katz (93,6%). El resultado mayoritario en la escala de ECOG (*performance status*) fue de 0 (37,4%) y 1 (42,2%). Existió mayor proporción de pacientes sin alteración para las actividades instrumentales de la vida diaria (escala Lawton-Brody) frente a aquellas con alteración (56% vs 44%). El 75% de las pacientes presentó un buen desempeño funcional en el test SPPB.

Como escalas de medida de **comorbilidad** se emplearon la escala CIRS-G y el índice de Charlson, ambas completadas por el 100% de las pacientes. Únicamente una paciente fue catalogada como ausente de comorbilidad mediante la escala CIRS (0,8%), frente a 86 casos (69,9%) considerados sin comorbilidad según el Índice de Charlson. Un 40,6% (50 pacientes) presentaron comorbilidades graves (grados 3-4) en la escala CIRS en comparación con un 11,4% (14 pacientes) con comorbilidad alta según el índice de Charlson.

El **estado nutricional** se evaluó mediante el IMC en todos los casos y mediante la escala de cribado nutricional *Mini Nutritional Assessment* en 105 pacientes (85,4%). La situación nutricional mayoritaria de las pacientes fue el sobrepeso con una mediana en el índice de masa corporal de 29. Un 46,3% (57 de las pacientes) presentaba obesidad en

algún grado. A pesar de ello, el 41% de los casos se consideró en riesgo de presentar malnutrición según la escala MNA.

La **capacidad cognitiva** fue medida a través de los test: *Mini Mental State Evaluation* (105 pacientes, 85,4%), test del Reloj (98 pacientes, 79,7%) y cuestionario de Pfeiffer (123 pacientes, 100%). Se detectó la presencia de deterioro cognitivo en algún grado en 20 pacientes (19%) según la escala MMSE, 24 (24,5%) según el test del reloj y 20 casos (16,3%) según el cuestionario de Pfeiffer.

La **situación emocional** se evaluó con la escala de depresión de Yesavage (GDS) en 120 pacientes (97,6%) El 27% de las pacientes (33 casos) presentó un resultado alterado significativo de depresión en algún grado.

La **situación social** fue valorada a través de las escalas de MOS en 84 casos (68,3%) y de Gijón en 123 casos (100%). Ambas reflejaron un apoyo social adecuado en la mayoría de las pacientes, con un 8,3% de casos con bajo apoyo social según la escala de MOS y un 6,5% de deterioro social severo según la escala de Gijón.

Tabla 13. *Distribución de las variables geriátricas*

Dimensiones y escalas	N	Media	Mediana (rango)	IQR	Q25	Q75
<b>CRIBADO DE FRAGILIDAD</b>						
VES-13	123	4,7	3 (0-15)	6	1	7
G8	123	13,4	14 (4-17)	3	12	15
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL</b>						
Índice de Barthel (ABVD)	123	88	95 (0-100)	10	90	100
Índice de Katz (ABVD)	123	0,8	0 (0-6)	1	0	1
Escala Lawton-Brody (AIVD)	123	6,5	8 (0-8)	2	6	8
SPPB	106	6,8	8 (0-12)	4	5	9

Tabla 13. *Distribución de las variables geriátricas (continuación)*

<b>COMORBILIDAD</b>						
Escala de CIRS-G	123					
Puntuación total		6,1	5 (0-21)	5	3	8
Nº categ. Alteradas		3,2	3 (0-9)	9	2	4
Nº categ. Grado 3-4		0,6	0 (0-5)	1	0	1
Índice de severidad		2	2 (0,5-3)	0,6	1,6	2,2
Índice de Charlson	123	1,1	1	2	0	2
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>						
Peso (Kg)	123	70,9	68 (42-127)	17	62	79
Talla (cm)	123	153,7	153 (136-179)	7,5	150	157,5
IMC	123	29,6	29 (21-52)	6	26	32
MNA	123	10,9	12 (4-14)	2	10	12
<b>CAPACIDAD COGNITIVA</b>						
MMSE	105	23,5	24 (0-30)	6	21	27
Test del Reloj	98	7,6	9 (0-10)	3	7	10
Cuestionario de Pfeiffer	123	1,7	1 (0-10)	3	0	3
<b>ESTADO EMOCIONAL</b>						
Escala de Yesavage	120	3,6	2 (0-14)	5	1	6
<b>SITUACIÓN SOCIAL</b>						
Escala de MOS	84	22,3	23,5 (6-25)	4	21	25
Escala de Gijón	123	6	6 (3-13)	3	4	7
<b>SÍNDROMES GERIÁTRICOS</b>						
FÁRMACOS	123	6,1	6 (0-17)	4	4	8
<b>RIESGO DE TOXICIDAD</b>						
Escala de Hurria	123					
Poli-QT a dosis estándar		9,6	10 (4-18)	6	6	12
Monoterapia o dosis bajas		7,6	8 (2-16)	6	4	10

Tabla 14. Resultados de las pacientes en cada escala de la VGI

CRIBADO DE FRAGILIDAD												
VES-13					G8							
Normal		50 (40,6)			Normal			56 (45,4)				
Alterado		73 (59,4)			Alterado			67 (54,4)				
SITUACIÓN FUNCIONAL												
Performance Status		Índice de Barthel (ABVD)		Índice de Katz (ABVD)		Lawton-Brody (AIVD)		SPPB				
0	46 (37,4)	Indep.	49 (39,8)	Normal	108 (87,8)	Normal	69 (56)	Normal	80 (75)			
1	52 (42,2)	Leve	65 (53)	Leve	7 (5,7)							
2	17 (13,8)	Mod	1 (0,8)	Mod	5 (4,1)	Anormal	54 (44)	Anormal	26 (25)			
3	8 (6,5)	Grave	3 (2,4)	Severa	3 (2,4)							
		Total	5 (4)									
COMORBILIDAD												
Escala CIRS-G					Índice de Charlson							
Ausente		1 (0,8)			Ausencia de comorbilidad			86 (69,9)				
Grados 3-4		50 (40,7)			Comorbilidad baja			23 (18,7)				
					Comorbilidad alta			14 (11,4)				
ESTADO NUTRICIONAL												
MNA					IMC							
Nutrido		66 (53,7)			Normal			22 (17,9)				
En riesgo de malnutrición		51 (41,5)			Sobrepeso			44 (35,8)				
Malnutrido		6 (4,8)			Obesidad G1			38 (30,9)				
					Obesidad G2			12 (9,7)				
					Obesidad G3			7 (5,7)				
CAPACIDAD COGNITIVA (deterioro cognitivo)												
MMSE		Test del Reloj			Cuestionario de Pfeiffer							
Ausente		85 (81)			Ausente		74 (75,5)			Ausente		103 (83,7)
Leve		12 (11,4)			Presente		24 (24,5)			Leve-mod		18 (14,6)
Moderado		4 (3,8)								Severo		2 (1,7)
Grave		4 (3,8)										
ESTADO EMOCIONAL												
Escala de Depresión de Yesavage (GDS)												
Normal					87 (73)							
Depresión leve					22 (18)							
Depresión establecida					11 (9)							
SITUACIÓN SOCIAL												
Escala de MOS					Escala de Gijón							
Apoyo social adecuado		77 (91,7)			Situación social buena			94 (76,4)				
Bajo apoyo social		7 (8,3)			Situación social intermedia			21 (17)				
					Deterioro social severo			8 (6,5)				

Se registró la presencia de los siguientes **síndromes geriátricos**: inmovilidad, inestabilidad y caídas, incontinencia urinaria y fecal, demencia, síndrome confusional, infecciones de repetición, desnutrición, alteraciones visuales y auditivas, depresión, insomnio y polifarmacia. El 78% de las pacientes (97 casos) presentaba algún síndrome geriátrico. La media fue de 1,9 con una mediana de 1. El síndrome geriátrico más común fue la presencia de polifarmacia en el 37,4% de las pacientes con un consumo medio de fármacos por paciente de 6,1. Los síndromes más prevalentes en orden de frecuencia fueron: la incontinencia urinaria (23%), la inestabilidad y caídas (20,3%), el insomnio (17,9%) y las alteraciones auditivas (15,5%). Tabla 15.

Tabla 15. *Distribución de síndromes geriátricos*

Síndrome	N (%)
Inmovilidad	13 (10,6)
Inestabilidad y caídas	25 (20,3)
Incontinencia urinaria	29 (23,6)
Incontinencia fecal	8 (6,5)
Demencia	13 (10,6)
Síndrome confusional	4 (3,2)
Infecciones	5 (4,1)
Desnutrición	0 (0)
Alteraciones visuales	6 (4,9)
Alteraciones auditivas	19 (15,5)
Depresión	15 (12,2)
Insomnio	22 (17,9)
Polifarmacia	46 (37,4)

La distribución del **riesgo de mortalidad y la expectativa de vida** fueron calculados mediante el Índice de Lee-Schomberg en todas las pacientes (tabla 16). El porcentaje de pacientes con una expectativa de vida calculada superior a 10 años fue del 46,3% (57 pacientes); la proporción de paciente con expectativa entre 5 y 10 años fue del 29,3% (36 pacientes) y aquella con esperanza de vida menor de 5 años resultó del 24,3% (30 pacientes).

Tabla 16. *Expectativa de vida*

Puntos	Riesgo de mortalidad a 5 años	Riesgo de mortalidad a 10 años	Expectativa de vida (años)	N (%)
0 - 1	1 - 2%	2 - 5%	33.1 - 35.4	1 (0,1)
2 - 3	2 - 4%	7 - 10%	23.7 - 30.1	0 (0)
4 - 5	6 - 8%	15 - 23%	17.7 - 21.1	10 (8,1)
6 - 7	9 - 15%	34 - 43%	12.6 - 14.3	46 (37,4)
8 - 9	20%	52 - 58%	8.9 - 10	22 (17,9)
10 - 11	28 - 45%	52 - 82%	5.0 - 7.2	14 (11,4)
12 - 13	44 - 59%	83 - 91	3.8 - 5.1	10 (8,1)
≥14	63%	93%	2.9	20 (16,3)

Se calculó el **riesgo de toxicidad** según la escala CARG tanto para la administración de poliquimioterapia a dosis estándar como para el caso de administración de monoterapia o dosis reducidas en todas las pacientes. El 50,4% de las pacientes presentaban riesgo alto de toxicidad con la administración de quimioterapia frente al 30,9% en caso de monoterapia o dosis reducidas. Sólo 4 pacientes (3,3%) obtuvieron bajo riesgo de toxicidad para la administración de quimioterapia combinada frente a 37 (30,1%) con un solo fármaco o reducción de dosis. Tabla 17.

Tabla 17. *Riesgo de toxicidad con la quimioterapia.*

Puntuación total de riesgo		% de riesgo	Poli-QT n (%)	Mono-QT o dosis reducidas n (%)
Bajo	0 - 3	25%	4 (3,3)	37 (30,1)
	4 - 5	32%		
Medio	6 - 7	50%	57 (46,3)	48 (39)
	8 - 9	54%		
Alto	10 - 11	77%	62 (50,4)	38 (30,9)
	12 - 19	89%		

Se llevó a cabo la tipificación de las pacientes en base a los resultados de la valoración geriátrica completa según las clasificaciones de Balducci y del ICO (tabla 18). El resultado de pacientes consideradas “Fit” por la clasificación de Balducci fue del 33,3% (41 pacientes) comparado con el 61,8% (76 pacientes) que fueron consideradas como tipo

1 o candidatas a tratamiento estándar según la clasificación del ICO. El 22% de los casos (27 pacientes) se valoró como vulnerable según Balducci frente al 23% de pacientes (29 casos) resultantes de la agrupación de las tipologías II y III del ICO, correspondientes a pacientes candidatas a tratamiento adaptado y a intervención geriátrica con tratamiento adaptado si reversibilidad de los déficits, respectivamente. Mayor proporción de pacientes fue catalogada como frágil por la clasificación de Balducci (55 casos, 44,7%) en comparación con la tipología IV de la clasificación del ICO, candidatas a tratamiento sintomático exclusivo, que fue del 14,6% (18 pacientes).

Tabla 18. *Tipificación en grupos de riesgo según la VG*

BALDUCCI		ICO	
<b>FIT</b>	41 (33,3)	<b>Tipo I</b>	76 (61,8)
<b>Vulnerable</b>	27 (22)	<b>Tipo II</b>	18 (14,6)
<b>Frágil</b>	55 (44,7)	<b>Tipo III</b>	11 (8,9)
		<b>Tipo IV</b>	18 (14,6)

## Asociación de Variables Clínicas y Evaluación Geriátrica Basal

### Cribado de Fragilidad (VES-13, G8)

Se evaluaron las escalas de fragilidad VES-13 y G8 en la población de estudio. Se observó indicación de valoración geriátrica en 73 pacientes (59,4%) de acuerdo a la escala VES-13 y en 67 pacientes (54,5%) de acuerdo a la escala G8. La asociación entre las escalas de cribado de fragilidad y las variables categóricas y continuas se encuentra resumida en las tablas 19 y 20.

Observamos una asociación estadísticamente significativa entre la indicación de valoración geriátrica según la escala VES-13 (resultado  $\geq 3$ ) y: escala ECOG PS, anemia, hipoproteinemia, clasificación T y estadio tumoral (variables categóricas).

Un 34,2% de pacientes con criterios de fragilidad según la escala VES-13 presentaban PS 2 ( $p < 0,001$ ) frente a ninguna (0%) de las que no reunían criterios de fragilidad. De la misma manera, un 15,1% y un 30,6% de pacientes con criterios de fragilidad presentaron anemia e hipoproteinemia respectivamente ( $p = 0,039$  y  $p = 0,008$ ) frente a un 2 y un 10% de pacientes sin criterios de fragilidad. También observamos una mayor proporción de enfermedad T3-T4 (30,1% vs 6%;  $p = 0,001$ ) y estadio III (31,5% vs 8%;  $p < 0,001$ ) entre pacientes con criterios de fragilidad.

Entre pacientes con criterios de fragilidad según la escala VES-13, observamos una media de edad significativamente mayor (82 vs 75 años;  $p < 0,001$ ) niveles medios de hemoglobina (12,5 vs 13,1 g/dL;  $p = 0,014$ ) albúmina (4 vs 4,2 g/dL;  $p = 0,009$ ) y una proporción de receptores de progesterona (46,5% vs 64,5%;  $p = 0,008$ ) significativamente menores que en pacientes sin criterios de fragilidad.

Tabla 19. Asociación entre screening de fragilidad y variables clínicas categóricas

Variable		VES-13			G8		
		VES-13 <3	VES-13 ≥3	p-val	G8 >14	G8 ≤14	p-val
Forma de diag.	Casual	3 (6,1%)	7 (9,6%)	0,202	4 (7,3%)	6(9%)	0,089
	Clínica	36 (73,5%)	59 (80,8%)		39 (70,9%)	56 (86,3%)	
	Controles	10 (20,4%)	7 (9,6%)		12 (21,8%)	5 (7,5%)	
Clínica	Asintomática	13 (26,5%)	13 (17,8%)	0,267	16 (29,1%)	10 (14,9%)	0,076
	Sintomática	36 (73,5%)	60 (82,2%)		39 (70,9%)	57 (85,1%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	50 (100%)	48 (65,8%)	<0,001	56 (100%)	42 (62,7%)	<0,001
	ECOG ≥2	0	25 (34,2%)		0	25 (37,3%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0,450	0	0	0,235
	Normal	9 (18%)	13 (17,8%)		7 (12,5%)	15 (22,4%)	
	Sobrepeso	21 (42%)	23 (31,5%)		19 (33,9%)	25 (37,3%)	
	Obesidad G1-3	20 (40%)	37 (50,7%)		30 (53,6%)	27 (40,3%)	
Anemia	No	43 (86%)	51 (69,9%)	0,039	50 (89,3%)	44 (65,7%)	0,001
	Anemia leve	6 (12%)	11 (15,1%)		6 (10,7%)	11 (16,4%)	
	Anemia mod.	1 (2%)	11 (15,1%)		0	12 (17,9%)	
Hipoalb.	Sí	2 (4%)	8 (11,1%)	0,196	3 (5,4%)	7 (10,6%)	0,340
	No	48 (96%)	64 (88,9%)		53 (94,6%)	59 (89,4%)	
Hipoprot.	Sí	5 (10%)	22 (30,6%)	0,008	8 (14,3%)	19 (28,8%)	0,079
	No	45 (90%)	50 (69,4%)		48 (85,7%)	47 (71,2%)	
INL	≤3	47 (94%)	59 (80,8%)	0,062	53 (94,6%)	53 (79,1%)	0,017
	>3	3 (6%)	14 (19,2%)		3 (5,4%)	14 (20,9%)	
Clasific. T	T1-T2	47 (94%)	51 (69,9%)	0,001	49 (87,5%)	49 (73,1%)	0,071
	T3-T4	3 (6%)	22 (30,1%)		7 (12,5%)	18 (26,9%)	
Clasific. N	N0	36 ( 72 %)	43 ( 58,9 %)	0,180	45 (80,4%)	34 (50,7%)	0,007
	N1-N3	14 (28%)	30 (41,1%)		11 (19,6%)	33 (49,3%)	
Estadio tumoral	Estadio I	26 (52%)	18 (24,7%)	<0,001	24 (42,9%)	20 (29,9%)	0,004
	Estadio II	20 (40%)	22 (43,8%)		27 (48,2%)	25 (37,3%)	
	Estadio III	4 (8%)	23 (31,5%)		5 (8,9%)	22 (32,8%)	
RR EE	0	3 (6%)	7 (9,6%)	0,636	4 (7,1%)	6 (9,0%)	0,703
	1+	1 (2%)	1 (1,4%)		1 (1,8%)	1 (1,5%)	
	2+	9 (18%)	8 (11%)		10 (17,9%)	7 (10,4%)	
	3+	37 (74%)	57 (78,1%)		41 (73,2%)	53 (79,1%)	
RR Pg	0	6 (12%)	15 (20,5%)	0,267	7 (12,5%)	14 (20,9%)	0,182
	1+	5 (10%)	9 (12,3%)		5 (8,9%)	9 (13,4%)	
	2+	17 (34%)	14 (19,2%)		19 (33,9%)	12 (17,9%)	
	3+	22 (44%)	35 (47,9%)		25 (44,6%)	32 (47,8%)	

Tabla 20. Asociación entre screening de fragilidad y variables clínicas continuas

Variable	VES-13			G8		
	VES-13 <3	VES-13 ≥3	p-val	G8 >14	G8 ≤14	p-val
Edad	75,3 (4,4)	81,9 (5,5)	<0,001	76,8 (5,2)	81,3 (5,9)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (1)	12,5 (1,3)	0,014	13,1 (1)	12,4 (1,4)	0,001
Proteínas (g/dL)	6,9 (0,4)	6,7 (0,8)	0,108	7 (0,7)	6,7 (0,6)	0,012
Albúmina (g/dL)	4,2 (0,4)	4 (0,4)	0,009	4,1 (0,4)	4 (0,4)	0,066
INL	2 (0,8)	2,3 (1,1)	0,114	2 (0,7)	2,3 (1,2)	0,071
KI67 (%)	17,9 (17,1)	19,9 (17,2)	0,524	17,8 (16,2)	20,2 (17,9)	0,427
RR EE (%)	86 (23,9)	84,3 (28,9)	0,728	84,8 (25,3)	85,2 (28,3)	0,942
RR Pg (%)	64,5 (33,1)	46,5 (38,7)	0,008	60,0 (33,4)	60,0 (33,4)	0,069

En la escala G8 se observó asociación estadística con un resultado alterado ( $\leq 14$ ) y: la escala ECOG PS, el índice neutrófilo/linfocito, la clasificación N y el estadio.

Un 37,3% de pacientes con G8 alterado presentaron PS  $\geq 2$  frente a un 0% de casos con G8 normal ( $p < 0,001$ ). Igualmente, un 20,9% de pacientes con ILN alto ( $p = 0,017$ ) tenían criterios de fragilidad según la escala G8. La afectación ganglionar N1-N3 y el estadio III también se encontraron en mayor proporción entre las pacientes frágiles frente a las no frágiles (49,3 vs 19,6%;  $p = 0,007$ ) y (32,8 vs 8,9%;  $p = 0,004$ ), respectivamente.

En las variables categóricas, un resultado alterado en G8 se correlacionó con la edad más avanzada (76,8 vs 81,3;  $p < 0,001$ ), y niveles medios más bajos de hemoglobina (12,4 vs 13,1 g/dl;  $p = 0,001$ ) y proteínas (6,7 vs 7;  $p = 0,012$ ).

### Situación Funcional

Se evaluó la asociación entre la situación funcional medida mediante la escala Katz, índice de Barthel, escala de Lawton-Brody y test SPPB con las variables clínicas categóricas y continuas. Para el análisis se categorizaron los resultados de los índices de Katz y Barthel en “independiente” o “dependiente” (con dependencia leve, moderada o severa). Los resultados se muestran en las tablas 21 y 22.

En la **ESCALA KATZ** se observó asociación estadística con las siguientes variables categóricas: clínica al diagnóstico, ECOG PS, presencia de anemia, hipoalbuminemia,

hipoproteïnemia y clasificaci3n N. El 100% de las pacientes dependientes se diagnosticaron sintomáticas frente al 75,5% de independientes ( $p=0,039$ ). De las pacientes con  $PS \geq 2$  el 93,3% resultaron dependientes frente al 10,2% de independientes ( $p<0,001$ ). Se observó mayor proporci3n de pacientes con anemia moderada (33,3 vs 6,4%,  $p=0,007$ ), hipoproteïnemia (46,7 vs 18,7%,  $p=0,022$ ) e hipoalbuminemia (26,7 vs 5,6%;  $p=0,020$ ) entre las pacientes dependientes frente a las independientes.

Entre las variables continuas, la escala Katz se asoció significativamente con la edad, la cifra de hemoglobina, proteínas y albúmina. La media de edad de las pacientes con resultado alterado fue de 84 años vs 78,6 ( $p=0,001$ ).

El **ÍNDICE DE BARTHEL** presentó asociaci3n estadística con las variables categ3ricas: ECOG PS, el INL y el estadio tumoral. Al igual que en la escala Katz, la dependencia se asoció con mayor frecuencia a un  $PS \geq 2$  (32,4 vs 2%;  $p<0,001$ ). Así mismo, la presencia de un INL alto fue mayor entre las pacientes dependientes (20,3 vs 4,1%;  $p=0,014$ ) y hubo más estadios III entre las pacientes dependientes que entre las independientes (27 vs 14%,  $p=0,016$ ).

De las variables continuas, el índice de Barthel mostró, al igual que la escala Katz asociaci3n estadística con: la edad, la cifra de hemoglobina y la albúmina. La media de edad de las pacientes dependientes fue de 81 vs 76 ( $p=0,001$ ).

La **ESCALA DE LAWTON-BRODY** se asoció significativamente con: la clínica al diagnóstico, el ECOG PS, la anemia, la hipoalbuminemia, la hipoproteïnemia y la clasificaci3n N (variables categ3ricas). Más casos dependientes se diagnosticaron por la existencia de clínica (87,5 vs 72,1%;  $p=0,009$ ). La anemia (18,5 vs 2,9;  $p=0,011$ ), la hipoalbuminemia (17 vs 1,4;  $p=0,002$ ) y la hipoproteïnemia (35,8 vs 11,6;  $p=0,002$ ) fueron más frecuentes entre las pacientes con resultado alterado. Más pacientes dependientes se diagnosticaron con afectaci3n ganglionar (50 vs 24,6%;  $p=0,004$ ).

Entre las variables continuas, el índice de Lawton se asoció significativamente con la edad, la cifra de hemoglobina, proteínas y albúmina. La media de edad entre las pacientes con resultado alterado fue de 82 años frente a 77 en aquellas con resultado normal ( $p<0,001$ ).

El **TEST SPPB** mostró asociación estadística con el ECOG PS (variable categórica) y con la edad y la cifra de hemoglobina (variables continuas). Mayor proporción de pacientes con resultado alterado frente a aquellas con resultado normal presentaron PS  $\geq 2$  (26,2 vs 0%;  $p=0,002$ ). La edad fue más avanzada entre aquellas con SPPB alterado (80 vs 77 años de media; 0,021) y la cifra de hemoglobina resultó inferior (12,6 vs 13,2 g/dL;  $p=0,040$ ).

Tabla 21. Asociación entre situación funcional y variables clínicas categóricas

Variable		KATZ			BARTHEL			LAWTON			SPPB		
		Indep	Depend	p-val	Indep	Depend	p-val	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val
Forma de diag.	Casual	9 (8,4%)	1 (6,7%)	0,268	4 (8,3%)	6 (8,1%)	0,481	4 (5,9%)	6 (11,1%)	0,009	2 (8%)	8 (10%)	0,782
	Clínica	81 (75,7%)	14 (93,3%)		35 (72,9%)	60 (81,1%)		49 (72,1%)	46 (85,2%)		19 (76%)	63 (78,8%)	
	Controles	17 (15,9%)	0		9 (18,8%)	8 (10,8%)		15 (22,1%)	2 (3,7%)		4 (16%)	9 (11,2%)	
Clínica	Asintomática	26 (24,3%)	0	0,039	13 (27,1%)	13 (17,6)	0,259	19 (27,9%)	7 (13%)	0,049	6 (24%)	16 (20%)	0,779
	Sintomática	81 (75,5%)	15 (100%)		35 (72,9%)	61 (82,4%)		49 (72,1%)	47 (87%)		19 (76%)	64 (80%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	97 (89,8%)	1 (6,7%)	<0,001	48 (98%)	50 (67,6%)	<0,001	67 (97,1%)	31 (57,4%)	<0,001	26 (100%)	59 (73,8%)	0,002
	ECOG ≥2	11 (10,2%)	14 (93,3%)		1 (2%)	24 (32,4%)		2 (2,9%)	23 (42,6%)		0	21 (26,2%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0,183	0	0	0,289	0	0	0,836	0	0	0,910
	Normal	17	5 (33,3%)		12 (24,4%)	10 (13,5%)		11 (15,9%)	11 (20,4%)		5 (19,2%)	12 (15%)	
	Sobrepeso	41 (38,8%)	2 (20%)		17 (34,7%)	27 (36,5%)		25 (36,2%)	19 (35,2%)		9 (34,6%)	30 (37,5%)	
	Obesidad G1-3	50 (46,3%)	7 (46,7%)		20 (40,8%)	37 (50,%)		33 (47,8%)	24 (44,4%)		12 (46,2%)	38 (47,5%)	
Anemia	No	86 (79,9%)	8 (53,3%)	0,007	41 (83,7%)	53 (71,6%)	0,055	58 (84,1%)	36 (66,7%)	0,011	24 (92,3%)	59 (73,8%)	0,089
	Anemia leve	15 (13,9%)	1 (13,3%)		7 (14,3%)	10 (13,5%)		9 (13%)	8 (14,8%)		2 (7,7%)	11 (13,8%)	
	Anemia mod.	7 (6,5%)	5 (33,3%)		1 (2%)	11 (14,9%)		2 (2,9%)	10 (18,5%)		0	10 (12,5%)	
Hipoalb.	Sí	6 (5,6%)	4 (26,7%)	0,020	2 (4,1%)	8 (11%)	0,313	1 (1,4%)	9 (17%)	0,002	0	9 (11,2%)	0,109
	No	101 (94,4%)	11 (73,3%)		47 (95,9%)	65 (89%)		68 (98,6%)	44 (83%)		26 (100)	71 (88,8%)	
Hipoprot.	Sí	20 (18,7%)	7 (46,7%)	0,022	9 (18,4%)	18 (24,7%)	0,510	8 (11,6%)	19 (35,8%)	0,002	4 (15,4%)	19 (23,8%)	0,426
	No	87 (81,3%)	8 (53,3%)		40 (81,6%)	55 (75,3%)		61 (88,4%)	34 (63,2%)		22 (84,6%)	61 (76,2%)	

Tabla 21. Asociación entre situación funcional y variables clínicas categóricas (continuación)

		KATZ			BARTHEL			LAWTON			SPPB		
		Indep.	Depend.	p-val	Indep.	Depend.	p-val	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val
INL	≤3	95 (88%)	11 (73,3%)	0,222	47 (95,9%)	59 (79,7%)	0,014	63 (91,3%)	43 (79,6%)	0,071	23 (88,5%)	69 (86,2%)	1,00
	>3	13 (12%)	4 (26,5%)		2 (4,1%)	15 (20,3%)		6 (8,7%)	11 (20,4%)		3 (11,5%)	11 (13,8%)	
Clasificación T	T1-T2	88 (81,5%)	10 (66,7%)	0,185	42 (85,7%)	56 (75,7%)	0,252	57 (82,6%)	41 (75,9%)	0,376	24 (92,3%)	61 (76,2%)	0,093
	T3-T4	20 (18,5%)	5 (33,3%)		7 (14,3%)	18 (24,3%)		12 (17,4%)	13 (24,1%)		2 (7,7%)	19 (23,8%)	
Clasificación N	N0	74 (68,5%)	5 (33,3%)	0,018	35 (71,4%)	44 (59,5%)	0,253	52 (75,4%)	27 (50%)	0,004	16 (61,5%)	52 (65%)	0,815
	N1-N3	34 (31,5%)	10 (66,7%)		14 (28,6%)	30 (40,5%)		17 (24,6%)	27 (50%)		10 (38,5%)	28 (35%)	
Estadio tumoral	Estadio I	42 (38,9%)	2 (13,3%)	0,110	25 (51%)	19 (25,7%)	0,016	28 (40,6%)	16 (29,6%)	0,074	13 (50%)	25 (31,2%)	0,084
	Estadio II	44 (40,7%)	8 (53,3%)		17 (34,4%)	35 (47,3%)		31 (44,9%)	21 (38,9%)		11 (42,3%)	35 (43,8%)	
	Estadio III	22 (20,4%)	5 (33,3%)		7 (14,3%)	20 (27%)		10 (14,5%)	17 (31,5%)		2 (7,7%)	20 (25%)	
RR EE	0	9 (8,3%)	1 (6,6%)	0,439	5 (10,2%)	5 (6,8%)	0,884	7 (10,1%)	3 (5,6%)	0,686	2 (7,7%)	6 (7,5%)	0,747
	1+	1 (0,9%)	1 (6,7%)		1 (2%)	1 (1,4%)		1 (1,4%)	1 (1,9%)		1 (3,8%)	1 (1,2%)	
	2+	15 (13,9%)	2 (13,3%)		7 (14,3%)	10 (13,5%)		11 (15,9%)	6 (11,1%)		4 (15,4%)	11 (13,8%)	
	3+	83 (76,9%)	11 (73,3%)		36 (73,5%)	58 (78,4%)		50 (72,5%)	44 (81,5%)		19 (73,1%)	62 (77,5%)	
RR Pg	0	17 (15,7)	4 (26,7%)	0,523	7 (14,3%)	14 (18,9%)	0,687	9 (13%)	12 (22,2%)	0,210	3 (11,%)	16 (20%)	0,461
	1+	13 (12%)	1 (6,7%)		4 (8,2%)	10 (13,5%)		8 (11,6%)	6 (11,1%)		4 (15,4%)	10 (12,5%)	
	2+	26 (24,1%)	5 (33,3%)		14 (28,6%)	17 (23%)		22 (31,9%)	9 (16,7%)		9 (34,6%)	17 (21,2%)	
	3+	52 (48,1%)	5 (3,3%)		24 (49%)	33 (44,6%)		30 (43,5)	27 (50%)		37 (38,5%)	47 (46,2%)	

Tabla 22. Asociación entre situación funcional y variables clínicas continuas

	KATZ			BARTHEL			LAWTON			SPPB		
	Indep.	Depend.	p-val	Indep.	Depend.	p-val	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val
<b>Edad</b>	78,6 (5,8)	84 (5,6)	0,001	77,1 (5,1)	80,6 (6,1)	0,001	77,1 (5,2)	82 (5,8)	<0,001	77 (5,3)	80 (5,8)	0,021
<b>Hb (g/dL)</b>	12,9 (1,2)	11,7 (1,5)	0,001	13 (1,1)	12,5 (1,3)	0,020	12,9 (1,1)	12,4 (1,4)	0,030	13,2 (1)	12,6 (1,3)	0,040
<b>Prot (g/dL)</b>	6,9 (0,6)	6,4 (0,6)	0,004	6,9 (0,8)	6,7 (0,5)	0,073	7 (0,7)	6,6 (0,6)	0,004	7 (0,9)	6,8 (0,5)	0,056
<b>Alb (g/dL)</b>	4,1 (0,4)	3,6 (0,3)	<0,001	4,1 (0,3)	4 (0,4)	0,016	4,2 (0,3)	3,9 (0,4)	<0,001	4,2 (0,2)	4 (0,4)	0,058
<b>INL</b>	2,1 (1)	2,3 (1,2)	0,443	2 (0,7)	2,2 (1,2)	0,188	2 (0,8)	2,3 (1,2)	0,122	2,2 (0,9)	2,1 (1,1)	0,675
<b>KI67 (%)</b>	18,9 (16,7)	20,8 (20,6)	0,686	19,3 (18,8)	19 (16,1%)	0,938	19,5 (18,6)	18,6 (15,2)	0,766	22 (21,3)	18,1 (15,9)	0,323
<b>RR EE (%)</b>	84,7 (27,2)	87 (25,6)	0,762	83 (29,5%)	86 (25,2%)	0,510	83,2 (29,3)	87,3 (23,6)	0,404	85,6 (27,1)	85,5 (26)	0,985
<b>RR Pg (%)</b>	55 (37,2)	45,8 (39,3)	0,377	56,2 (37,2)	52,3 (37,8%)	0,567	56,7 (37,1)	50,2 (37,9)	0,346	63,9 (35,2)	51,5 (37,6)	0,141

## **Situación Cognitiva**

Se evaluó la situación cognitiva en la población de estudio mediante los test *Mini-Mental State Examination*, test del Reloj y cuestionario de Pfeiffer. La asociación entre ellas y las variables clínicas categóricas y continuas se resume en las tablas 23 y 24. Para el análisis se categorizaron los resultados del test MMSE y del cuestionario de Pfeiffer en “deterioro cognitivo ausente” o “presente” (leve, moderado o grave).

El **TEST MMSE** mostró asociación estadística significativa con la forma de diagnóstico y el ECOG PS (variables categóricas). Se observó mayor proporción de pacientes sintomáticas en el grupo con alteración cognitiva (100 vs 72,9%,  $p=0,046$ ) así como de PS  $\geq 2$  (33,3 vs 10,6%;  $p=0,001$ ). Entre las variables clínicas continuas se observó asociación con el INL, con un índice promedio mayor entre las pacientes con deterioro cognitivo (2,8 vs 2,1;  $p=0,026$ ).

El **TEST DEL RELOJ** presentó asociación estadística con el ECOG PS y el INL. Mayor proporción de casos entre aquellas con resultado alterado presentaron un PS  $\geq 2$  (45,8 vs 9,5%;  $p=0,001$ ) y un INL  $>3$  (29,2 vs 9,5%;  $p=0,038$ ). La cifra de albúmina y el INL fueron las variables continuas con asociación estadística con el test del Reloj con una cifra media de albúmina menor en el grupo alterado (3,8 vs 4,1;  $p=0,006$ ).

El **CUESTIONARIO DE PFEIFFER** se asoció de forma significativa con el ECOG PS. Igual que en los casos anteriores, hubo mayor proporción de casos con PS  $\geq 2$  en el grupo con resultado alterado (50 vs 16,7%;  $p<0,001$ ).

Tabla 23. Asociación entre situación cognitiva y variables clínicas categóricas

Variable		MMSE			Test del Reloj			PFEIFFER		
		Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val
Forma de diagnóstico	Casual	10 (11,8%)	0	0,046	7 (9,6%)	3 (12,5%)	0,777	8 (8,7%)	2 (12,5%)	0,207
	Clínica	62 (72,9%)	17 (100%)		56 (76,7%)	19 (79,2%)		70 (76,1%)	14 (87,5%)	
	Controles	13 (15,3%)	0		10 (13,7%)	2 (8,3%)		14 (15,2%)	0	
Clínica	Asintomática	22 (25,9%)	0	0,200	17 (23,2%)	4 (16,7%)	0,580	21 (22,8%)	2 (12,5%)	0,514
	Sintomática	63 (74,1%)	17 (100%)		56 (76,7%)	20 (83,3%)		71 (77,2%)	14 (87,5%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	76 (89,4%)	9 (50%)	0,001	67 (90,5%)	13 (54,2%)	0,001	82 (88,2%)	7 (43,8%)	<0,001
	ECOG ≥2	9 (10,6%)	9 (50%)		7 (9,5%)	11 (45,8%)		11 (11,8%)	9 (56,2%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0,538	0	0	0,521	0	0	0,335
	Normal	15 (17,6%)	2 (11,1%)		11 (14,9%)	6 (25%)		15 (16,1%)	3 (18,8%)	
	Sobrepeso	30 (35,3%)	9 (50%)		29 (39,2%)	8 (33,3%)		32 (34,4%)	8 (50%)	
	Obesidad G1-3	40 (47,1%)	7 (38,9%)		34 (45,9%)	10 (41,7%)		46 (49,5%)	5 (31,2%)	
Anemia	No	67 (78,7%)	14 (77,8%)	0,895	61 (82,4%)	16 (66,7%)	0,085	72 (77,4%)	12 (75%)	0,899
	Anemia leve	11 (12,9%)	2 (11,1%)		10 (13,5%)	4 (16,7%)		13 (14%)	2 (12,5%)	
	Anemia moderada	7 (8,2%)	2 (11,1%)		3 (4,1%)	4 (16,7%)		8 (8,6%)	2 (12,5%)	
Hipoalbuminemia	Sí	7 (8,2%)	1 (5,6%)	1	4 (5,4%)	4 (16,7%)	0,098	7 (7,5%)	2 (12,5%)	0,618
	No	78 (91,8%)	17 (94,4%)		70 (94,6%)	20 (83,3%)		86 (92,5%)	14 (87,5%)	
Hipoproteinemia	Sí	16 (18,8%)	5 (27,8%)	0,519	14 (18,9%)	7 (29,2%)	0,390	19 (20,4%)	4 (25%)	0,742
	No	69 (81,2%)	13 (72,2%)		60 (81,1%)	17 (70,8%)		74 (79,6%)	12 (75%)	

Tabla 23. Asociación entre situación cognitiva y variables clínicas categóricas (continuación)

		MMSE			Test del Reloj			PFEIFFER		
		Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val
INL	≤3	75 (88,2%)	15 (83,3%)	0,695	67 (90,5%)	17 (70,8%)	0,038	80 (86%)	15 (93,8%)	0,688
	>3	10 (11,8%)	3 (16,7%)		7 (9,5%)	7 (29,2%)		13 (14%)	1 (6,2%)	
Clasificación T	T1-T2	69 (81,2%)	14 (77,8%)	0,747	61 (82,5%)	19 (79,2%)	0,764	73 (78,5%)	15 (93,8%)	0,299
	T3-T4	16 (18,8)	4 (22,2%)		13 (17,6%)	5 (20,8%)		20 (21,5%)	1 (6,2%)	
Clasificación N	N0	55 (64,7%)	12 (66,7%)	1	53 (71,6%)	13 (54,2%)	0,136	61 (65,6%)	10 (62,5%)	0,785
	N1-N3	30 (35,3%)	6 (33,3%)		21 (28,5%)	11 (45,8%)		32 (34,4%)	6 (37,5%)	
Estadio tumoral	Estadio I	31 (36,5%)	7 (38,9%)	0,892	31 (41,9%)	7 (29,2%)	0,514	33 (35,5%)	6 (37,5%)	0,316
	Estadio II	37 (43,5%)	7 (38,9%)		28 (37,8%)	12 (50%)		39 (41,9%)	9 (56,2%)	
	Estadio III	17 (20%)	4 (22,2%)		15 (20,3%)	5 (20,8%)		21 (22,6%)	1 (6,2%)	
RR EE	0	8 (9,4%)	1 (5,6%)	0,349	6 (8,1%)	1 (4,2%)	0,787	8 (8,6%)	1 (6,2%)	0,105
	1+	1 (1,2%)	1 (5,6%)		1 (1,4%)	1 (4,2%)		1 (1,1%)	1 (6,2%)	
	2+	14 (16,5%)	1 (5,6%)		11 (14,9%)	3 (12,5%)		17 (18,3%)	0	
	3+	62 (72,9%)	15 (83,3%)		56 (75,5%)	19 (79,2%)		67 (72%)	14 (87,5%)	
RR Pg	0	18 (21,2%)	1 (5,6%)	0,115	12 (16,2%)	5 (20,8%)	0,887	20 (21,5%)	0	0,05
	1+	9 (10,6%)	5 (27,8%)		10 (13,5%)	4 (16,7%)		10 (10,8%)	4 (25%)	
	2+	23 (27,1%)	3 (16,7%)		19 (25,7%)	5 (20,8%)		27 (29%)	3 (18,8%)	
	3+	35 (41,2%)	9 (50%)		33 (44,6%)	10 (41,7%)		36 (38,7%)	9 (56,2%)	

Tabla 24. Asociación entre situación cognitiva y variables clínicas continuas.

	MMSE			Test del Reloj			PFEIFFER		
	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val	Normal	Anormal	p-val
<b>Edad</b>	78,5 (5,5)	82,2 (6,9)	0,088	78,6 (5,9)	80,3 (5,7)	0,204	78,9 (6)	80,9 (6,7)	0,216
<b>Hb (g/dL)</b>	12,8 (1,2)	12,9 (1,5)	0,296	12,9 (1,1)	12,5 (1,5)	0,214	12,8 (1,2)	12,8 (1,5)	0,815
<b>Prot (g/dL)</b>	6,9 (0,7)	6,7 (0,5)	0,070	6,9 (0,6)	6,6 (6,7)	0,060	6,9 (0,7)	6,7 (0,4)	0,247
<b>Alb (g/dL)</b>	4,1 (0,4)	4 (0,4)	0,179	4,1 (0,3)	3,8 (0,5)	0,006	4,1 (0,4)	3,9 (0,3)	0,050
<b>INL</b>	2,1 (0,9)	2,4 (1,4)	0,026	2,1 (0,8)	2,6 (1,5)	0,018	2,1 (1)	2 (0,9)	0,703
<b>KI67 (%)</b>	19,1 (17,5)	20,3 (18,2)	0,833	18,9 (16,9)	18,5 (15,9)	0,912	18,1 (16,3)	22,7 (22,3)	0,324
<b>RR EE (%)</b>	83,3 (28,6)	89,5 (23,5)	0,131	85,1 (26,5)	89 (23,6)	0,525	84,4 (27,5)	87,6 (24,8)	0,664
<b>RR Pg (%)</b>	52,1 (37,6)	61 (36,6)	0,236	54,4 (36,7)	52,1 (39,3)	0,793	51,7 (37,6)	65,6 (34)	0,170

### **Situación Emocional:**

La asociación entre la situación emocional evaluada por la escala de depresión GDS y las variables clínicas categóricas y continuas se presenta en las tablas 25 y 26. Para el análisis se categorizaron los resultados en “situación cognitiva normal” o “depresión” (leve o establecida).

Observamos asociación estadística entre la **ESCALA GDS** con las variables categóricas: ECOG PS, anemia, hipoalbuminemia e hipoproteïnemia. Mayor proporción de pacientes con depresión presentaban PS  $\geq 2$  (54,4 vs 5,7%,  $p=0,001$ ) y alteraciones analíticas consistentes en anemia (30,3% vs 2,3%;  $p<0,001$ ), hipoalbuminemia (18,8 vs 3,4%,  $p=0,011$ ) e hipoproteïnemia (37,5 vs 15,4,9%,  $p=0,011$ ).

Entre las variables continuas se observaron asociadas: la edad, la cifra de hemoglobina, de albúmina y de proteínas. Las pacientes con resultado alterado en GDS obtuvieron una media de edad superior (81,9 vs 78,3 años,  $p=0,003$ ).

### **Situación Social**

La situación social fue evaluada en la muestra mediante las escalas de MOS y de Gijón. Su asociación con las variables clínicas categóricas y continuas se presenta en las tablas 25 y 26. Para el análisis, los resultados de la escala de Gijón se categorizaron en “apoyo social adecuado” o “bajo” (situación social intermedia o deterioro social severo).

La **ESCALA DE MOS** no obtuvo asociación estadística con ninguna variable clínica.

La **ESCALA DE GIJÓN** se asoció significativamente con la edad y el ECOG PS. Mayor proporción de pacientes con PS  $\geq 2$  presentaron alteraciones en la esfera social (50 vs 18,3%;  $p=0,043$ ) La media de edad fue superior en el grupo con bajo apoyo social (81 vs 78,5;  $p=0,019$ ).

Tabla 25. Asociación entre situación emocional/situación social y variables clínicas categóricas

Variable		SITUACIÓN EMOCIONAL			SITUACIÓN SOCIAL					
		GDS			MOS			GIJÓN		
		Normal	Depresión	p-val	Adecuado	Bajo	p-val	Adecuado	Bajo	p-val
Forma de diagnóstico	Casual	7 (8,1%)	3 (9,1%)	1	10 (13%)	0	0,115	10 (8,8%)	0	1
	Clínica	67 (77,9%)	26 (78,8%)		58 (75,3%)	4 (57,1%)		88 (77,2%)	7 (87,5%)	
	Controles	12 (14%)	4 (12,1%)		9 (11,7%)	3 (42,9%)		16 (14%)	1 (12,5%)	
Clínica	Asintomática	18 (20,9%)	7 (21,2%)	1	18 (23,4%)	3 (42,9%)	0,359	25 (21,9%)	1 (12,5%)	1
	Sintomática	68 (79,1%)	26 (78,8%)		59 (76,6%)	4 (57,1%)		89 (78,1%)	7 (87,5%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	82 (94,3%)	15 (45,5%)	0,001	61 (79,2%)	6 (85,7%)	1	94 (81,7%)	4 (50%)	0,043
	ECOG ≥2	5 (5,7%)	18 (54,5%)		16 (20,8%)	1 (14,3%)		21 (18,3%)	4 (50%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0,577	0	0	0,677	0	0	0,801
	Normal	12 (13,8%)	7 (21,2%)		12 (15,6%)	2 (28,6%)		21 (18,3%)	1 (12,5%)	
	Sobrepeso	32 (36,8%)	12 (36,4%)		31 (40,3%)	2 (28,6%)		40 (34,8%)	4 (50%)	
	Obesidad G1-3	43 (49,4%)	14 (42,4%)		34 (44,2%)	3 (42,9%)		54 (47%)	3 (37,5%)	
Anemia	No	74 (85,1%)	17 (51,5%)	<0,001	60 (77,9%)	5 (71,4%)	0,799	87 (75,7%)	7 (87,5%)	0,669
	Anemia leve	11 (12,6%)	6 (18,2%)		10 (13%)	1 (14,3%)		17 (14,8%)	0	
	Anemia moderada	2 (2,3%)	10 (30,3%)		7 (9,1%)	1 (14,3%)		11 (9,6%)	1 (12,5%)	
Hipoalbuminemia	Sí	3 (3,4%)	6 (18,8%)	0,011	7 (9,1%)	1 (14,3%)	0,517	10 (8,8%)	0	1
	No	84 (96,6%)	26 (81,2%)		70 (90,9%)	6 (85,7%)		104 (91,2%)	8 (100%)	
Hipoproteinemia	Sí	13 (14,9%)	12 (37,5%)	0,011	14 (18,2%)	1 (14,3%)	1	23 (20,2%)	4 (50%)	0,071
	No	74 (85,1%)	20 (62,5%)		63 (81,8%)	6 (85,7%)		91 (79,8%)	4 (50%)	

Tabla 25. Asociación entre situación emocional/situación social y variables clínicas categóricas (continuación)

		SITUACIÓN EMOCIONAL			SITUACIÓN SOCIAL					
		GDS			MOS			GIJÓN		
		Normal	Anormal	p-val	Adecuado	Bajo	p-val	Adecuado	Bajo	p-val
INL	≤3	77 (88,5%)	27 (81,8%)	0,372	67 (87%)	6 (85,7%)	1	98 (85,2%)	8 (100%)	0,598
	>3	10 (11,5%)	6 (18,2%)		10 (13%)	1 (14,3%)		17 (14,8%)	0	
Clasificación T	T1-T2	72 (82,8%)	24 (72,7%)	0,306	64 (83,1%)	4 (57,1%)	0,123	93 (80,9%)	5 (62,5%)	0,205
	T3-T4	15 (17,2%)	9 (27,3%)		13 (16,9%)	3 (42,9%)		22 (19,1%)	3 (37,5%)	
Clasificación N	N0	60 (69%)	17 (51,5%)	0,090	48 (62,3%)	5 (71,4%)	1	75 (65,2%)	4 (50%)	0,455
	N1-N3	27 (31%)	16 (48,5%)		29 (37,7%)	2 (28,6%)		40 (34,8%)	4 (50%)	
Estadio tumoral	Estadio I	32 (36,8%)	11 (33,3%)	0,156	29 (37,7%)	1 (14,3%)	0,361	41 (35,7%)	3 (37,5%)	0,455
	Estadio II	40 (46%)	11 (33,3%)		31 (40,3%)	5 (71,4%)		50 (43,5%)	2 (25%)	
	Estadio III	15 (17,2%)	11 (33,3%)		17 (22,1%)	1 (14,3%)		24 (20,9%)	3 (37,5%)	
RR EE	0	9 (10,3%)	1 (3%)	0,469	7 (9,1%)	0	0,462	10 (8,7%)	0	0,197
	1+	2 (2,3%)	0		2 (2,6%)	0		1 (0,9%)	1 (12,5%)	
	2+	11 (12,6%)	6 (18,2%)		10 (13%)	2 (28,6%)		16 (13,9%)	1 (12,5%)	
	3+	65 (74,7%)	26 (78,8%)		58 (75,3%)	5 (71,4%)		88 (76,5%)	6 (75%)	
RR Pg	0	16 (18,4%)	5 (15,2%)	0,805	15 (19,5%)	1 (14,3%)	0,062	21 (18,3%)	0	0,248
	1+	9 (10,3%)	5 (15,2%)		7 (9,1%)	3 (42,9%)		12 (10,4%)	2 (25%)	
	2+	23 (26,4%)	7 (21,2%)		20 (26%)	2 (28,6%)		28 (24,3%)	3 (37,5%)	
	3+	39 (44,8%)	16 (48,5%)		35 (45,5%)	1 (14,3%)		54 (47%)	3 (37,5%)	

Tabla 26. Asociación entre situación emocional/ social y variables clínicas continuas

	SITUACIÓN EMOCIONAL			SITUACIÓN SOCIAL					
	GDS			MOS			GIJÓN		
	Normal	Depresión	p-val	Bueno	Bajo	p-val	Bueno	Bajo	p-val
<b>Edad</b>	78,3(5,7)	81,9(6)	0,003	79,2(5,8)	79,7(8)	0,814	79,1(5,8)	80,2(8,4)	0,019
<b>Hb (g/dL)</b>	13(1,1)	12,1(1,5)	0,002	12,8(1,2)	12,5(1,5)	0,597	12,7(1,3)	13(1,1)	0,442
<b>Prot (g/dL)</b>	6,9(0,6)	6,6(0,6)	0,027	6,9(0,7)	6,8(0,6)	0,718	6,8(0,7)	6,5(0,4)	0,642
<b>Alb (g/dL)</b>	4,1(0,3)	3,9(0,5)	0,003	4,1(0,4)	4(0,5)	0,933	4(0,4)	4,1(0,2)	0,987
<b>INL</b>	2,1(0,9)	2,3(1,3)	0,220	2,2(1,1)	1,8(1,2)	0,407	2,2(1)	1,6(0,4)	0,811
<b>KI67 (%)</b>	19,7(17,6)	18,2(16,7)	0,685	19,6(17,8)	11(7,9)	0,208	19,4(17,4)	14,5(12,4)	0,586
<b>RR EE (%)</b>	83,1(29,4)	88,9(20,1)	0,304	84,1(28,5)	91,7(10,1)	0,487	84,5(27,7)	92,4(9,6)	0,311
<b>RR Pg (%)</b>	53,3(37,6)	56,1(37,8)	0,716	56,6(37,6)	37,1(39,8)	0,195	53,7(37,1)	55,2(45,3)	0,323

## Comorbilidad

La comorbilidad fue evaluada en la población de estudio mediante el índice de Charlson y la escala CIRS-G. Su asociación con las variables clínicas categóricas y continuas se presenta en las tablas 27 y 28. Para el análisis de la escala CIRS se valoró tanto la puntuación total como los pacientes con comorbilidades graves (grados 3-4) categorizados en “0 comorbilidades graves” o “ $\geq 1$ ”.

La puntuación total en la **ESCALA DE CIRS** se asoció de forma significativa con: el ECOG PS, la hipoproteinemia y la clasificación N. La media de puntuación en la escala CIRS fue superior en aquellas pacientes con PS  $\geq 2$  (4,3 vs 3;  $p < 0,001$ ) así como en el grupo de pacientes con hipoproteinemia (4,8 vs 3,3;  $p < 0,001$ ) y afectación ganglionar N1-N3 (7,3 vs 5,5;  $p = 0,008$ ).

La presencia de comorbilidades de grado 3-4 en la escala CIRS G3-4 presentó asociación estadística con: el ECOG PS y la anemia (variables categóricas). Las pacientes con comorbilidades grados 3-4 presentaron con mayor frecuencia un PS  $\geq 2$  (36 vs 9,6%;  $p = 0,001$ ) y anemia (40 vs 12,3%,  $p = 0,001$ ). De entre las variables continuas la presencia de comorbilidades de grado 3-4 en la escala CIRS G3-4 se asoció significativamente con la cifra más baja de hemoglobina (12,4 vs 13;  $p = 0,013$ ), de proteínas (6,7 vs 6,9;  $p = 0,038$ ) y de albúmina (3,9 vs 4,1;  $p = 0,027$ ).

Tabla 27. Asociación entre comorbilidad y variables clínicas categóricas

Variable		CIRS-Total			CIRS G3-4			CHARLSON			
		Media	SD	p-val	0	≥1	p-val	Ausente	Baja	Alta	p-val
Forma de diagnóstico	Casual	5,7	2,8	0,630	6	4	0,945	4 (4,7%)	5 (21,7%)	1 (7,1%)	0,021
	Clínica	6,3	3,9		55	40		69 (81,2%)	13 (56,5%)	13 (92,9%)	
	Controles	5,8	2,8		11	6		13 (14,1%)	5 (21,7%)	0	
Clínica	Asintomática	5,7	2,8	0,522	16	10	0,825	16 (18,8%)	9 (39,1%)	1 (7,1%)	0,048
	Sintomática	6,3	3,9		56	40		69 (81,2%)	14 (60,9%)	13 (92,9%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	5,2	3	<0,001	66	32	0,001	73 (84,9%)	17 (73,9%)	8 (57,1%)	0,042
	ECOG ≥2	9,7	4,3		7	18		13 (15,1%)	6 (26,1%)	6 (42,9%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0,478	0	0	0,107	0	0	0	0,425
	Normal	5,8	3		13	9		16 (18,6%)	5 (21,7%)	1 (7,1%)	
	Sobrepeso	6,5	4,3		21	23		32 (37,2%)	9 (39,1%)	3 (21,4%)	
	Obesidad G1-3	5,9	3,4		39	18		38 (44,2%)	9 (39,1%)	10 (71,4%)	
Anemia	No	5,3	3	0,060	64	30	0,001	70 (81,4%)	16 (69,6%)	8 (57,1%)	0,183
	Anemia leve	7,7	3,4		5	12		10 (11,6%)	4 (17,4%)	3 (21,4%)	
	Anemia moderada	10,2	5,9		4	8		6 (7%)	3 (13%)	3 (21,4%)	
Hipoalbuminemia	Sí	7,8	4,5	0,151	5	5	0,739	8 (9,4%)	0	2 (14,3%)	0,233
	No	6	3,9		67	45		77 (90,6%)	23 (100)	12 (85,7%)	
Hipoproteinemia	Sí	7,5	4,8	0,033	13	14	0,267	18 (21,2%)	5 (21,7%)	4 (28,6%)	0,799
	No	5,8	3,3		59	36		67 (78,8%)	18 (78,3%)	10 (71,4%)	

Tabla 27. Asociación entre comorbilidad y variables clínicas categóricas (continuación)

Variable		CIRS-Total			CIRS G3-4			CHARLSON			
		Media	SD	p-val	0	≥1	p-val	Ausente	Baja	Alta	p-val
INL	≤3	6	3,9	0,282	63	43	1	78 (90,7%)	18 (78,3%)	10 (71,4%)	0,059
	>3	7,1	2,7		10	7		8 (9,3%)	5 (21,7%)	4 (28,6%)	
Clasificación T	T1-T2	6	3,5	0,428	58	40	1	72 (83,7%)	17 (73,9%)	9 (64,3%)	0,167
	T3-T4	6,7	4,5		15	10		14 (16,3%)	6 (26,1%)	5 (35,7%)	
Clasificación N	N0	5,5	3,1	0,008	51	28	0,129	60 (69,8%)	13 (56,5%)	6 (42,9%)	0,099
	N1-N3	7,3	4,5		22	22		26 (30,2%)	10 (43,5%)	8 (57,1%)	
Estadio tumoral	Estadio I	5,9	3,8	0,903	26	18	0,593	32 (37,2%)	9 (39,1%)	3 (21,4%)	0,520
	Estadio II	6	3,5		33	19		38 (44,2%)	8 (34,8%)	6 (42,9%)	
	Estadio III	6,9	4,3		14	13		16 (18,6%)	6 (26,1%)	5 (35,7%)	
RR EE	0	5,4	3	0,474	9	1	0,183	8 (9,3%)	1 (4,3%)	1 (7,1%)	0,798
	1+	7,5	4,9		1	1		1 (1,2%)	1 (4,3%)	0	
	2+	6,9	4		10	7		11 (12,8%)	3 (13%)	3 (21,4%)	
	3+	6,1	3,8		53	41		66 (76,7%)	18 (78,3%)	10 (71,4%)	
RR Pg	0	7,2	3,9	0,401	13	8	0,315	15 (17,4%)	2 (8,7%)	4 (28,6%)	0,486
	1+	6,1	4		9	5		8 (9,3%)	3 (13%)	3 (21,4%)	
	2+	5,8	3,8		22	9		21 (24,4%)	7 (30,4%)	3 (21,4%)	
	3+	5,9	3,6		29	28		42 (48,8%)	11 (47,8%)	4 (28,6%)	

Tabla 28. Asociación entre comorbilidad y variables clínicas continuas

Variable	CIRS Grado 3-4			CHARLSON			
	0	≥1	p-val	Ausente	Baja	Alta	p-val
Edad	79,4 (6,1)	78,9 (5,9)	0,627	79,1 (5,9)	79,7 (6,9)	79 (5,5)	0,661
Hemoglobina (g/dL)	13 (1,1)	12,4 (1,4)	0,013	12,9 (1,2)	12,5 (1,3)	12,1 (1,1)	0,156
Proteínas (g/dL)	6,9 (0,7)	6,7 (0,5)	0,038	6,9 (0,7)	6,7 (0,4)	6,7 (0,6)	0,201
Albúmina (g/dL)	4,1 (0,4)	3,9 (0,4)	0,027	4,1 (0,4)	4 (0,3)	3,8 (0,3)	0,711
INL	2,1 (1)	2,1 (1)	0,933	2 (0,9)	2,3 (1,1)	2,7 (1,5)	0,147
KI67 (%)	20,1 (18,7)	17,6 (14,5)	0,431	18,7 (17)	21,4 (18,4)	17,9 (16,8)	0,506
RR EE (%)	81,2 (31,5)	90,6 (17)	0,056	84,6 (28,1)	90,6 (21,1)	78,1 (27,6)	0,347
RR Pg (%)	53,4 (36,6)	54,5 (39)	0,868	56 (37,4)	54,4 (35,7)	39,4 (40,2)	0,856

En la presencia de comorbilidad medida por el **ÍNDICE DE CHARLSON** observamos asociación estadística significativa con: la forma de diagnóstico y el ECOG PS (variables categóricas). El diagnóstico de forma sintomática fue más prevalente en el grupo de pacientes con comorbilidad alta respecto al de sin comorbilidad (92,9 vs 81,2%, p=0,021), así como el PS  $\geq 2$  (42,9 vs 15,1; p=0,042).

### Situación Nutricional

La situación nutricional se evaluó en la población de estudio mediante el test *Mini Nutritional Assessment*. Su asociación con las variables clínicas categóricas y continuas se refleja en las tablas 29 y 30. Para su análisis, el resultado del test se categorizó en “situación nutricional normal” o “anormal” (en riesgo de malnutrición o malnutrido).

El **TEST MNA** obtuvo asociación estadística significativa con las siguientes variables categóricas: ECOG PS, anemia, hipoproteinemia, índice neutrófilo-linfocito y clasificación N. La situación nutricional alterada fue más prevalente que la normal entre las pacientes con PS  $\geq 2$  (40,4 vs 3%; p<0,001). Las pacientes con alteración presentaron también con mayor frecuencia anemia (17,5 vs 3%; p= 0,009), hipoproteinemia (12,5 vs 4,5%; p=0,019) e INL >3 (21,1 vs 7,6; p=0,038).

El test MNA se asoció significativamente con las variables continuas: edad, cifra de hemoglobina, proteínas y albúmina. La media de edad en el grupo con estado nutricional alterado fue mayor que en aquel con estado nutricional normal (81 vs 77,7;  $p=0,002$ ).

### **Síndromes Geriátricos y Polifarmacia**

Se evaluó la presencia de síndromes geriátricos y su número en la muestra del estudio, así como el número de fármacos prescritos. La asociación estadística entre las tres variables con las variables clínicas categóricas y continuas se refleja en las tablas 29 y 30.

El número y la presencia de **SÍNDROMES GERIÁTRICOS** se correlacionaron con las siguientes variables clínicas categóricas: ECOG PS, anemia, hipoalbuminemia, hipoproteïnemia e índice neutrófilo-linfocito. Se obtuvo una media de síndromes geriátricos superior en las pacientes con  $PS \geq 2$  frente a las pacientes con PS 0-1 (4 vs 1,3;  $p < 0,001$ ). La media de síndromes geriátricos fue también superior en las pacientes con hipoalbuminemia (3,4 vs 1,7;  $p=0,003$ ) e hipoproteïnemia (2,7 vs 1,6;  $p=0,004$ ). Ninguna paciente en ausencia de síndromes geriátricos presentó anemia frente a aquellas con 1 o  $\geq 2$  síndromes (0 vs 30,8%;  $p=0,001$ ). El INL  $>3$  fue más prevalente en aquellas pacientes con presencia de síndromes geriátricos frente a la ausencia de ellos (26,8 vs 7,4%;  $p=0,002$ ).

El **NÚMERO DE FÁRMACOS** se asoció significativamente sólo con el ECOG PS. La media de toma de fármacos fue superior en las pacientes con  $PS \geq 2$  frente a aquellas con PS 0-1 (8,3 vs 5,6;  $p=0,001$ ).

Tabla 29. Asociación entre situación nutricional, síndromes geriátricos y polifarmacia y variables clínicas categóricas

Variable		MNA			Nº Sdr Geriátricos			Sdr Geriátricos				Nº de Fármacos		
		Normal	Anormal	p-val	Media	SD	p-val	0	1	≥2	p-val	Media	SD	p-val
Forma de diag.	Casual	5 (7,7%)	5 (8,8%)	0,122	2,1	1,5	0,851	1 (3,8%)	2 (5%)	7 (12,5%)	0,599	6,6	4	0,7119
	Clínica	47 (72,3%)	48 (84,2%)		1,9	1,8		21 (80,8%)	31 (77,5%)	43 (76,8%)		6,2	3,3	
	Controles	13 (20%)	4 (7%)		1,4	1,3		4 (15,4%)	7 (17,5%)	6 (10,7%)		5,9	3,6	
Clínica	Asintomática	18 (27,7%)	8 (14%)	0,079	1,5	1,2	0,217	5 (19,2%)	9 (22,5%)	12 (21,4%)	1	6,1	3,7	0,913
	Sintomática	47 (72,3%)	49 (86%)		2	1,9		21 (80,8%)	31 (77,5%)	44 (78,6%)		6,2	3,3	
ECOG PS	ECOG 0-1	64 (97%)	34 (56,6%)	<0,001	1,4	1,3	<0,001	27 (100%)	38 (95%)	33 (58,9%)	0,001	5,6	3,5	0,001
	ECOG ≥2	2 (3%)	23 (40,4%)		4	1,6		0	2 (5%)	23 (41,1%)		8,3	3,4	
IMC	Bajo Peso	0	0	0,143	0	0	0,126	0	0	0	0,343	0	0	0,205
	Normal	8 (12,1%)	14 (24,6%)		2,4	2,1		4 (14,8%)	4 (10%)	14 (25%)		5,5	2,5	
	Sobrepeso	23 (34,8%)	21 (36,8%)		1,7	1,6		8 (29,6%)	17 (42,5%)	19 (33,9%)		6,6	3,8	
	Obesidad G1-3	35 (53%)	22 (38,6%)		1,9	1,8		15 (55,6%)	19 (47,5%)	23 (41,1%)		5,8	3,3	
Anemia	No	57 (86,4%)	37 (64,9%)	0,009	1,5	1,7	0,089	27 (100%)	35 (87,5%)	32 (57,1%)	0,001	5,3	3,2	0,089
	Anemia leve	7 (10,6%)	10 (17,5%)		2,7	1,5		0	5 (12,5%)	12 (21,4%)		7,8	2,6	
	Anemia moderada	2 (3%)	10 (17,5%)		3,7	1		0	0	12 (21,4%)		9,8	2,9	
Hipoalb.	Sí	3 (4,5%)	7 (12,5%)	0,184	3,4	1,8	0,003	0	2 (5%)	8 (14,5%)	0,072	7,7	4,5	0,129
	No	63 (95,5%)	49 (87,5%)		1,7	1,7		27 (100%)	38 (95%)	47 (85,5%)		5,9	3,3	
Hipoprot.	Sí	9 (13,6%)	18 (32,1%)	0,019	2,7	1,8	0,004	3 (11,1%)	6 (15%)	18 (32,7%)	0,042	6,4	3,7	0,618
	No	57 (86,4%)	38 (67,9%)		1,6	1,6		24 (88,9%)	34 (85%)	37 (67,3%)		6	3,4	

Tabla 29. Asociación entre situación nutricional, síndromes geriátricos y polifarmacia y variables clínicas categóricas (continuación)

		MNA			Nº Sdr Geriátricos			Sdr Geriátricos				Nº de Fármacos		
		Normal	Anormal	p-val	Media	SD	p-val	0	1	≥2	p-val	Media	SD	p-val
INL	≤3	61 (92,4%)	45 (78,9%)	0,038	1,6	1,6	<0,001	25 (92,6%)	40 (100%)	41 (73,2%)	0,002	5,9	3,4	0,153
	>3	5 (7,6%)	12 (21,1%)		3,5	2,1		2 (7,4%)	0	15 (26,8%)		7,2	3,2	
Clasificación T	T1-T2	57 (86,4%)	41 (71,9%)	0,071	1,8	1,6	0,185	24 (88,9%)	33 (82,5%)	41 (73,2%)	0,230	6,1	3,4	0,853
	T3-T4	9 (13,6%)	16 (28,1%)		2,3	1,7		3 (11,1%)	7 (17,5%)	15 (26,8%)		6,2	3,6	
Clasificación N	N0	48 (72,7%)	31 (54,4%)	0,040	1,7	1,7	0,050	20 (74,1%)	28 (70%)	31 (55,4%)	0,174	5,9	3,5	0,268
	N1-N3	18 (27,3%)	26 (45,6%)		2,3	1,8		7 (25,9%)	12 (30%)	25 (44,6%)		6,6	3,2	
Estadio tumoral	Estadio I	28 (42,4%)	16 (28,1%)	0,098	1,6	1,6	0,281	14 (51,9%)	11 (27,5%)	19 (33,9%)	0,155	5,8	3,6	0,642
	Estadio II	28 (42,2%)	24 (42,1%)		1,9	1,9		11 (40,7%)	19 (47,5%)	22 (39,3%)		6,2	3,3	
	Estadio III	10 (15,2%)	17 (29,8%)		2,3	1,7		2 (7,4%)	10 (25%)	15 (26,8%)		6,4	3,4	
RR EE	0	5 (7,6%)	5 (8,8%)	0,825	2	1,9	0,145	1 (3,7%)	4 (10%)	5 (8,9%)	0,638	5,8	2,4	0,164
	1+	1 (1,5%)	1 (1,8%)		4	4,2		0	1 (2,5%)	1 (1,8%)		9,5	6,4	
	2+	11 (16,7%)	6 (10,5%)		1,8	1,3		2 (7,4%)	8 (20%)	7 (12,5%)		7,2	3,4	
	3+	49 (74,2%)	45 (78,9%)		1,9	1,8		24 (88,9%)	27 (67,5%)	43 (76,8%)		5,9	3,3	
RR Pg	0	10 (15,2%)	11 (19,3%)	0,720	2,2	1,7	0,846	2 (7,4%)	7 (17,5%)	12 (21,4%)	0,481	7,4	3,9	0,277
	1+	6 (9,1%)	8 (14%)		2	1,9		3 (11,1%)	3 (7,5%)	8 (14,3%)		6,1	3,6	
	2+	18 (27,3%)	13 (22,8%)		1,6	1,7		9 (33,3%)	12 (30%)	10 (17,9%)		5,6	3,4	
	3+	32 (48,5%)	25 (43,9%)		1,9	1,8		13 (48,1%)	18 (45%)	26 (46,4%)		5,9	3,2	

Tabla 30. Asociación entre situación nutricional, síndromes geriátricos y variables clínicas continuas

Variable	MNA			Sdr Geriátricos			
	Normal	Anormal	p-val	0	1	≥2	p-val
Edad	77,7 (5,1)	81 (6,5)	0,002	76 (71)	80 (69)	81 (69)	0,068
Hemoglobina (g/dL)	13 (1,1)	12,4 (1,4)	0,005	6,9 (6,2)	7 (5,7)	6,7 (5,2)	0,350
Proteínas (g/dL)	7 (0,7)	6,6 (0,6)	0,003	6,9 (0,3)	7 (0,8)	6,6 (6,7)	0,327
Albúmina (g/dL)	4,2 (0,3)	3,9 (0,4)	0,001	4,2 (0,3)	4,1 (0,4)	3,9 (0,4)	0,296
INL	2 (0,8)	2,3 (1,2)	0,106	2 (0,7)	1,7 (0,6)	2,5 (1,3)	0,238
KI67 (%)	19 (17)	19,2 (17,4)	0,937	19,2 (18,1)	19,7 (17,1)	18,6 (17)	0,907
RR EE (%)	85,6 (26)	84,3 (28,1)	0,785	90,7 (19,2)	82,4 (28,9)	84,1 (28,6)	0,218
RR Pg (%)	56,2 (36,4)	51,1 (38,8)	0,460	61,1 (34,2)	53,8 (39,1)	50,4 (37,9)	0,432

### Expectativa de Vida

La expectativa de vida fue evaluada en la muestra de estudio mediante el índice de Lee-Schomberg. Su asociación con las variables clínicas categóricas y continuas se presenta en las tablas 31 y 32. Para su análisis, el resultado del índice de Lee-Schomberg se categorizó en “expectativa de vida calculada >10 años” (puntuación de 0 a 7), “entre 5 y 10 años” (puntuación 8 a 11) y “menor a 5 años” (puntuación >11).

El resultado del **ÍNDICE DE LEE-SCHOMBERG** mostró asociación estadística con las siguientes variables categóricas: forma de diagnóstico, ECOG PS, anemia, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, INL, categoría T y estadio tumoral; y las siguientes variables continuas: edad, receptores de estrógenos y progesterona.

Mayor proporción de pacientes con expectativa de vida <5 años frente a >10 años fueron diagnosticadas de forma casual (20 vs 3,6%; p=0,001) y presentaron PS ≥2 (63,3 vs 0%; p=0,001). Las pacientes con expectativa de corta presentaron con más frecuencia alteraciones analíticas consistentes en anemia (26,7 vs 1,8%; p=0,008), hipoproteinemia (46,7 vs 7%; p=0,001) e INL elevado (33,3 vs 5,3%; p= 0,001), así como tumores más avanzados: T3-T4 (26,7 vs 3,5%; p=0,001) y estadios III (26,7 vs 7%; p= 0,001). La media de edad fue superior a menor expectativa de vida (p<0,001).

Tabla 31. Asociación entre expectativa de vida y variables clínicas categóricas

Variable		Lee-Schomberg			
		>10 años	5-10 años	<5 años	p-val
Forma de diagnóstico	Casual	2 (3,6%)	2 (5,6%)	6 (20%)	0,001
	Clínica	40 (71,4%)	31 (86,1%)	24 (80%)	
	Controles	14 (25%)	3 (8,3%)	0	
Clínica	Asintomática	16 (28,6%)	5 (13,9%)	5 (16,7%)	0,255
	Sintomática	40 (71,4%)	31 (86,1%)	25 (83,3%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	57 (100%)	30 (83,3%)	11 (36,7%)	0,001
	ECOG ≥2	0	6 (16,7%)	19 (63,3%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0	0,366
	Normal	7 (12,3%)	6 (16,7%)	9 (30%)	
	Sobrepeso	23 (40,4%)	13 (36,1%)	8 (26,7%)	
	Obesidad G1-3	27 (47,4%)	17 (47,2%)	13 (43,3%)	
Anemia	No	49 (86%)	28 (77,8%)	17 (56,7%)	0,008
	Anemia leve	7 (12,3%)	5 (13,9%)	5 (16,7%)	
	Anemia moderada	1 (1,8%)	3 (8,3%)	8 (26,7%)	
Hipoalbuminemia	Sí	1 (1,8%)	2 (5,7%)	7 (23,3%)	0,004
	No	56 (98,2%)	33 (94,3%)	23 (76,7%)	
Hipoproteinemia	Sí	4 (7%)	9 (25,7%)	14 (46,7%)	0,001
	No	53 (93%)	26 (74,3%)	16 (53,3%)	
INL	≤3	54 (94,7%)	32 (88,9%)	20 (66,7%)	0,001
	>3	3 (5,3%)	4 (11,1%)	10 (33,3%)	
Clasificación T	T1-T2	55 (96,5%)	21 (58,3%)	22 (73,3%)	0,001
	T3-T4	2 (3,5%)	15 (41,7%)	8 (26,7%)	
Clasificación N	N0	42 (73,7%)	22 (61,1%)	15 (50%)	0,085
	N1-N3	15 (26,3%)	14 (38,9%)	15 (50%)	
Estadio tumoral	Estadio I	30 (52,6%)	10 (27,8%)	4 (13,3%)	0,001
	Estadio II	23 (40,4%)	11 (30,6%)	18 (60%)	
	Estadio III	4 (7%)	15 (41,7%)	8 (26,7%)	
RR EE	0	2 (3,5%)	6 (16,7%)	2 (6,7%)	0,298
	1+	1 (1,8%)	0	1 (3,3%)	
	2+	10 (17,5%)	4 (11,1%)	3 (10%)	
	3+	44 (77,2%)	26 (72,2%)	24 (80%)	
RR Pg	0	7 (12,3%)	9 (25%)	5 (16,7%)	0,577
	1+	7 (12,3%)	3 (8,3%)	4 (13,3%)	
	2+	18 (31,6%)	6 (16,7%)	7 (23,3%)	
	3+	25 (43,9%)	18 (50%)	14 (46,7%)	

Tabla 32. Asociación entre expectativa de vida y variables clínicas continuas

Variable	Lee-Schomberg			
	>10 años	5-10 años	<5 años	p-val
Edad	75,1 (3,9)	81,2 (4,6)	84,6 (5,3)	<0,001
Hemoglobina (g/dL)	13,1 (1)	12,7 (1,2)	12,1 (1,5)	0,120
Proteínas (g/dL)	7 (0,7)	6,8 (0,5)	6,5 (0,6)	0,137
Albúmina (g/dL)	4,2 (0,3)	4,1 (0,4)	3,7 (0,4)	0,137
INL	2 (0,8)	1,9 (0,7)	2,7 (1,5)	0,506
KI67 (%)	16,9 (15,1)	22,2 (19,4)	19,6 (17,8)	0,149
RR EE (%)	89,4 (19,3)	76,3 (35,1)	87,1 (26,6)	0,022
RR Pg (%)	60,4 (36)	40,2 (36,7)	57,7 (37,9)	0,011

### Tipificación según Valoración Geriátrica

Los pacientes se tipificaron en grupos de fragilidad en función del resultado de la valoración geriátrica completa en base a dos clasificaciones: ICO y Balducci. Su asociación con las variables clínicas categóricas y continuas se presenta en las tablas 33 y 34, respectivamente.

Observamos asociación estadística entre la **CLASIFICACIÓN ICO** y las variables: ECOG PS, anemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, INL y estadificación N. Existió mayor proporción de pacientes con ECOG PS  $\geq 2$  a mayor clasificación: 1,3%, 11,1%, 36,4%, y 100% en pacientes con ICO 1, ICO 2, ICO 3 e ICO 4, respectivamente ( $p=0.001$ ). Asimismo hubo un aumento proporcional de pacientes con anemia (ICO 1: 1,3%, ICO 2: 5,6%, ICO 3: 36,4%, ICO 4: 33,3%;  $p=0,001$ ) hipoproteinemia, hipoalbuminemia (ICO 1: 2,6%, ICO 2: 5,6%, ICO 4: 33,3%;  $p=0,003$ ) y con INL elevado (ICO1:97,4%; ICO2: 72,2%, ICO3:36,4%;  $p=0,001$ ). Observamos mayor afectación ganglionar entre las pacientes con peor clasificación (ICO 2: 22,2% vs ICO 4 61,1%;  $p=0,034$ ).

De las variables continuas, la edad se asoció significativamente con una mayor puntuación en la clasificación ICO con medias superiores a mayor puntuación (ICO1:77,2; ICO2:79,8, ICO3:83,8, ICO4:84,2;  $p<0,001$ ). Al igual que en las variables categóricas, la cifra de hemoglobina, proteínas, albúmina e INL también presentaron asociación estadística significativa.

Tabla 33. Asociación entre tipificación según VG y variables clínicas categóricas

		ICO					BALDUCCI			
		ICO-1	ICO-2	ICO-3	ICO-4	p-val	Fit	Vulnerable	Frágil	p-val
Forma de diagnóstico	Casual	4 (5,3%)	2 (11,1%)	2 (18,2%)	2 (11,1%)	0,221	2 (5%)	1 (3,7%)	7 (12,7%)	0,159
	Clínica	57 (76%)	14 (77,8%)	8 (72,7%)	16 (88,9%)		29 (72,5%)	22 (81,5%)	44 (80%)	
	Controles	14 (18,7%)	2 (11,1%)	1 (9,1%)	0		9 (22,5%)	4 (14,8%)	4 (7,3%)	
Clínica	Asintomática	18 (24%)	4 (22,2%)	2 (18,3%)	2 (11,1%)	0,766	11 (27,5%)	5 (18,5%)	10 (18,2%)	0,556
	Sintomática	57 (76%)	14 (77,8%)	9 (81,8%)	16 (88,9%)		29 (72,5%)	22 (81,5%)	45 (81,8%)	
ECOG PS	ECOG 0-1	75 (98,7%)	16 (8,9%)	7 (63,6%)	0	0,001	41 (100%)	26 (96,3%)	31 (56,4%)	0,001
	ECOG ≥2	1 (1,3%)	2 (11,1%)	4 (36,4%)	18 (100%)		0	1 (3,7%)	24 (43,6%)	
IMC	Bajo Peso	0	0	0	0	0,734	0	0	0	0,571
	Normal	12 (15,8%)	3 (16,7%)	1 (9,1%)	6 (33,3%)		9 (22%)	3 (11,1%)	10 (18,2%)	
	Sobrepeso	29 (38,2%)	6 (33,3%)	4 (36,4%)	5 (27,8%)		12 (29,3%)	13 (48,1%)	19 (34,5%)	
	Obesidad G1-3	35 (46,1%)	9 (50%)	6 (54,5%)	7 (38,9%)		20 (48,8%)	11 (40,7%)	26 (47,3%)	
Anemia	No	66 (86,8%)	14 (77,8%)	5 (45,5%)	9 (50%)	0,001	38 (92,7%)	22 (81,5%)	34 (61,8%)	0,003
	Anemia leve	9 (11,8%)	3 (16,7%)	2 (18,2%)	3 (16,7%)		2 (4,9%)	5 (18,5%)	10 (18,3%)	
	Anemia moderada	1 (1,3%)	1 (5,6%)	4 (36,4%)	6 (33,3%)		1 (2,4%)	0	11 (20%)	
Hipoalbuminemia	Sí	2 (2,6%)	1 (5,6%)	1 (10%)	6 (33,3%)	0,003	1 (2,4%)	1 (3,7%)	8 (14,8%)	0,074
	No	74 (97,4%)	17 (94,4%)	9 (90%)	12 (66,7%)		40 (97,6%)	26 (96,3%)	46 (85,2%)	
Hipoproteïnemia	Sí	9 (11,8%)	5 (27,8%)	4 (40%)	9 (50%)	0,003	6 (14,6%)	1 (3,7%)	20 (37%)	0,004
	No	67 (88,2%)	13 (72,2%)	6 (60%)	9 (50%)		35 (85,4%)	26 (96,3%)	34 (63%)	

Tabla 33. Asociación entre tipificación según VG y variables clínicas categóricas (continuación)

		ICO					BALDUCCI			
		ICO-1	ICO-2	ICO-3	ICO-4	p-val	Fit	Vulnerable	Frágil	p-val
INL	≤3	74 (97,4%)	13 (72,2%)	4 (36,4%)	15 (83,3%)	0,001	39 (95,1%)	27 (100%)	40 (72,7%)	0,002
	>3	2 (2,6%)	5 (27,8%)	7 (63,6%)	3 (16,7%)		2 (4,9%)	0	15 (27,3%)	
Clasificación T	T1-T2	64 (84,2%)	14 (77,8%)	7 (63,6%)	13 (72,2%)	0,274	36 (87,8%)	25 (92,6%)	37 (67,3%)	0,013
	T3-T4	12 (15,8%)	4 (22,2%)	4 (36,4%)	5 (27,8%)		5 (12,2%)	2 (7,4%)	18 (32,7%)	
Clasificación N	N0	53 (69,7%)	14 (77,8%)	5 (45,5%)	7 (38,9%)	0,034	30 (73,2%)	19 (70,4%)	30 (54,5%)	0,132
	N1-N3	23 (30,3%)	4 (22,2%)	6 (54,5%)	11 (61,1%)		11 (26,8%)	8 (29,6%)	25 (45,5%)	
Estadio tumoral	Estadio I	32 (42,1%)	7 (38,9%)	1 (9,1%)	4 (22,2%)	0,267	16 (39%)	12 (44,4%)	16 (29,1%)	0,006
	Estadio II	30 (39,5%)	7 (38,9%)	6 (54,5%)	9 (50%)		23 (56,1%)	8 (29,6%)	21 (38,2%)	
	Estadio III	14 (18,4%)	4 (22,2%)	4 (36,4%)	5 (27,8%)		2 (4,9%)	7 (25,9%)	18 (32,7%)	
RR EE	0	7 (9,2%)	2 (11,1%)	0	1 (5,6%)	0,853	6 (14,6%)	1 (3,7%)	3 (5,5%)	0,552
	1+	1 (1,3%)	0	0	1 (5,6%)		1 (2,4%)	0	1 (1,8%)	
	2+	11 (14,5%)	1 (5,6%)	2 (18,2%)	3 (16,7%)		7 (17,1%)	3 (11,1%)	7 (12,7%)	
	3+	57 (75%)	15 (83,3%)	9 (81,8%)	13 (72,2%)		27 (65,9%)	23 (85,%)	44 (80%)	
RR Pg	0	12 (15,8%)	4 (22,2%)	0	5 (27,8%)	0,322	7 (17,1%)	4 (14,5%)	10 (18,2%)	0,487
	1+	7 (9,2%)	2 (11,1%)	3 (27,3%)	2 (11,1%)		4 (9,8%)	3 (11,1%)	7 (12,7%)	
	2+	20 (26,3%)	3 (17,6%)	5 (45,5%)	3 (16,7%)		15 (36,6%)	4 (14,8%)	12 (21,8%)	
	3+	37 (48,8%)	9 (50%)	3 (27,3%)	8 (44,4%)		15 (36,6%)	16 (59,3%)	26 (47,3%)	

Tabla 34. Asociación entre tipificación según VG y variables clínicas continuas

Variable	ICO					BALDUCCI			
	1	2	3	4	p-val	Fit	Vuln	Frágil	p-val
Edad	77,2 (4,9)	79,8 (7,7)	83,8 (4,3)	84,2 (4,8)	<0,001	76,8 (4,7)	77 (4,6)	82,1 (6,3)	0,907
Hb (g/dL)	13 (1)	13 (1,2)	12 (1,7)	11,8 (1,4)	<0,001	13,1 (1,1)	12,7 (0,8)	12,5 (1,5)	0,274
Prot (g/dL)	7 (0,6)	6,8 (9,5)	6,3 (0,6)	6,4 (0,5)	<0,001	7 (0,8)	7 (0,4)	6,6 (0,6)	0,762
Alb (g/dL)	4,2 (0,3)	4,1 (0,4)	3,8 (0,5)	3,6 (0,4)	<0,001	4,2 (0,3)	4,1 (0,3)	3,9 (0,4)	0,401
INL	1,9 (0,6)	2,4 (1,2)	3,5 (1,3)	2,3 (1,3)	0,001	1,9 (0,7)	1,9 (0,6)	2,4 (1,3)	0,811
KI67 (%)	19,6 (16,8)	15,9 (18,1)	15,6 (13,7)	22,4 (19,8)	0,842	21,6 (20,4)	18 (10,8)	17,8 (17,1)	0,406
RR EE (%)	83,6 (27,9)	84,3 (31,5)	94,8 (5,8)	85,7 (26,1)	0,475	79 (33,9)	88,1 (19,5)	88 (23,6)	0,171
RR PP (%)	55,2 (36,8)	51,9 (42,9)	53 (28,6)	50,3 (41,7)	0,601	54,4 (38)	52,1 (36,8)	54,3 (38)	0,811

Se observó asociación estadística entre la **CLASIFICACIÓN DE BALDUCCI** y las variables: ECOG PS, anemia, hipoproteinemia, INL, clasificación T y estadio. El número de casos con PS  $\geq 2$  aumentó conforme lo hacía la fragilidad (Fit: 0%, Vulnerable: 3,7%, Frágil: 43,6%;  $p=0,001$ ). La anemia, la hipoproteinemia y el INL elevado fueron superiores entre los casos con peor puntuación (anemia; Fit: 7,3%, Vulnerable: 18,5%, Frágil: 38,2%;  $p=0,003$ ), (hipoproteinemia; Fit: 14,6%, Vulnerable: 3,7%, Frágil: 37%;  $p=0,004$ ) y (INL  $>3$ ; Fit: 4,9%, Vulnerable: 0%, Frágil: 27,3%;  $p=0,002$ ). El aumento de fragilidad se correlacionó con diagnósticos T y estadios más avanzados (T3-T4; Fit: 12,2%, Vulnerable: 7,4%, Frágil: 32,7%;  $p=0,013$ ) y (estadios III; Fit: 4,9%, Vulnerable: 25,9%, Frágil: 32,7%;  $p=0,006$ ).

## Asociación entre las Diferentes Herramientas de la Evaluación Geriátrica Basal

En este apartado se analiza el grado de concordancia entre los resultados de las escalas que miden una misma esfera de la valoración geriátrica en aquellos casos en los que se ha empleado más de una escala. Se evalúa el grado de concordancia (proporción de casos en los que las escalas tienen un resultado equivalente) y el grado de acuerdo, éste último medido mediante el índice Kappa. El grado de acuerdo se consideró de la siguiente manera:  $\kappa \leq 0,20$ : muy deficiente;  $\kappa$  de 0,21 a 0,40: pobre;  $\kappa$  de 0,41 a 0,60: moderado;  $\kappa$  de 0,61 a 0,80: bueno; y  $\kappa$  de 0,81 a 1,00: excelente.

Para determinar la asociación entre las diferentes escalas de valoración geriátrica y las escalas de fragilidad (ICO, BALDUCCI), dado que se trata de escalas ordinales con  $>2$  categorías, se utilizaron modelos de regresión ordinal (ver apartado de metodología).

### Asociación entre las escalas ICO y BALDUCCI

Inicialmente, se compararon los resultados de las clasificaciones ICO y Balducci. Dado el diferente número de categorías en las dos escalas (BALDUCCI 3 categorías e ICO 4 categorías), se decidió agrupar esta última escala en tres categorías (ICO 1, ICO 2-3, ICO 4). Se observó una asociación estadísticamente significativa entre ambas escalas, con un grado de acuerdo moderado (Kappa 0,416;  $p < 0,001$ ). Observamos resultados concordantes en un 51,2% de los casos. Aunque todos (100%) los pacientes considerados “Fit” por la escala BALDUCCI presentaban una categoría ICO-1, sólo un 32,7% de los pacientes “Frágiles” por la escala BALDUCCI presentaban categoría ICO-4. Por otro lado, todos (100%) los pacientes ICO-4 fueron considerados “frágiles” de acuerdo a la escala BALDUCCI y únicamente un 53,9% de los pacientes ICO1 fueron considerados “fit” por la escala BALDUCCI (tabla 35).

Tabla 35. Grado de concordancia entre clasificaciones según VG

		Balducci		
		FIT	Vulnerable	Frágil
ICO	ICO 1	41 (33,3%)	23 (18,7%)	12 (9,8%)
	ICO 2-3	0 (0%)	4 (3,3%)	25 (20,3%)
	ICO 4	0 (0%)	0 (0%)	18 (14,6%)

## Escalas de cribado

### *Asociación entre las escalas G8 y VES-13*

De las 123 pacientes de la muestra, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas, aunque el grado de acuerdo fue moderado (Kappa: 0,504 [IC95%: 0,328-0,68]). Se observaron resultados concordantes entre las escalas VES-13 y G8 en un 75,6% de los casos, y discrepancia en un 24,4% (tabla 36).

Tabla 36. *Grado de concordancia entre escalas de cribado*

		G8	
		G8 >14	G8 ≤14
VES-13	VES-13 <3	38 (30,9%)	12 (9,8%)
	VES-13 ≥3	18 (14,6%)	55 (44,7%)

De los casos discrepantes, observamos un test G8 con resultado “normal” y un test VES-13 con resultados “frágil” en 18 casos (14,6%), y un VES-13 “normal” con resultado G8 “frágil” en 12 (9,8%) pacientes (tabla 36).

No observamos diferencias estadísticamente significativas en las clasificaciones de acuerdo a la escala ICO ( $p=0,710$ ) o a la escala BALDUCCI ( $p=0,859$ ) entre ambos grupos de pacientes. Tampoco observamos diferencias en la supervivencia libre de deterioro a 36 meses (87,2% en pacientes con VES-13 ≥ 3 y G8 >14 vs 91,7% en pacientes con VES-13 <3 y G8 ≤14; HR 0,74;  $p=0,802$ ).

Tabla 37. *Resultado las clasificaciones de ICO y Balducci en pacientes con resultados discordantes en las escalas de cribado*

		VES-13 ≥3 & G8 >14	VES-13 <3 & G8 ≤14
ICO	ICO 1	8 (77,8%)	10 (83,3%)
	ICO 2	4 (22,2%)	2 (16,7%)
	ICO 3-4	0	0
BALDUCCI	Fit	7 (38,9%)	4 (33,3%)
	Vulnerable	5 (27,8%)	4 (33,3%)
	Frágil	6 (33,3%)	4 (33,3%)

### ***Asociación de las escalas G8 y VES-13 con ICO y BALDUCCI***

Al aplicar un modelo de regresión ordinal, observamos una asociación estadísticamente significativa entre las escalas de cribado VES-13 y G8 y las clasificaciones ICO y Balducci (Tabla 52).

Observamos que, entre los pacientes clasificados como “frágiles” por la escala G8 ( $\leq 14$  puntos), únicamente un 38,8% se clasificó como ICO1, frente a un 89,3% de aquéllos con  $G8 > 14$ , mientras que un 100% de los pacientes clasificados como ICO 3 y 4 presentaban alterada la puntuación en la escala G8. Observamos asimismo una disminución progresiva de la puntuación media de G8 con el aumento de puntuación en la clasificación ICO, desde los 14,8 puntos en pacientes con ICO-1 a 9,7 puntos en pacientes con ICO-4. De aquellos pacientes clasificados como frágiles según la escala de BALDUCCI, un 81,8% presentaban criterios de fragilidad en la escala de cribado G8. Entre los considerados fit, únicamente un 17,1% presentó un  $G8 \leq 14$ . De la misma manera, observamos menores valores de puntuación G8 en pacientes frágiles (media: 11,7) que en pacientes vulnerables (media: 14,2) o fit (media: 15,3) (Tabla 38).

Observamos resultados similares al evaluar la escala VES-13. El 100% de pacientes con ICO 3 y 4 obtuvieron un VES-13 alterado ( $\geq 3$ ). Un 41,1% de los pacientes con VES-13 alterado fueron clasificadas como ICO1 frente al 92% de pacientes con VES-13 normal. La media de puntuación en VES-13 se redujo de forma progresiva con el aumento de la clasificación en ICO, desde los 2,5 puntos de media en pacientes ICO-1 hasta los 11,3 puntos de media en pacientes ICO-4. De los clasificados como frágiles por BALDUCCI, un 85,5% tuvieron un VES-13 alterado frente al 59,9% de los pacientes vulnerables y el 24,4% de los pacientes considerados fit (Tabla 38).

En el modelo de regresión ordinal (incluyendo G8 y VES-13 como variables continuas), observamos una asociación estadísticamente significativa entre tanto la escala G8 (OR: 0,48; IC95%: 0,38-0,58;  $p < 0,001$ ) y la escala VES-13 (OR 1,76; IC95: 1,53-2,05;  $p < 0,001$ ) con la clasificación ICO. Por tanto, por cada punto adicional en la escala G8, la posibilidad (*odds*) de ser clasificado en un peor grupo en la clasificación ICO se reduce un 52%; por otro lado, por cada punto adicional en la escala VES-13, la posibilidad de ser clasificado en un peor grupo de la escala ICO aumenta un 76%. Al comparar ambos

modelos, concluimos que VES-13 presenta un mejor ajuste que G8 dado su menor AIC (176,9 frente a 197,6) (Tabla 52).

Obtuvimos resultados similares al evaluar la asociación con la clasificación de BALDUCCI, con una asociación estadísticamente significativa tanto para la escala G8 (OR: 0,42; IC95%: 0,31-0,55;  $p < 0,001$ ) como para la escala VES-13 (OR 1,59; IC95%: 1,38-1,89;  $p < 0,001$ ). Por cada punto adicional en la escala G8, la posibilidad (*odds*) de ser clasificado en un peor grupo en la clasificación ICO se reduce un 58%; por otro lado, por cada punto adicional en la escala VES-13, la posibilidad de ser clasificado en un peor grupo de la escala BALDUCCI aumenta un 59%. En este caso el ajuste fue ligeramente mejor para la escala G8 (AIC: 196,8) que para la escala VES-13 (AIC: 202,8) (Tabla 52).

Tabla 38. *Concordancia de las escalas de cribado con escalas ICO y BALDUCCI*

		VES-13			G8		
		Media*	VES-13 <3	VES-13 ≥3	Media*	G8 >14	G8 ≤14
ICO	ICO 1	2,5	46 (61%)	30 (39%)	14,8	50 (65,8%)	26 (34,2%)
	ICO 2	4,9	4 (22%)	14 (78%)	13,2	6 (33,3%)	12 (66,7%)
	ICO 3	9,2	0	11 (100%)	10,6	0	11 (100%)
	ICO 4	11,3	0	18 (100%)	9,7	0	18 (100%)
BALDUCCI	Fit	1,9	31 (76%)	10 (24%)	15,3	34 (82,9%)	7 (17,1%)
	Vulnerable	3,3	11 (41%)	16 (59%)	14,2	12 (44,4%)	15 (55,6%)
	Frágil	7,6	8 (14,5%)	47 (85,5%)	11,7	10 (18,2%)	45 (81,8%)

\*VES-13 y G8 tratados como variable continua

### *Sensibilidad y Especificidad de VES-13 y G8 en su asociación con ICO y BALDUCCI*

Dado que VES-13 y G8 son evaluaciones de screening, comparamos la sensibilidad y especificidad de cada uno de ellos para la identificación de pacientes frágiles según la escala de ICO (paciente ICO-3 o ICO-4) o la escala de Balducci (paciente “frágil”).

Para la detección de pacientes frágiles según la escala de Balducci, VES-13 ( $\geq 3$  vs  $< 3$ ) presentó una sensibilidad de 0.85 (IC95% 0.73-0.94) y una especificidad de 0.62 (IC95% 0.49-0.73), mientras que G8 ( $\leq 14$  vs  $> 14$ ) presentó una sensibilidad de 0.82 (IC95% 0.69-0.91) y especificidad de 0.68 (IC95% 0.55-0.78). Por otro lado, para la detección de pacientes ICO 3-4, la escala VES-13 presentó una sensibilidad de 1 (IC95% 0.88-1) y

una especificidad de 0.53 (IC95% 0.43-0.64) por una sensibilidad de 1 (IC95% 0.88-1) y una especificidad de 0.6 (IC95% 0.49-0.70) para la escala G8.

Tabla 39. *Sensibilidad, especificidad y valores predictivos de VES-13 y G8 en su asociación con BALDUCCI e ICO.*

		ICO 3-4	BALDUCCI Frágil
	<b>Prevalencia</b>	23.5%	44,7%
<b>VES-13</b>	<b>Sensibilidad</b>	100%	85%
	<b>Especificidad</b>	53%	62%
	<b>VPP</b>	40%	64%
	<b>VPN</b>	100%	84%
<b>G8</b>	<b>Sensibilidad</b>	100%	82%
	<b>Especificidad</b>	60%	68%
	<b>VPP</b>	43%	67%
	<b>VPN</b>	100%	82%

### Situación funcional

#### *Concordancia y Grado de Acuerdo entre Escalas*

El grado de concordancia entre las diferentes escalas de situación funcional se representa en la tabla 40. Dado que las escalas SPPB y Lawton-Brody presentan dos categorías (normal-anormal), se decidió agrupar las escalas de Katz (independiente vs dependencia leve/moderada/severa) y Barthel (independiente vs dependencia leve/moderada/grave/total).

Mientras que sólo 15 (12%) pacientes se consideraron dependientes de acuerdo a la escala de KATZ, 74 (60,2%) lo eran de acuerdo a la escala de BARTHEL. Un total de 54 (43,9%) y 80 (75,5%) pacientes presentaron puntuación “anormal” de acuerdo a las escalas de LAWTON y SPPB, respectivamente.

Al comparar los resultados de la escala KATZ y BARTHEL en las 123 pacientes de la muestra, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas, aunque el grado de acuerdo fue muy deficiente (Kappa: 0,17 [IC95%: 0,07-0,27]). Se observaron resultados concordantes en un 52% de los casos, y discrepancia en un 48%.

Mientras que ninguno de los pacientes considerados dependientes según la escala de Katz resultó independiente de acuerdo a la escala de Barthel, un 79,7% de los considerados dependientes por la escala Barthel eran independientes de acuerdo a la escala de Katz.

Tabla 40. *Grado de concordancia entre las diferentes escalas de situación funcional*

		Barthel		Lawton-Brody		SPPB	
		Independ.	Depend.	Normal	Anormal	Normal	Anormal
Katz	Independiente	49 (39,8%)	59 (48%)	69 (56,1%)	39 (31,7%)	26 (24,5%)	67 (63,2%)
	Dependiente	0 (0%)	15 (12,2%)	0 (0%)	15 (12,2%)	0 (0%)	13 (12,3%)
Barthel	Independiente			37 (30,1%)	12 (9,8%)	17 (16%)	22 (20,8%)
	Dependiente			32 (26%)	42 (34,1%)	9 (8,5%)	58 (54,7%)
Lawton-Brody	Normal					24 (22,6%)	35 (33%)
	Anormal					2 (1,9%)	45 (42,5%)

Al comparar los resultados de la escala KATZ y LAWTON, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas, con un grado de acuerdo leve (Kappa: 0,30 [IC95%: 0,17-0,43]). Se observaron resultados concordantes en un 68,3% de los casos, y discrepancia en un 31,7%. De nuevo, ninguno de los pacientes considerados dependientes según la escala de Katz fue considerado “normal” de acuerdo a la escala de Lawton, mientras que el 72,2% de los considerados “normales” por la escala de Lawton eran independientes de acuerdo a la escala de Katz.

Al comparar los resultados de la escala KATZ y SPPB, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0,035$ ) entre ambas, con un grado de acuerdo muy deficiente (Kappa: 0,09 [IC95%: 0,01-0,16]). Se observaron resultados concordantes en el 37,8% de los casos, y discrepancia en un 63,2%. Aunque ningún paciente dependiente según la escala de Katz obtuvo un resultado normal en la escala SPPB, hasta un 83,8% de los pacientes con SPPB anormal fue catalogado como independiente según Katz.

Al comparar los resultados de la escala BARTHEL y LAWTON, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas, con un grado de acuerdo leve (Kappa: 0,302 [IC95%: 0,13-0,47]). Se observaron resultados concordantes en el

64,2% de los casos, y discrepancia en un 35,8%. Un 43,2% de las pacientes dependientes de acuerdo a la escala de Barthel se categorizaron como “normales” de acuerdo a la escala de Lawton, mientras que un 22,2% de las pacientes “anormales” según Lawton fueron independientes de acuerdo a la escala de Barthel.

Al comparar los resultados de la escala BARTHEL y SPPB, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas, con un grado de acuerdo leve (Kappa: 0,324 [IC95%: 0,14-0,51]). Se observaron resultados concordantes en un 70,7% de los casos, y discrepancia en un 29,3%. Un 13,4% de las pacientes dependientes de acuerdo a la escala de Barthel se categorizaron como “normales” de acuerdo a la escala de SPPB, mientras que un 27,5% de las pacientes “anormales” según Barthel fueron independientes de acuerdo a la escala SPPB.

Al comparar los resultados de la escala LAWTON y SPPB, observamos una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre ambas, con un grado de acuerdo leve (Kappa: 0,34 [IC95%: 0,19-0,49]). Se observaron resultados concordantes en un 65,1% de los casos, y discrepancia en un 34,9%. Un 1,9% de las pacientes con puntuación anormal de acuerdo a la escala de Lawton se categorizaron como “normales” de acuerdo a la escala de SPPB, mientras que un 33% de las pacientes “anormales” según SPPB fueron independientes de acuerdo a la escala Lawton.

### ***Asociación con ICO y BALDUCCI***

Para evaluar la asociación de las diferentes escalas de valoración funcional con las clasificaciones de fragilidad (escalas de ICO y BALDUCCI), utilizamos modelos de regresión ordinal, incluyendo la valoración funcional incluida como una variable continua.

En el modelo de regresión ordinal, las cuatro escalas presentan asociación estadística significativa tanto con la clasificación ICO como con la de Balducci ( $p < 0,001$  en todos los casos). Comparativamente el índice de Barthel fue el que obtuvo un mejor ajuste en el caso de la clasificación ICO (AIC:157,87) y el SPPB en la de Balducci (AIC: 184,42) (Tabla 52).

En la escala KATZ el grado de dependencia fue en aumento acorde con el aumento en la clasificación ICO encontrando un porcentaje de pacientes independientes del 100% en ICO1, 100% en ICO2, 82% en ICO 3 y 28% en ICO 4. Ocurrió lo mismo en la clasificación de BALDUCCI donde se obtuvo un 100% de pacientes independientes en las categorías fit y vulnerable frente a un 73% en la categoría frágil. Por cada punto de aumento en la escala de Katz, observamos un aumento de la posibilidad (*odds*) 5,18 veces y 16,1 veces de presentar una peor clasificación en las escalas de ICO y BALDUCCI, respectivamente (Tabla 41).

El índice de BARTHEL obtuvo resultados similares con ningún paciente independiente entre las categorías ICO 3 y 4, sólo un 8% en la categoría ICO2 y el 92% en la categoría ICO1. De la misma forma, en la clasificación de BALDUCCI no se obtuvo ningún paciente con dependencia moderada o superior en las categorías fit y vulnerable frente a un 16% de casos en el grupo de pacientes frágiles (Tabla 41).

Respecto a las actividades instrumentales de la vida diaria, la puntuación de la escala de LAWTON-BRODY también empeoró con la de ambas clasificaciones. Se obtuvo un resultado normal en el 85,5% de pacientes ICO1, 13% de ICO2, 1,4% de ICO 3 y ningún paciente catalogado como ICO4. Así mismo, en la clasificación de BALDUCCI el 100% de las pacientes fit obtuvo un resultado normal, con disminución al 52% en las pacientes vulnerables y tan solo en un 25% de las pacientes frágiles (Tabla 41).

Tabla 41. *Concordancia de las escalas de situación funcional con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
KATZ	Indep.	76(100%)	18(100%)	9(82%)	5(28%)	41(100%)	27(100%)	40(73%)
	D. Leve	0	0	1(9%)	8(33%)	0	0	7(13%)
	D. Mod	0	0	1(9%)	4(22%)	0	0	5(9%)
	D. Sev	0	0	0	3(17%)	0	0	3(5%)
BARTHEL	Indep.	45(59%)	4(22%)	0	0	26(63%)	16(59%)	7 (13%)
	D. Leve	31(41%)	14(78%)	11(100%)	9(50%)	15(37%)	11(41%)	39(71%)
	D. Mod	0	0	0	1(5%)	0	0	1(2%)
	D. Grav	0	0	0	3 (17%)	0	0	3 (5%)
	D. Total	0	0	0	5 (28%)	0	0	5 (9%)
LAWTON	Normal	59(78%)	9 (50%)	1 (9,1%)	0	41(100%)	14(52%)	14(25%)
	Anormal	17 (22%)	9 (50%)	10(90,9%)	18(100%)	0	13(48%)	41(75%)
SPPB	Normal	24(37%)	2(12,5%)	0	0	17(47%)	4(19%)	5(10%)
	Anormal	41(63%)	14(87,5%)	8(100%)	17(100%)	19(53%)	17(81%)	44(90%)

Los resultados en el test SPPB también fueron concordantes con los de las dos clasificaciones. Se observó peor desempeño funcional a peor resultado tanto en ICO como en Balducci. En la clasificación ICO ninguna paciente con categoría 3-4 tuvo un resultado normal en el test, con un 12,5% de casos en la categoría 2 y un 37% en la categoría 1. En la clasificación de Balducci se obtuvieron resultados similares con un 47% de casos con test normal entre pacientes fit, un 19% entre vulnerables y sólo un 10% en las pacientes frágiles.

## **Situación cognitiva**

### ***Concordancia y Grado de Acuerdo entre Escalas***

Los grados de concordancia entre las diferentes escalas de situación cognitiva se representan en la tabla 42. Observamos una asociación estadísticamente significativa con un grado de acuerdo moderado (Kappa: 0,60 [IC95%: 0,41-0,79];  $p < 0,001$ ) entre MMSE y PFEIFFER, una asociación estadísticamente significativa y acuerdo pobre (Kappa 0,29 [IC95%: 0,095-0,48];  $p = 0,003$ ) entre el test del RELOJ y PFEIFFER, y una asociación estadísticamente significativa y acuerdo pobre (Kappa: 0,35 [IC95%: 0,15-0,55];  $p < 0,001$ ) entre el MMSE y el test del RELOJ.

Observamos un mayor grado de concordancia entre el test MMSE y el cuestionario de Pfeiffer, con resultados coincidentes en un 89,4% de los casos. De los casos discordantes, observamos una puntuación en MMSE alterada en un 4,6% de los pacientes con Pfeiffer normal, y un Pfeiffer alterado en un 7,8% de los pacientes con MMSE normal.

Observamos concordancia entre los resultados del test del reloj y el cuestionario de Pfeiffer en un 77,3% de los casos. De los casos discordantes, observamos un test del reloj alterado en un 9,4% de los pacientes con Pfeiffer normal, y un Pfeiffer alterado en un 18,3% de los pacientes con test del reloj normal.

Tabla 42. Grado de concordancia entre escalas de situación cognitiva

		Reloj		PFEIFFER	
		Normal	Anormal	Normal	Anormal
MMSE	Normal	66 (68%)	13 (13,4%)	82 (78,8%)	7 (6,7%)
	Anormal	8 (8,2%)	10 (10,3%)	4 (3,8%)	11 (10,6%)
Reloj	Normal			67 (69,1%)	15 (15,5%)
	Anormal			7 (7,2%)	8 (8,2%)

### *Asociación con ICO y BALDUCCI*

Para evaluar la asociación de las diferentes escalas cognitivas con las clasificaciones de fragilidad (escalas de ICO y BALDUCCI), utilizamos modelos de regresión ordinal, incluyendo la puntuación de las escalas de valoración cognitiva como una variable continua.

El porcentaje de pacientes con un resultado normal en el test MMSE fue disminuyendo con el aumento de la clasificación ICO; ICO1:73,3%, ICO2:12,8%, ICO3:5,8%, ICO 4:8,1%. En el caso de la clasificación de BALDUCCI sucedió de forma similar, con un 40,7% de MMSE normal en las pacientes fit, un 23,3% en las vulnerables y un 36% entre las frágiles (Tabla 43).

En el caso del test del RELOJ, su puntuación empeoró de forma paralela con la de la clasificación ICO con un resultado normal en el 94% del grupo ICO1, un 56% en ICO2, un 50% en ICO3 y sólo un 33% en ICO 4. En la clasificación de BALDUCCI se observa el mismo fenómeno donde el 97% de las pacientes fit obtuvo una puntuación normal frente al 81% de las pacientes vulnerables y el 56% de las frágiles (Tabla 43).

El deterioro cognitivo medido por el cuestionario de PFEIFFER también fue más prevalente con el aumento de categoría en la clasificación ICO, no obstante, se observaron menos diferencias entre las categorías 1 y 2 con un porcentaje de deterioro leve-moderado del 21,4 y el 28,6%, respectivamente, mientras que no hubo ningún caso de deterioro cognitivo leve-moderado en el grupo ICO3 y sí un 50% de pacientes en el grupo ICO4 (Tabla 43).

En los modelos de regresión ordinal, observamos una asociación estadísticamente significativa de las tres variables (escala MMSE, test del Reloj, cuestionario de Pfeiffer) tanto con la clasificación ICO como la de BALDUCCI. Comparativamente el mejor ajuste para ambas clasificaciones lo obtuvo el test del Reloj con un AIC:177,37 en la clasificación ICO frente a 189,9 para el MMSE y 240 para el Pfeiffer y un AIC de 189,9 en la clasificación de BALDUCCI frente a 197,8 del MMSE y 246,6 del Pfeiffer (Tabla 52).

Tabla 43. *Concordancia de las escalas de situación cognitiva con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vul.	Frágil
PFEIFFER	Normal	65 (95,6%)	13 (76,5%)	9 (100%)	6 (40%)	37 (97,4%)	20 (90,9%)	36 (73,5%)
	D. Leve-moderado	3 (4,4%)	4 (23,5%)	0	7 (46,7%)	1 (2,6%)	2 (9,1%)	11 (22,4%)
	Deterioro Severo	0	0	0	2 (13,3%)	0	0	2 (4,1%)
RELOJ	Normal	57 (94%)	9 (56%)	3 (50%)	5 (33%)	33 (97%)	17 (81%)	24 (56%)
	Anormal	4 (6%)	7 (44%)	3 (50%)	10 (67%)	1 (3%)	4 (19%)	19 (44%)
MMSE	Normal	63 (95,5%)	11 (68,7%)	5 (71%)	7 (47%)	35 (95%)	20 (95%)	31 (67,4%)
	Anormal	3 (4,5%)	5 (31,3%)	2 (29%)	8 (53%)	2 (5%)	1 (5%)	15 (32,6%)

## Situación social

### *Concordancia y Grado de Acuerdo entre Escalas*

En los 84 casos en los que se comparó el resultado de la escala de MOS con la escala de Gijón, no observamos una asociación estadísticamente significativa entre ambas escalas y el grado de acuerdo fue muy bajo (Kappa: 0,129 [IC95%: -0,07-0,33]; p=0,217). Sin embargo, observamos concordancia en un 89,3% de los casos. De las pacientes con deterioro social severo según la escala de Gijón, el 75% tuvo una situación social adecuada según la escala de MOS (Tabla 44).

Tabla 44. *Grado de concordancia entre escalas de situación social*

		Gijón	
		Buena/intermedia	Deterioro social severo
MOS	Adecuada	74 (88,1%)	3 (3,6%)
	Baja	6 (7,1%)	1 (1,2%)

### *Asociación con ICO y BALDUCCI*

Para evaluar la asociación de las diferentes escalas cognitivas con las clasificaciones de fragilidad (escalas de ICO y BALDUCCI), utilizamos modelos de regresión ordinal, incluyendo la puntuación de las escalas de situación social incluidas como una variable continua. Únicamente la escala de Gijón se asoció significativamente con la clasificación ICO, así como con la de BALDUCCI.

La presencia de alteración en la situación social aumentó cuanto peor fue el resultado en la clasificación ICO; ICO1:14,5%, ICO2:38%; ICO3:27%, ICO4:44%. En la clasificación de BALDUCCI se observa el mismo patrón con alteración de la situación social en el 10% de las pacientes fit, el 15% de las vulnerables y el 38% de las frágiles (Tabla 45).

Tabla 45. *Concordancia de las escalas de situación social con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
MOS	Adecuado	49 (92,5%)	9 (82%)	6 (100%)	13 (93%)	26 (90%)	17 (100%)	34 (89,5%)
	Bajo	4 (7,5%)	2 (18%)	0	1 (7%)	3 (10%)	0	4 (10,5%)
GIJON	Buena	65 (85,5%)	11 (61%)	8 (73%)	10 (56%)	37 (90%)	23 (85%)	34 (62%)
	Intermedia	10 (13,2%)	4 (22%)	1 (9%)	6 (33%)	4 (10%)	4 (15%)	13 (24%)
	Det Severo	1 (1,3%)	3 (17%)	2 (18%)	2 (11%)	0	0	8 (14%)

En el modelo de regresión ordinal la clasificación de Gijón obtuvo un AIC de 261 para la clasificación ICO (OR: 1,3; IC95%:1,12-1,53; p=0,001) y de 242 para la de Balducci (OR: 1,53; IC95%:1,28-1,88; p=1e-05) (Tabla 52).

## Comorbilidad

### *Concordancia y Grado de Acuerdo entre Escalas*

Se compararon los resultados de las escalas de comorbilidad CIRS e índice de Charlson en las 123 pacientes. Se observó concordancia entre ambas escalas en únicamente el 18,6% de los casos, con un grado de acuerdo muy deficiente (Kappa: 0,08;  $p < 0,004$ ). La escala CIRS detectó mayor número de pacientes con comorbilidad. De los pacientes sin comorbilidad de acuerdo a la escala de Charlson, un 67,4% y un 31,4% presentaban comorbilidad grado 1-2 o grado 3-4, respectivamente, mientras que únicamente un 1,2% estaba libre de comorbilidad (Tabla 46).

Tabla 46. *Grado de concordancia entre escalas de comorbilidad*

		Charlson		
		Sin comorbilidad	Comorbilidad baja	Comorbilidad alta
CIRS	Sin comorbilidad	1 (0,8%)	0	0
	Comorbilidad G1-2	58 (47,2%)	11 (8,9%)	3 (2,4%)
	Comorbilidad G3-4	27 (22%)	12 (9,8%)	11 (8,9%)

### *Asociación con ICO y BALDUCCI*

Observamos una asociación estadísticamente significativa de las escalas de CIRS y CHARLSON con la categorización ICO y BALDUCCI en los modelos de regresión ordinal.

Observamos una mayor proporción de pacientes con comorbilidad grado 1-2 en pacientes con ICO-1 (71,1%) que en aquellos con ICO-2, ICO-3 o ICO-4 (50%, 45,5%, 22%, respectivamente); de la misma manera, un 83% de los pacientes ICO-1 estaban libres de comorbilidad según la escala CHARLSON, frente a un 55%, 46% o un 44% en pacientes con ICO-2, ICO-3 o ICO-4. En pacientes ICO-4, la comorbilidad grado 3-4 según CIRS (78%) o la presencia de comorbilidad alta según CHARLSON (28%) fue más frecuente que en pacientes ICO-1 (comorbilidad grado 3-4: 27,6%; comorbilidad alta: 5%) (Tabla 47). En pacientes fit según BALDUCCI, un 95,1% presentaron comorbilidad grado 1-2,

frente a un 44% de pacientes frágiles. Por el contrario, entre pacientes frágiles, un 56% presentaban comorbilidad grado 3-4 frente a únicamente un 2,4% de aquellos clasificados como fit (Tabla 47).

En el modelo de regresión ordinal incluyendo CIRS, hallamos un AIC de 232.37 para la clasificación ICO (OR: 2,2; IC95%:1,7-2,9;  $p < 0,001$ ) y de 238,6 para la de BALDUCCI (OR: 1,89; IC95%:1,46-2,51;  $p < 0,001$ ). En el modelo CHARLSON, hallamos un AIC de 248,02 para la clasificación ICO (OR: 1,9; IC95%:1,5-2,5;  $p < 0,001$ ) y de 247,5 para la de BALDUCCI (OR: 1,8; IC95%:1,35-2,51;  $p = 0,002$ ) (Tabla 52).

Tabla 47. *Concordancia de las escalas de comorbilidad con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
CIRS	Sin comorb.	1 (1,3%)	0	0	0	1 (2,4%)	0	0
	Comorb. G1-2	54 (71,1%)	9 (50%)	5 (45,5%)	4 (22%)	39 (95,1%)	9 (33%)	24 (44%)
	Comorb. G3-4	21 (27,6%)	9 (50%)	6 (54,5%)	14 (78%)	1 (2,4%)	18 (67%)	31 (56%)
CHARLSON	Sin comorb.	63 (83%)	10 (55%)	5 (46%)	8 (44%)	37 (90%)	17 (63%)	32 (58%)
	Comorb. baja	9 (12%)	5 (28%)	4 (36%)	5 (28%)	4 (10%)	6 (22%)	13 (24%)
	Comorb. alta	4 (5%)	3 (17%)	2 (18%)	5 (28%)	0	4 (15%)	10 (18%)

### Situación emocional

La presencia de depresión medida por la escala GDS también se asoció significativamente tanto con la clasificación ICO como con la de BALDUCCI.

Observamos una mayor proporción de pacientes con situación emocional normal en pacientes con clasificación ICO-1 (89,3%) que en pacientes con ICO-2 (78%), ICO-3 (36%) o ICO-4 (13%). Observamos una tendencia similar en la clasificación de BALDUCCI, con 95% de pacientes fit, un 77% de pacientes vulnerables y tan sólo un 53% de pacientes frágiles con estado emocional normal (Tabla 48).

Al evaluar la escala GDS como una variable continua, observamos una media de puntuación creciente a medida que aumenta la situación de fragilidad en las escalas ICO y BALDUCCI (Tabla 48).

Tabla 48. *Concordancia de la escalas de situación emocional con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
GDS	Media*	2,12	3,44	7,36	8,13	1,8	2,92	5,32
	Normal	67 (89,3%)	14 (78%)	4 (36%)	2 (13%)	39 (95%)	20 (77%)	28 (53%)
	Dep. Leve	7 (9,3%)	2 (11%)	4 (36%)	9 (56%)	2 (5%)	4 (15%)	16 (30%)
	Dep. Estab.	1 (1,3%)	2 (11%)	3 (28%)	5 (31%)	0	4 (8%)	9 (17%)

\*El cálculo de la media se refiere a la puntuación GDS como variable continua

En el modelo de regresión ordinal, observamos una asociación estadísticamente significativa entre la escala GDS tanto con la clasificación ICO (OR: 1,47, IC95%:1,31-1,67;  $p < 0,001$ ) como con la de BALDUCCI (OR:1,32, IC95%:1,18-1,5;  $p < 0,001$ ). El AIC observado fue de 215,7 en el modelo ICO y de 234 en el modelo BALDUCCI (Tabla 52).

### Situación nutricional

El test de cribado nutricional MNA presentó asociación estadística con las clasificaciones ICO y BALDUCCI.

No se observó ningún caso de malnutrición entre las categorías ICO 1 y 2 frente a un 27% y 17% en las categorías 3 y 4 respectivamente. De la misma forma tampoco hubo ningún caso de malnutrición entre las categorías de BALDUCCI fit y vulnerable frente a un 11% entre las pacientes frágiles (Tabla 49).

El resultado del ajuste del test MNA en el modelo de regresión ordinal para la clasificación del ICO resultó en un AIC de 221 (OR:0,43; IC95%:0,33-0,56;  $p < 0,001$ ). Para la clasificación de BALDUCCI se obtuvo un AIC también de 221 (OR:0,36; IC95%:0,23-0,52;  $p < 0,001$ ) (Tabla 52).

Tabla 49. Concordancia de las escala de situación nutricional con escalas ICO y BALDUCCI

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
MNA	Media*	11,6	11	9,3	8,6	11,7	11,7	9,8
	Normal	55 (72%)	9 (50%)	1 (9%)	1 (5%)	32 (78%)	20 (74%)	14 (25%)
	Riesgo	21 (28%)	9 (50%)	7 (64%)	14 (78%)	9 (22%)	7 (26%)	35 (64%)
	Malnutrido	0	0	3 (27%)	3 (17%)	0	0	6 (11%)

\*El cálculo de la media se refiere a la puntuación MNA como variable continua

### Síndromes geriátricos

Se observó un asociación estadísticamente significativa entre el número de síndromes geriátricos en la población, la polifarmacia y la clasificación ICO y BALDUCCI.

Mientras que en un 36% de los pacientes ICO-1 y un 56% de los pacientes fit según BALDUCCI no presentaban síndromes geriátricos, todos (100%) los pacientes ICO-4 y un 85,5% de los pacientes frágiles según BALDUCCI presentaban dos o más síndromes geriátricos. Observamos un aumento gradual en la media del número de síndromes geriátricos a medida que empeora la clasificación tanto en la escala ICO como la escala BALDUCCI (Tabla 50).

Observamos una tendencia similar al evaluar el número de fármacos o la presencia de polifarmacia, definida como la toma de 5 o más fármacos. Un 94% de los pacientes ICO-4, frente a un 47% de pacientes ICO-1 se clasificaron como polimedificados. En el caso de la clasificación BALDUCCI, esta proporción fue de un 76% en pacientes frágiles frente a un 37% en pacientes fit. Observamos un aumento de la media del número de fármacos a medida que aumenta la clasificación de fragilidad, tanto en la escala de ICO como en la de BALDUCCI (Tabla 50).

Tabla 50. *Concordancia de los síndromes geriátricos y la polifarmacia con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
Nº Sd Geriátricos	Media*	0,9	2,3	3,8	4,4	0,5	1,2	3,3
	0	27 (36%)	0	0	0	23 (56%)	4 (15%)	0
	1	36 (47%)	4 (22%)	0	0	16 (39%)	16 (59%)	8 (14,5%)
	≥2	13 (17%)	14 (78%)	11 (100%)	18 (100%)	2 (5%)	7 (26%)	47 (85,5%)
Nº de fármacos	Media*	4,9	7,4	8	8,7	4,1	6,3	7,5
	No Polifarm	40 (53%)	4 (22%)	1 (9%)	1 (6%)	26 (63%)	7 (26%)	13 (24%)
	Polifar	36 (47%)	14 (78%)	10 (91%)	17 (94%)	15 (37%)	20 (74%)	42 (76%)

\*El cálculo de la media se refiere a la puntuación n° de síndromes geriátricos / fármacos como variable continua

En el modelo de regresión ordinal, observamos una asociación estadísticamente significativa entre el número de síndromes geriátricos (variable continua) y tanto la clasificación ICO (OR: 3,85, IC95%:2,8-5,7;  $p < 0,001$ ) como la clasificación de BALDUCCI (OR: 6,34, IC95%:3,8-11,8;  $p < 0,001$ ), con un AIC de 178,4 en el modelo ICO y de 249,3 en el modelo BALDUCCI. En los modelos de regresión ordinal incluyendo polifarmacia como variable dependiente, de nuevo observamos una asociación estadísticamente significativa con tanto la clasificación ICO (OR: 8; IC95%: 3,2-22,8;  $p < 0,001$ ) como la de BALDUCCI (OR 4,09; IC95%: 2-8,6;  $p < 0,001$ ), con un AIC de 249,3 en el modelo ICO y de 251,3 en el modelo BALDUCCI (Tabla 52).

### Expectativa de vida

Observamos una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación en la escala de Lee-Schomberg (cálculo de la expectativa de vida) y las clasificaciones ICO y BALDUCCI. Para evaluar dicha asociación, se agrupó a los pacientes de acuerdo a la puntuación de Lee-Schomberg en tres grupos: 0-7 puntos (expectativa de vida >10 años), 8-11 puntos (expectativa de vida entre 5 y 10 años) y >11 puntos (expectativa de vida menor a 5 años).

Entre los pacientes ICO-1, un 67% presentaba una expectativa de vida >10 años, no observada en ninguno de los pacientes ICO-3 o ICO-4. Por otro lado, hasta un 94% de los pacientes ICO-4 presentaban una expectativa inferior a 5 años, frente al 1% de aquéllos ICO-1. En pacientes fit de acuerdo a la escala de BALDUCCI, el 76% presentaban una expectativa de vida >10 años en comparación a únicamente un 18% de los pacientes frágiles. En pacientes frágiles, se observó una expectativa menor a 5 años en un 53%, no observada en ninguno de los pacientes fit (Tabla 51).

Tabla 51. *Concordancia del índice de expectativa de vidas con escalas ICO y BALDUCCI*

		ICO				BALDUCCI		
		ICO1	ICO2	ICO3	ICO4	Fit	Vuln.	Frágil
Lee-Schomberg	>10a	51 (67%)	6 (33%)	0	0	31 (76%)	16 (59%)	10 (18%)
	5-10a	24 (32%)	7 (39%)	4 (36%)	1 (6%)	10 (24%)	10 (37%)	16 (29%)
	<5a	1 (1%)	5 (28%)	7 (64%)	17 (94%)	0	1 (4%)	29 (53%)

En el modelo de regresión ordinal, observamos una asociación estadísticamente significativa entre la puntuación de Lee-Schomberg (variable cuasi-continua) y tanto la clasificación ICO (OR: 5,49, IC95%:3,68-8,73;  $p<0,001$ ) como la clasificación BALDUCCI (OR: 2,97, IC95%: 2,15-4,35;  $p<0,001$ ), con un AIC de 160,74 en el modelo ICO y de 204,5 en el modelo BALDUCCI (Tabla 52).

Tabla 52. Asociación de clasificación ICO y BALDUCCI con el resto de escalas de la valoración geriátrica

Escala	Asociación con Escala ICO				Asociación con Escala BALDUCCI			
	OR	IC95	P Val	AIC	OR	IC95	P Val	AIC
<b>CRIBADO DE FRAGILIDAD</b>								
<b>G8</b>	0,48	0,38-0,58	<0,001	<b>197,55</b>	0,42	0,31-0,55	<0,001	<b>196,82</b>
<b>VES-13</b>	1,76	1,53-2,05	<0,001	<b>176,91</b>	1,59	1,38-1,89	<0,001	<b>202,82</b>
<b>SITUACIÓN FUNCIONAL</b>								
<b>Katz</b>	5,83	3,52-10,73	<0,001	<b>182,51</b>	16,12	4,82-103,33	<0,001	<b>207,55</b>
<b>Barthel</b>	0,79	0,73-0,85	<0,001	<b>157,87</b>	0,8	0,72-0,87	<0,001	<b>202,94</b>
<b>Lawton-Brody</b>	0,33	0,24-0,44	<0,001	<b>170,27</b>	0,19	0,09-0,34	<0,001	<b>184,52</b>
<b>SPPB</b>	0,55	0,46-0,65	<0,001	<b>164,62</b>	0,65	0,55-0,76	<0,001	<b>184,42</b>
<b>CAPACIDAD COGNITIVA</b>								
<b>MMSE</b>	0,74	0,65-0,83	<0,001	<b>189,89</b>	0,75	0,65-0,85	<0,001	<b>197,83</b>
<b>Reloj</b>	0,65	0,56-0,76	<0,001	<b>177,37</b>	0,69	0,56-0,81	<0,001	<b>189,94</b>
<b>Pfeiffer</b>	1,73	1,41-2,16	<0,001	<b>240,06</b>	1,56	1,26-2	<0,001	<b>246,64</b>
<b>SITUACIÓN SOCIAL</b>								
<b>MOS</b>	0,93	0,83-1,04	0,217	<b>181,85</b>	0,91	0,8-1,03	0,155	<b>180,1</b>
<b>Gijón</b>	1,3	1,12-1,53	0,001	<b>261,34</b>	1,53	1,28-1,88	<0,001	<b>242,8</b>
<b>ESTADO EMOCIONAL</b>								
<b>GDS</b>	1,47	1,31-1,67	<0,001	<b>215,76</b>	1,32	1,18-1,5	<0,001	<b>234,19</b>
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>								
<b>MNA</b>	0,43	0,33-0,56	<0,001	<b>221,49</b>	0,36	0,23-0,52	<0,001	<b>221,9</b>
<b>COMORBILIDAD</b>								
<b>CIRS</b>	2,2	1,7-2,9	<0,001	<b>232,37</b>	1,89	1,46-2,51	<0,001	<b>238,6</b>
<b>Charlson</b>	1,9	1,5-2,5	<0,001	<b>248,02</b>	1,8	1,35-2,51	0,002	<b>247,5</b>
<b>Sd geriátricos</b>	3,85	2,75-5,68	<0,001	<b>178,36</b>	6,34	3,79-11,8	<0,001	<b>166,21</b>
<b>Polifarmacia</b>	7,97	3,24-22,77	<0,001	<b>249,34</b>	4,09	2-8,56	0,001	<b>251,3</b>

## **Asociación de Variables Clínicas y Supervivencia**

En el siguiente apartado se evalúan los factores que influyen en la variable principal: supervivencia libre de deterioro (SLD) así como en la supervivencia global (SG), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia cáncer específica (SCE).

Se evaluaron los siguientes factores clínicos: Edad, Escolaridad, IMC, TNM (T), TNM (N), estadio tumoral, histología, grado de diferenciación, expresión de receptores de estrógenos, Ki67%, estado de HER2, cirugía (sí/no), quimioterapia (sí/no), tipo de quimioterapia (monoterapia o poliquimioterapia), reducción de dosis de QT (sí/no), finalización de QT prevista, tipo de hormonoterapia.

### ***Variables clínicas que influyen en la SUPERVIVENCIA LIBRE DE DETERIORO***

La asociación de la SLD con las variables clínicas se resume en la tabla 53.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la SLD y los siguientes factores: la edad ( $p < 0,001$ ), el estadio tumoral avanzado ( $p = 0,017$ ), el recibir tratamiento quirúrgico ( $p < 0,001$ ), la hipoproteïnemia ( $p = 0,002$ ), la hipoalbuminemia ( $p = 0,011$ ) la anemia ( $p < 0,001$ ) y el INL ( $p < 0,001$ ).

### ***Variables clínicas que influyen en la supervivencia global***

La asociación de la SG con las variables clínicas se presenta en la tabla 53.

Se observó una asociación estadística entre la SG y los siguientes factores: el diagnóstico sintomático ( $p = 0,041$ ), la edad ( $p < 0,001$ ), el estadio tumoral ( $p < 0,001$ ), la clasificación T ( $p < 0,001$ ) y N ( $p < 0,001$ ), el no recibir tratamiento quirúrgico ( $p < 0,001$ ), el no recibir tratamiento con quimioterapia (teniendo indicación) ( $p = 0,042$ ), la hipoproteïnemia ( $p = 0,005$ ), la anemia ( $p = 0,001$ ) y el INL ( $p < 0,001$ ).

### ***Variables clínicas que influyen en la supervivencia libre de recaída***

La asociación de la SLR con las variables clínicas se presenta en la tabla 54.

Se observó una asociación estadísticamente significativa entre la SLR y un estadio tumoral avanzado ( $p = 0,001$ ), así como una mayor clasificación T ( $p < 0,001$ ) y N ( $p < 0,001$ ), el no recibir tratamiento quirúrgico ( $p < 0,001$ ), la expresión de RRHH ( $p = 0,016$ ), el Ki-67% ( $p = 0,034$ ) y el INL ( $p = 0,024$ ).

### **Variables clínicas que influyen en la supervivencia cáncer específica**

La asociación de la SCE con las variables clínicas se presenta en la tabla 54.

Se observó asociación estadística significativa entre la SCE y la edad más avanzada ( $p=0,026$ ), el estadio tumoral avanzado ( $p<0,001$ ), así como con una clasificación T ( $p<0,001$ ) y N más avanzada ( $p<0,001$ ), la ausencia de tratamiento quirúrgico ( $p=0,004$ ), el nivel de Ki-67% ( $p=0,006$ ) y el INL ( $p=0,011$ ).

Tabla 53. Asociación de Variables Clínicas y SLD y SG.

Variables	Supervivencia libre de deterioro				Supervivencia global			
	HR	IC95% (L-U)		P val	HR	IC95% (L-U)		P val
Forma de diagnóstico	0,531	0,266	1,060	0,073	0,461	0,219	0,971	0,041
Edad	1,13	1,075	1,187	<0,001	1,11	1,049	1,951	<0,001
Escolaridad	0,772	0,358	1,664	0,509	1,232	0,483	3,143	0,663
Estadio tumoral	1,247	1,041	1,495	0,017	1,543	1,242	1,918	<0,001
Cirugía	0,191	0,095	0,384	<0,001	0,152	0,07	0,329	<0,001
Quimioterapia	0,244	0,057	1,039	0,056	0,124	0,017	0,928	0,042
IMC	0,9	0,638	1,26	0,548	1,128	0,775	1,643	0,529
TNM (T)	1,33	0,99	1,786	0,058	1,1873	1,363	2,575	<0,001
TNM (N)	1,429	0,91	2,244	0,121	2,36	1,524	3,655	<0,001
Histología	1,025	0,548	1,915	0,939	0,859	0,382	1,932	0,713
Grado de diferenciación	0,911	0,512	1,621	0,751	0,842	0,438	1,62	0,607
Expresión de RH	0,757	0,231	2,481	0,645	0,534	0,16	1,782	0,308
Ki67%	1,01	0,991	1,029	0,285	1,109	0,999	1,038	0,06
Estado de HER2	0,874	0,209	3,659	0,854	0,539	0,073	3,982	0,545
Tipo de QT	0,239	0,014	4,191	0,327	<0,001	<0,001	inf	1
Reducción de dosis de QT	3,198	0,436	23,48	0,253	0,646	0,082	5,077	0,678
Finalización de QT prevista	<0,001	<0,001	inf	0,999	<0,001	<0,001	inf	1
Tipo de hormonoterapia	0,867	0,414	1,815	0,704	0,694	0,247	1,951	0,488
Hipoproteinemia	2,881	1,463	5,674	0,002	3,023	1,397	6,541	0,005
Hipoalbuminemia	2,995	1,285	6,793	0,011	2,083	0,716	6,504	0,178
Anemia	2,408	1,620	3,577	<0,001	2,108	1,345	3,303	0,001
Índice neutrófilo-linfocito	4,279	1,949	9,391	<0,001	7,106	3,117	16,20	<0,001

Tabla 54. Asociación de Variables Clínicas y SLR y SCE.

Variables	Supervivencia libre de recaída			Supervivencia cáncer específica				
	HR	IC95% (L-U)	P val	HR	IC95% (L-U)	P val		
Forma de diagnóstico	0,493	0,162	1,493	0,211	0,455	0,127	1,627	0,226
Edad	1,077	0,987	1,175	0,095	1,114	1,013	1,225	0,026
Escolaridad	0,99	0,236	4,145	0,989	0,934	0,157	5,552	0,935
Estadio tumoral	1,876	1,293	2,694	0,001	3,071	1,65	5,715	<0,001
Cirugía	0,118	0,036	0,385	<0,001	0,144	0,308	0,545	0,004
Quimioterapia	0,532	0,113	2,496	0,423	0,309	0,038	2,496	0,271
IMC	1,413	0,817	2,444	0,216	1,687	0,894	3,181	0,106
TNM (T)	2,526	1,513	4,216	<0,001	3,676	1,83	7,38	<0,001
TNM (N)	3,515	1,922	6,427	<0,001	6,09	2,713	13,704	<0,001
Histología	0,448	0,068	2,937	0,403	0,563	0,086	3,683	0,548
Grado de diferenciación	1,91	0,726	5,026	0,19	2,878	0,916	9,046	0,07
Expresión de RH	0,194	0,051	0,739	0,016	0,211	0,043	1,028	0,054
Ki67%	1,028	1,002	1,055	0,034	1,104	1,011	1,068	0,006
Estado de HER2	<0,001	<0,001	inf	0,998	<0,001	<0,001	inf	0,999
Tipo de QT	0,25	0,013	4,729	0,355	<0,001	<0,001	inf	1
Reducción dosis de QT	1,715	0,416	7,063	0,455	0,646	0,082	5,077	0,678
Finalización QT prevista	1	0,061	16,266	1	<0,001	<0,001	inf	1
Tipo de hormonoterapia	<0,001	<0,001	inf	0,999	<0,001	<0,001	inf	0,999
Hipoproteinemia	1,320	0,349	4,995	0,683	2,194	0,524	9,191	0,282
Hipoalbuminemia	<0,001	<0,001	inf	0,998	<0,001	<0,001	inf	0,999
Anemia	1,830	0,866	3,867	0,114	1,549	0,630	3,809	0,341
Índice neutrófilo-linfocito	4,710	1,224	18,21	0,024	7,056	1,553	32,05	0,011

## **Asociación de Variables Geriátricas y Supervivencia**

En el siguiente apartado se evaluó la asociación de las diferentes escalas geriátricas con los tipos de supervivencia previamente definidos: supervivencia libre de deterioro (SLD), supervivencia global (SG), supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia cáncer específica (SCE). Los resultados se exponen en la tabla 55.

Entre las escalas evaluadas, se incluyó: escala VES-13, test G8, índice de Katz, índice de Barthel, escala de Lawton-Brody, test SPPB, cuestionario MNA, test MMSE, test del reloj, cuestionario de Pfeiffer, escala de depresión GDS, escala de MOS, escala de Gijón, escala de CIRS (puntuación total), índice de Charlson, número de síndromes geriátricos, número de fármacos, índice de Lee-Schomberg y tipificación según las clasificaciones del ICO y de Balducci.

### ***Variables geriátricas que influyen en la SUPERVIVENCIA LIBRE DE DETERIORO***

Todas las variables incluidas en la valoración geriátrica excepto la situación social medida por las dos escalas (MOS y Gijón), obtuvieron una asociación estadísticamente significativa con la SLD.

### ***Variables geriátricas que influyen en la supervivencia global***

La SG mostró asociación estadística significativa con las siguientes esferas: el cribado de fragilidad mediante VES-13 ( $p=0,007$ ) y G8 ( $p=0,001$ ); la situación funcional medida por todas las escalas (índice de Katz, índice de Barthel, escala de Lawton-Brody, test SPPB;  $p<0,001$  en todos los casos); la situación nutricional mediante el cuestionario MNA ( $p<0,001$ ); la de situación emocional con la escala GDS ( $p<0,001$ ); la comorbilidad tanto con la escala CIRS ( $p<0,001$ ) como con el índice de Charlson ( $p=0,001$ ); la situación cognitiva mediante el test MMSE ( $p<0,001$ ) y test del reloj ( $p=0,003$ ) pero no con cuestionario de Pfeiffer ( $p=0,067$ ); la situación social con la escala de Gijón ( $p=0,011$ ) pero no con la de MOS ( $p=0,368$ ); el número de síndromes geriátricos ( $p<0,001$ ) pero no el número de fármacos prescritos ( $p=0,076$ ); la expectativa de vida con el índice de Lee-Schomberg ( $p<0,001$ ) y las clasificaciones de ICO ( $p<0,001$ ) y Balducci ( $p<0,001$ ).

### ***Variables geriátricas que influyen en la supervivencia libre de recaída***

La SLR obtuvo asociación con la escala de cribado G8 ( $p=0,017$ ) pero no con la VES-13; la situación funcional según la escala Katz ( $p=0,028$ ) y la de Lawton-Brody ( $p=0,013$ ), no así el índice de Barthel ni el test SPPB; la situación nutricional según la escala MNA ( $p=0,032$ ); las escalas de situación cognitiva MMSE ( $p=0,023$ ) y el cuestionario de Pfeiffer ( $p=0,003$ ), pero no el test del reloj; la situación social según la escala de Gijón ( $p=0,004$ ), pero no la de MOS, la comorbilidad por el índice de Charlson ( $p=0,028$ ), pero no el de CIRS; el número de síndromes geriátricos ( $p=0,001$ ), la expectativa de vida mediante el índice de Lee-Schomberg ( $p=0,008$ ) y las clasificaciones de ICO ( $p=0,006$ ) y Balducci ( $p=0,028$ ).

### ***Variables geriátricas que influyen en la supervivencia cáncer específica***

Las SCE resultó asociada significativamente con las siguientes variables: la escala de cribado G8 ( $p=0,034$ ); los índices de funcionalidad de Katz ( $p=0,013$ ), Barthel ( $p=0,031$ ), y Lawton-Brody ( $p=0,014$ ), pero no con el SPPB; las escalas de situación cognitiva MMSE ( $p=0,01$ ) y Pfeiffer ( $p=0,019$ ), no así el test del Reloj; la escala de situación social de Gijón ( $p=0,002$ ) pero no la de MOS, el número de síndromes geriátricos ( $p=0,001$ ), la expectativa de vida ( $p=0,012$ ) y las clasificaciones de ICO ( $p=0,018$ ) y Balducci ( $p=0,028$ ).

No se observó asociación entre la SCE y la situación nutricional (MNA), emocional (GDS), la comorbilidad (CIRS y Charlson) ni el número de fármacos prescritos.

Tabla 55. Asociación de variables geriátricas con SLD, SG, SLR, SCE

	Supervivencia libre deterioro				Supervivencia global			
	HR	IC95	P val	c-index	HR	IC95	P val	c-index
VES-13	4.876	1,9-12,6	0.001	<b>0.671</b>	3.806	1.4-10,1	0.007	<b>0.667</b>
G8	4.948	2-12	<0,001	<b>0.683</b>	6.320	2.2-18,4	0.001	<b>0.701</b>
KATZ	1.518	1,3-1,8	<0,001	<b>0.721</b>	8,145	3,4-19,3	<0,001	<b>0.724</b>
BARTHEL	0.977	0,96-0,99	<0,001	<b>0.760</b>	0.974	0,96-0,98	<0,001	<b>0.790</b>
LAWTON	0.711	0,6-0,8	<0,001	<b>0.731</b>	0.690	0,6-0,80	<0,001	<b>0.738</b>
SPPB	0.797	0,7-0,9	<0,001	<b>0.719</b>	0.738	0,6-0,84	<0,001	<b>0.782</b>
MNA	0,662	0,6-0,8	<0,001	<b>0,735</b>	0,614	0,5-0,7	<0,001	<b>0,763</b>
MMSE	0.906	0,87-0,95	<0,001	<b>0.750</b>	0.898	0,85-0,95	<0,001	<b>0.699</b>
RELOJ	0.845	0,8-0,95	0.003	<b>0.676</b>	0.858	0,7-0,98	0.030	<b>0.638</b>
PFEIFFER	1.172	1-1,3	0.026	<b>0.596</b>	1.166	0,99-1,4	0.067	<b>0.572</b>
GDS	1.242	1,1-1,4	<0,001	<b>0.755</b>	1.245	1,1-1,4	<0,001	<b>0.720</b>
MOS	0.992	0,9-1,1	0.900	<b>0.550</b>	0.939	0,81-1,1	0.368	<b>0.693</b>
GIJON	1.118	0,97-1,3	0.131	<b>0.544</b>	1.222	1-1,4	0.011	<b>0.620</b>
CIRS	1.163	1,1-1,3	0.001	<b>0.684</b>	1.169	1,1-1,3	<0,001	<b>0.697</b>
CHARLSON	1.274	1,1-1,5	0.010	<b>0.654</b>	1.366	1,1-1,6	0.001	<b>0.717</b>
Nº Sd. Geriátricos	1.690	1,4-2,1	<0,001	<b>0.757</b>	1.875	1,5-2,3	<0,001	<b>0.779</b>
Polifarmacia	1.093	1-1,19	0.040	<b>0.634</b>	1.091	0,99-1,2	0.076	<b>0.628</b>
Lee-Schomberg	2,021	1,6-2,6	<0,001	<b>0,785</b>	1,945	1,5-2,5	<0,001	<b>0,785</b>
ICO	2.428	1,8-3,2	<0,001	<b>0.789</b>	2.618	1,9-3,6	<0,001	<b>0.805</b>
BALDUCCI	3,148	1,8-5,5	<0,001	<b>0,729</b>	3,858	1,9-7,7	<0,001	<b>0,743</b>

	Supervivencia libre de recaída				Supervivencia cáncer específica			
	HR	IC95	P val	c-index	HR	IC95	P val	c-index
VES-13	2,655	0,7-9,8	0,144	0,681	7,279	0,91-58,3	0,062	0,711
G8	6,534	1,4-30,5	0,017	0,730	9,676	1,2-78,5	0,034	0,733
KATZ	1,385	1-1,8	0,028	0,647	1,547	1,55-1,1	0,013	0,641
BARTHEL	0,984	0,96-1	0,131	0,669	0,976	0,95-0,99	0,031	0,714
LAWTON	0,762	0,6-0,99	0,013	0,718	0,728	0,6-0,94	0,014	0,712
SPPB	0,842	0,7-1	0,101	0,690	0,831	0,6-1,1	0,130	0,691
MNA	0,716	0,5-0,97	0,032	0,639	0,760	0,5-1,1	0,126	0,637
MMSE	0,902	0,8-0,99	0,023	0,695	0,879	0,8-0,97	0,010	0,681
RELOJ	0,894	0,7-1,1	0,318	0,582	0,830	0,6-1	0,125	0,617
PFEIFFER	1,338	1,1-1,6	0,003	0,717	1,344	1-1,8	0,019	0,679
GDS	1,077	0,91-1,3	0,381	0,591	1,130	0,93-1,4	0,198	0,598
MOS	0,928	0,7-1,1	0,480	0,683	0,974	0,7-1,3	0,865	0,641
GIJON	1,380	1,1-1,7	0,004	0,749	1,522	1,2-1,98	0,002	0,754
CIRS	1,134	0,98-1,3	0,096	0,615	1,068	0,90-1,3	0,462	0,618
CHARLSON	1,390	1-1,9	0,028	0,701	1,194	0,83-1,7	0,340	0,668
Nº Sd. Geriátricos	1,729	1,3-2,4	0,001	0,778	1,981	1,3-2,9	0,001	0,793
Polifarmacia	1,085	0,93-1,3	0,282	0,597	1,014	0,84-1,2	0,889	0,623
Lee-Schomberg	1,675	1,1-2,4	0,008	0,762	1,802	1,1-2,9	0,012	0,771
ICO	1,966	1,2-3,2	0,006	0,713	1,992	1,1-3,5	0,018	0,729
BALDUCCI	2,457	1,1-5,5	0,028	0,725	3,391	1,1-10,1	0,028	0,726

## Asociación entre el Cribado de Fragilidad y la Supervivencia

En el global de la muestra, en 73 (59,3%) y 67 (54,4%) pacientes se consideró necesaria la valoración geriátrica de acuerdo a las escalas VES-13 y G8, respectivamente.

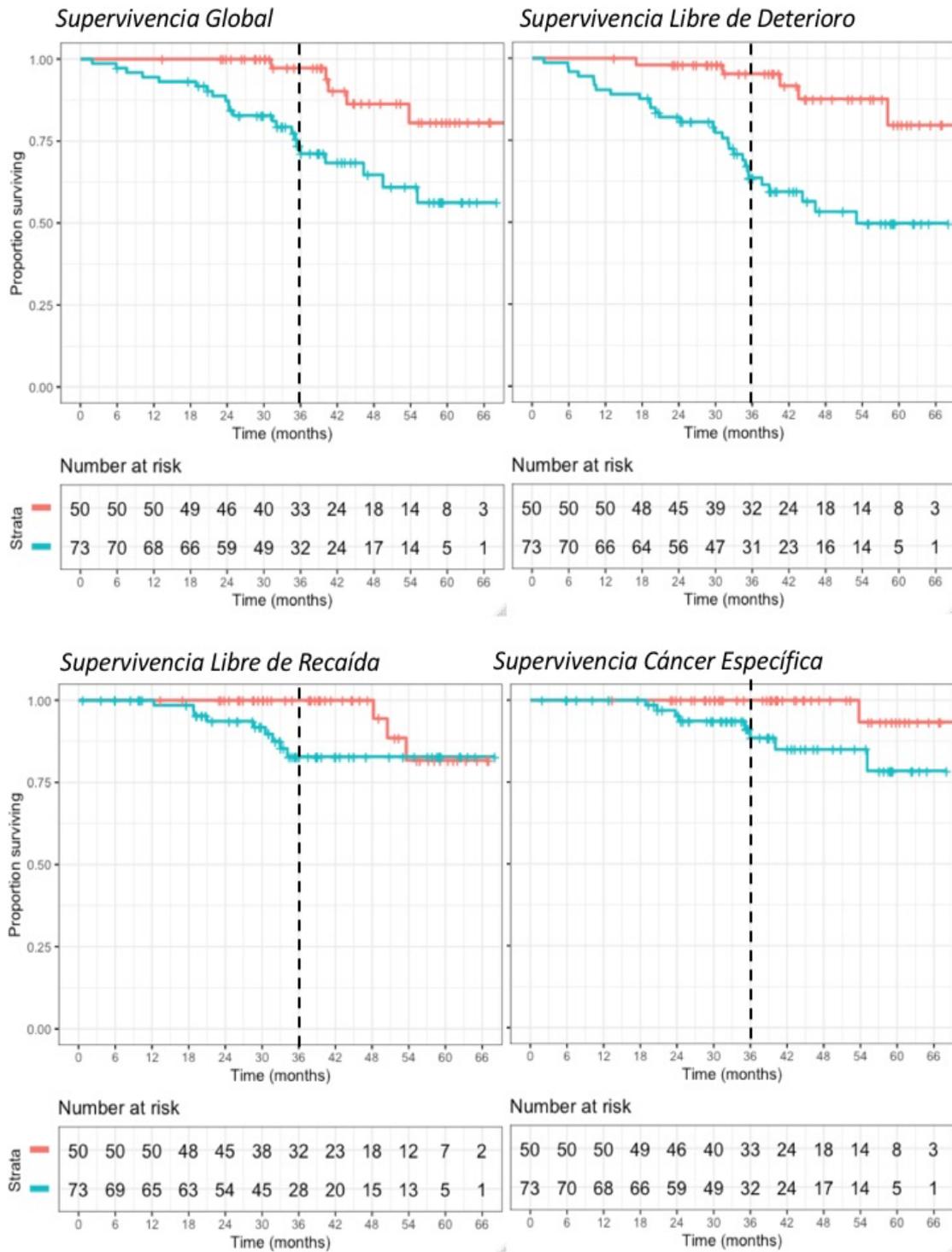
Los pacientes con una puntuación en la escala **VES-13**  $\geq 3$  presentaron una peor supervivencia libre de deterioro (HR 4,9; IC95% 1,9-12,6;  $p=0,001$ ) así como peor supervivencia global (HR 3,81; IC95% 1,4-10,1,  $p=0,007$ ) que los pacientes con puntuación VES-13  $< 3$ . No se observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recaída (HR: 2,7; IC95%: 0,7-9,8;  $p=0,144$ ) ni cáncer específica (HR: 7,3; IC95%: 0,9-58,3;  $p=0,062$ ) (Tabla 55).

Observamos tasas de supervivencia libre de deterioro (95,2 vs 63,6%;  $p=0,001$ ) y supervivencia global (97,3 vs 71,2%;  $p=0,008$ ) a 36 meses superiores en pacientes con VES-13  $\geq 3$ , sin observar diferencias significativas en supervivencia libre de recaída (100 vs 82,8%;  $p=0,142$ ) o supervivencia cáncer específica (100 vs 88,5%;  $p=0,064$ ) (Figura 5).

Los pacientes con una puntuación en la escala **G8**  $\leq 14$ , presentaron una peor supervivencia libre de deterioro (HR 4,95; IC95% 2-12,  $p<0,001$ ), supervivencia global (HR 6,32; IC95% 2,2-1,84,  $p=0,001$ ), libre de recaída (HR 6,53; IC95% 1,4-30,5,  $p=0,017$ ), y cáncer específica (HR 9,67; IC95% 1,2-78,5,  $p=0,034$ ) que aquellos con puntuación  $> 14$  (Tabla 55).

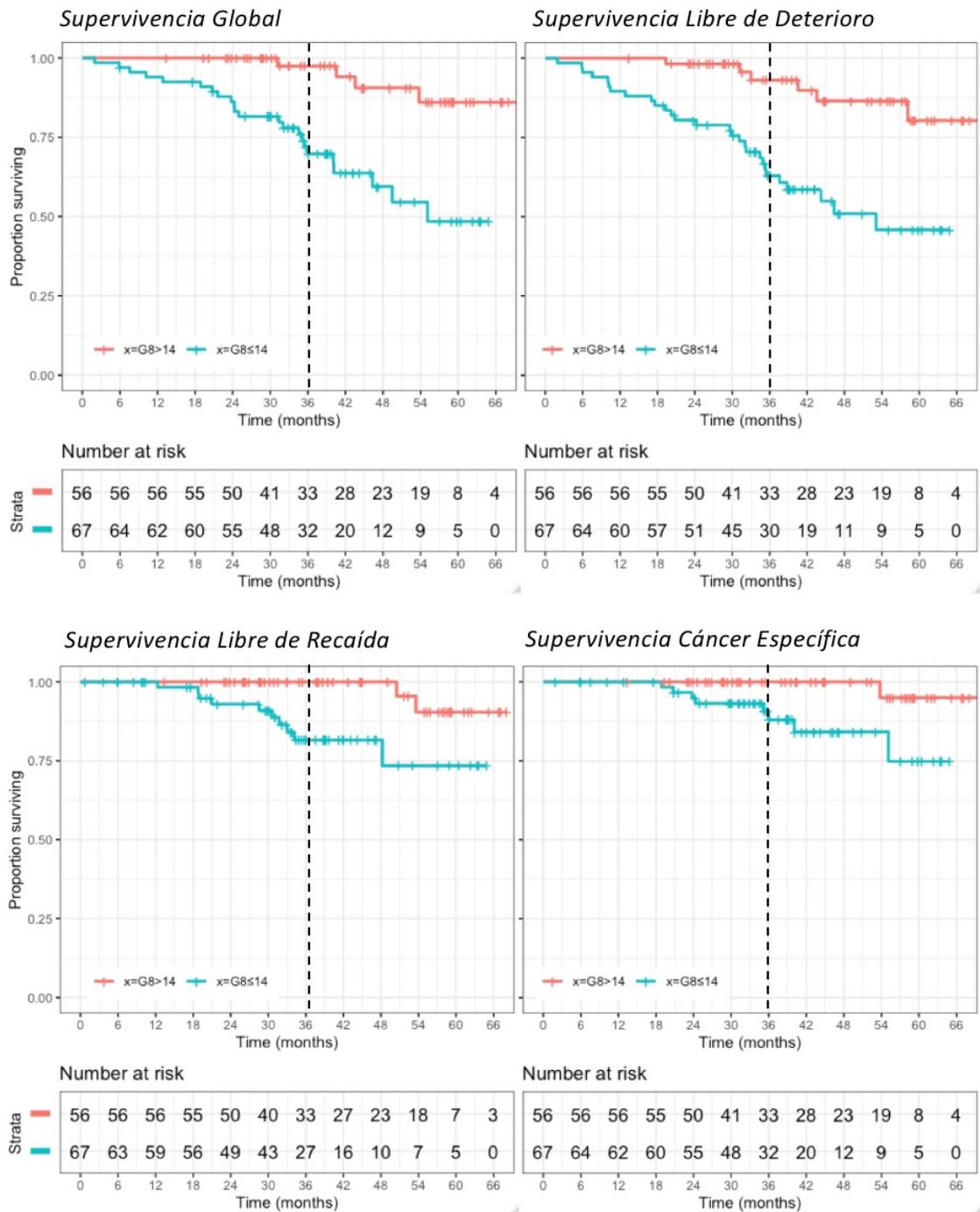
Observamos tasas de SLD (93 vs 62,9%;  $p=0,001$ ), SG (97,4 vs 69,8%;  $p=0,002$ ) y SLR a 36 meses (100% vs 81,6%;  $p= 0,034$ ) superiores en pacientes con G8 normal, sin diferencias significativas en supervivencia cáncer específica (100 vs 87,9%;  $p=0,054$ ) (Figura 6).

Figura 5. Asociación entre escala VES-13 y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	95,2%	p=0,001	97,3%	p=0,008	100%	p=0,142	100%	p=0,064
Alterado	63,6%		71,2%		82,8%		88,5%	

Figura 6. *Asociación entre escala G8 y Supervivencia*



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	93%	p=0,001	97,4%	p=0,002	100%	p=0,034	100%	p=0,054
Alterado	62,9%		69,8%		81,6%		87,9%	

## Asociación entre la Situación Funcional y la Supervivencia

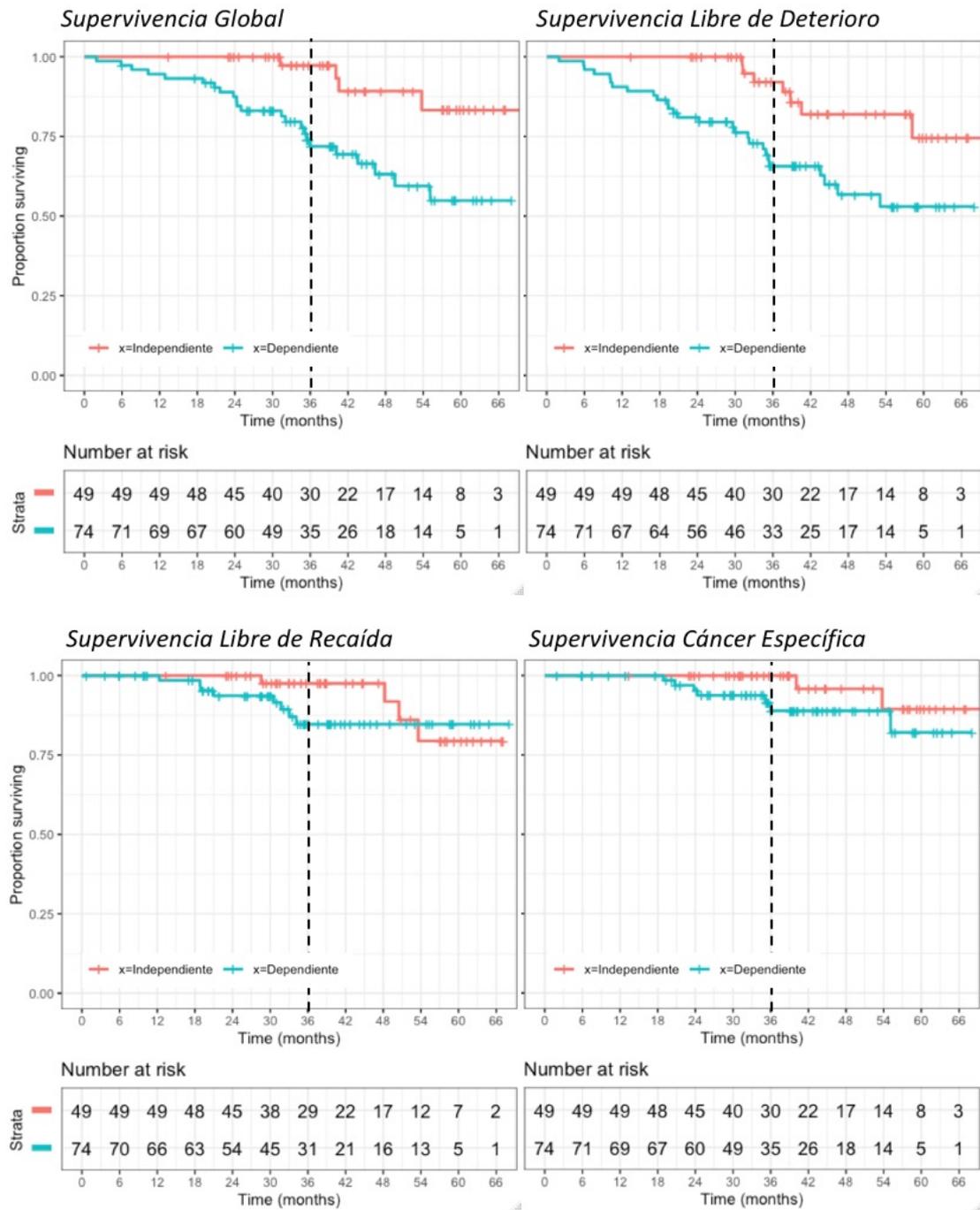
De acuerdo a la escala de **BARTHEL**, 49 (39,8%) pacientes eran independientes, mientras que 65 (53%), 1 (0,8%), 3 (2,4%) y 5 (4%) pacientes presentaban dependencia leve, moderada, grave o total, respectivamente.

Observamos una asociación estadísticamente significativa entre el resultado de la escala de Barthel (independiente, dependencia leve, moderada, grave y total) y la supervivencia libre de deterioro (HR 9,77; IC95% 0,96-0,99,  $p < 0,001$ ), supervivencia global (HR 0,974; IC95% 0,96-0,98,  $p < 0,001$ ) y cáncer específica (HR 0,976; IC95% 0,95-0,99,  $p = 0,031$ ) (Tabla 55).

En comparación con un paciente catalogado como normal, un paciente con dependencia grave, por ejemplo, presentaba un riesgo 10 veces superior de sufrir un evento de pérdida y 5,7 veces superior de sufrir un evento de muerte.

Dado el escaso número de pacientes con dependencia moderada o grave, para la supervivencia a 36 meses se decidió clasificar a los pacientes como independientes (N=49; 39,8%) o dependientes (dependencia leve, moderada y grave; N=74, 60,2%). En pacientes independientes observamos tasas de SLD (92 vs 65,6%;  $p = 0,008$ ) y SG a 36 meses (97,3 vs 71,9%;  $p = 0,006$ ) mayores que en pacientes con dependencia sin observar diferencias en la supervivencia libre de recaída ni cáncer específica (Figura 7).

Figura 7. Asociación entre índice de BARTHEL y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Independiente	92%	p=0,008	97,3%	p=0,006	97,6%	p=0,404	100%	p=0,205
Dependiente	65,6%		71,9%		84,7%		88,9%	

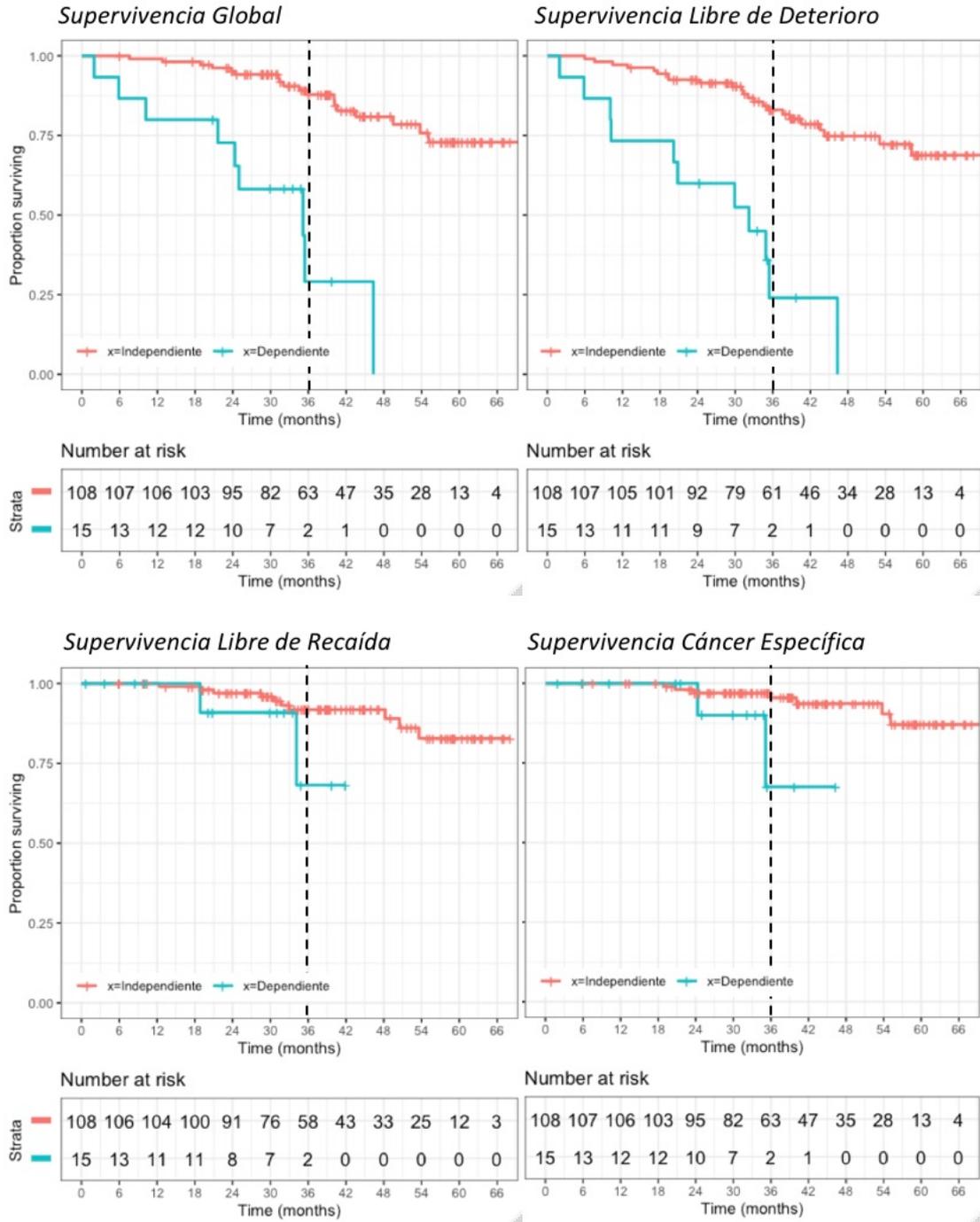
De acuerdo a la escala de **KATZ**, 108 (87,8%) pacientes eran independientes, mientras que 7 (5,7%), 5 (4,1%) y 3 (2,4%) pacientes presentaban dependencia leve, moderada, y severa, respectivamente.

El resultado de la escala Katz (normal, dependencia leve, moderada y severa) obtuvo asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 1.518; IC95% 1,3-1,8;  $p<0,001$ ), la supervivencia global (HR 8,145; IC95% 3,4-19,3;  $p<0,001$ ), la supervivencia libre de recaída (HR 1,385; IC95% 1-1,8;  $p=0,028$ ) y la supervivencia cáncer específica (HR 1.547; IC95% 1,55-1,1;  $p=0,013$ ) (Tabla 55).

En comparación con un paciente catalogado como normal, un paciente con dependencia severa, presentaba un riesgo 9,5 veces superior de sufrir un evento de pérdida, 9,7 veces superior de sufrir un evento de muerte, 6,3 veces superior de sufrir un evento de recaída y 16,5 veces de sufrir un evento de muerte por cáncer.

Dado el escaso número de pacientes con dependencia moderada o severa, para la supervivencia a 36 meses se decidió clasificar a los pacientes como independientes (N=108; 87,8%) o dependientes (dependencia leve, moderada y severa; N=15, 12,2%). En los pacientes independientes, fue superior la tasa de SLD a 36 meses (83,1 vs 24%,  $p<0,001$ ), y de SG (87,9 vs 29,1%,  $p<0,001$ ) pero sin diferencias significativa en la supervivencia libre de recaída ni cáncer específica (Figura 8).

Figura 8. Asociación entre escala KATZ y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Independiente	83,1%	p<0,001	87,9%	p<0,001	91,8%	p=0,215	95,5%	p=0,074
Dependiente	24%		29,1%		68,2%		67,5%	

De acuerdo a la escala de **LAWTON-BRODY**, se observaron puntuaciones dentro de la normalidad en 69 (56%) pacientes, mientras que el resultado fue anormal en 54 (44%) pacientes.

Los pacientes con resultado anormal presentaron una peor supervivencia libre de deterioro (HR 0,711; IC95% 0,6-0,8;  $p<0,001$ ), supervivencia global (HR 0,690; IC95% 0,6-0,80;  $p<0,001$ ), libre de recaída (HR 0,762; IC95% 0,6-0,99;  $p=0,013$ ) y cáncer específica (HR 0,728; IC95% 0,6-0,94;  $p=0,014$ ) que aquellos con resultado normal (Tabla 55).

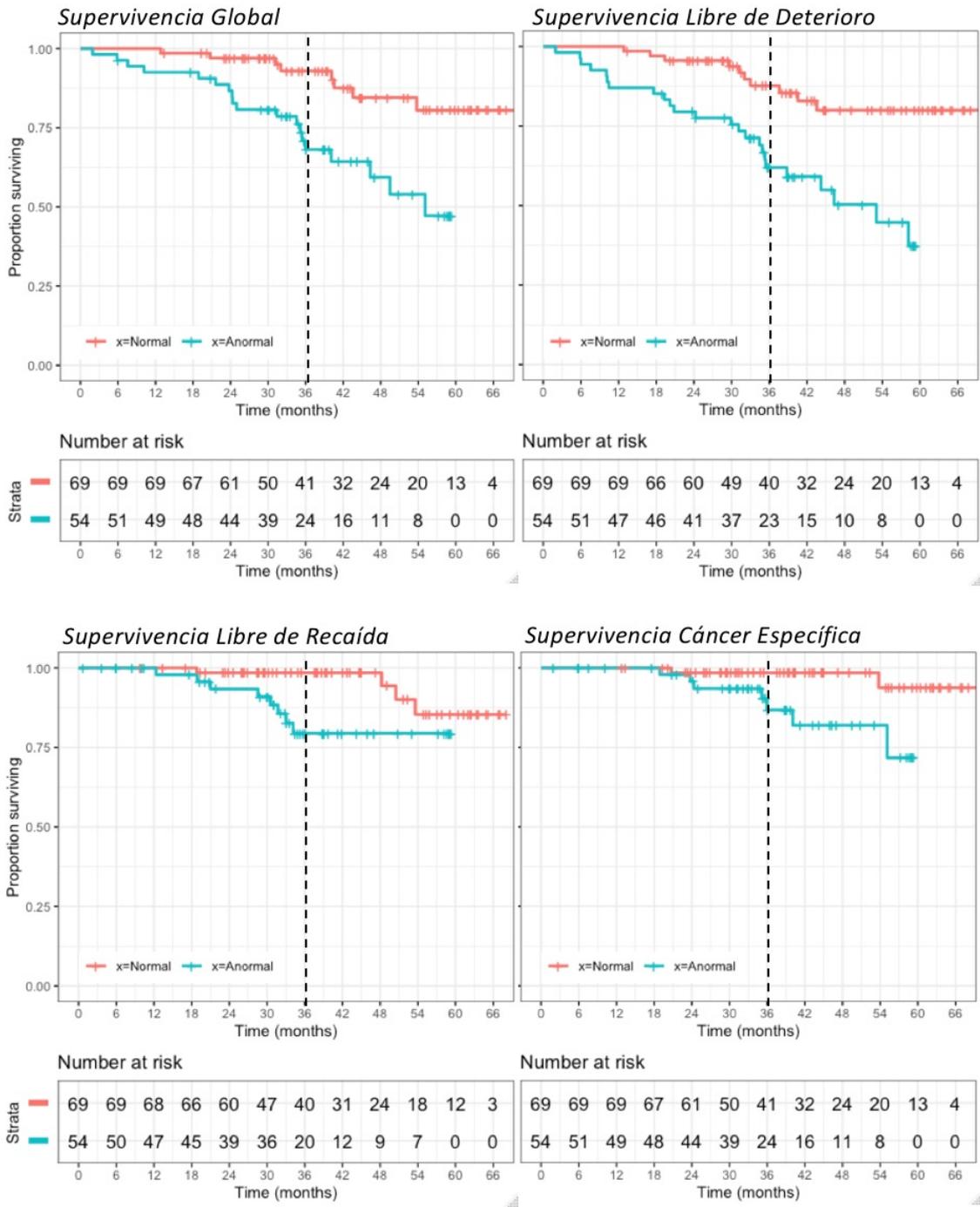
A 36 meses, las tasas de SLD (87,6 vs 61,9%;  $p=0,001$ ), SG (92,9 vs 68,1%;  $p=0,003$ ), y SCE (98,5% vs 86,8%;  $p=0,036$ ) fueron superiores en pacientes con Lawton normal, sin diferencias significativas en supervivencia libre de recaída (98,5 vs 79,5%;  $p=0,064$ ) (Figura 9).

De acuerdo al test **SPPB**, 80 (75%) pacientes obtuvieron un desempeño funcional normal frente a 26 (25%) que obtuvieron un resultado alterado.

El resultado de la escala SPPB obtuvo una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 0,797; IC95% 0,7-0,9;  $p<0,001$ ) y con la supervivencia global (HR 0,738; IC95% 0,6-0,84;  $p<0,001$ ) pero no con la supervivencia cáncer específica ni libre de recaída (Tabla 55).

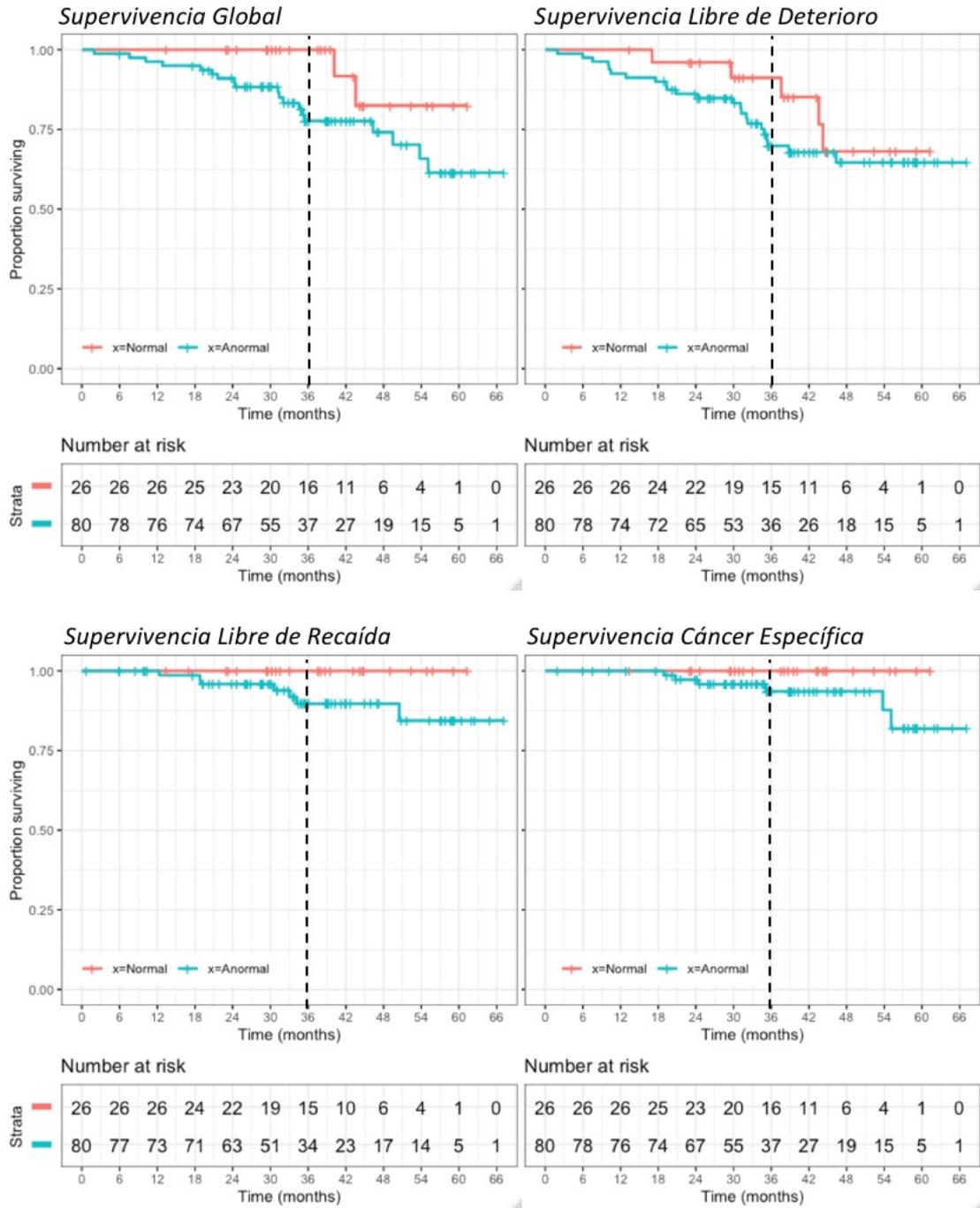
En la supervivencia a 36 meses, no hubo diferencias significativas entre las tasas de SLD, SG, SLR y SCE (Figura 10).

Figura 9. Asociación entre escala LAWTON-BRODY y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	87,6%	p=0,001	92,9%	p=0,003	98,5%	p=0,064	98,5%	p=0,036
Anormal	61,9%		68,1%		79,5%		86,8%	

Figura 10. Asociación entre test SPPB y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	91,2%	p=0,334	100%	p=0,091	100%	p=0,999	100%	p=0,999
Alterado	69,9%		77,6%		89,7%		93,6%	

## Asociación entre la Comorbilidad y la Supervivencia

Según el índice de **CHARLSON**, se catalogó a 86 (69,9%) pacientes como sin comorbilidad, 23 (18,7%) con comorbilidad baja y 14 (11,4%) con comorbilidad alta.

El resultado del índice de Charlson (sin comorbilidad, comorbilidad baja y alta) obtuvo asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR:1.274, IC 98% 1,1-1,5; p=0,010), la supervivencia global (HR 1,366; IC95% 1,1-1,6; p=0,001) y la supervivencia libre de recaída (HR 1,390; IC95% 1-1,9; p=0,028) (Tabla 55).

Un paciente con comorbilidad alta, presentaba un riesgo 2,2 veces superior de sufrir un evento de pérdida, 3,4 veces superior de sufrir un evento de muerte y 3,9 veces superior de sufrir un evento de recaída que uno sin comorbilidad.

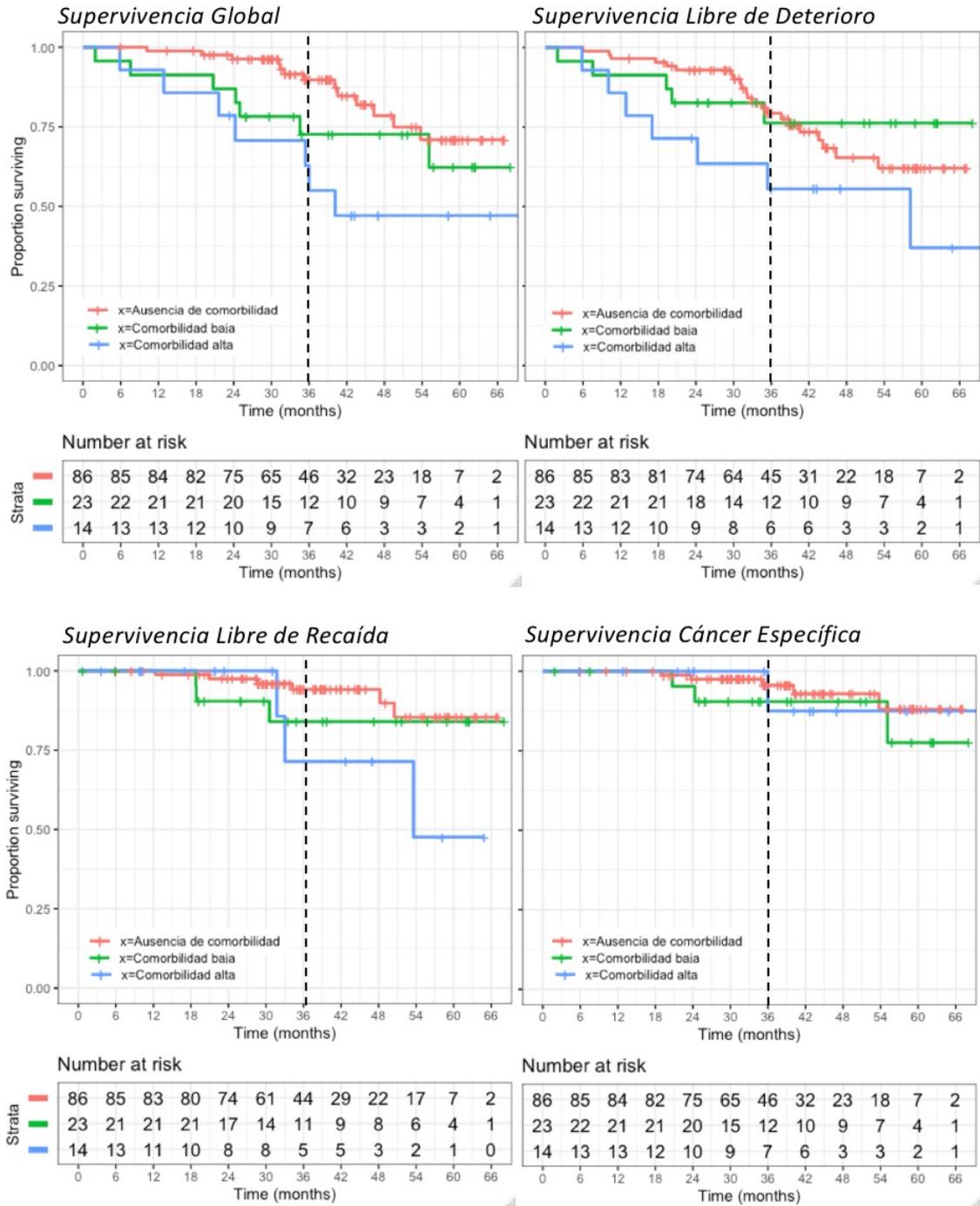
En la supervivencia a 36 meses, se observaron tasas significativamente mayores de SG (89,8 vs 72,7 vs 55%; p=0,005) y SLR (94,2 vs 84 vs 71,4%; p=0,039) en pacientes sin comorbilidad frente a comorbilidad baja y alta (Figura 11).

Según la escala **CIRS-G** 73 pacientes (59,3%) se catalogó como sin comorbilidad grave (grados 3-4) frente a 50 (40,7%) pacientes con comorbilidad grave.

El resultado de la escala CIRS (sin comorbilidad, con comorbilidad grados 3-4) obtuvo una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 1,163, IC 95% 1,1-1,3, p<0,001), con la supervivencia global (HR 1,169; IC95% 1,1-1,3; p <0,001) pero no con la supervivencia cáncer específica ni libre de recaída (Tabla 55).

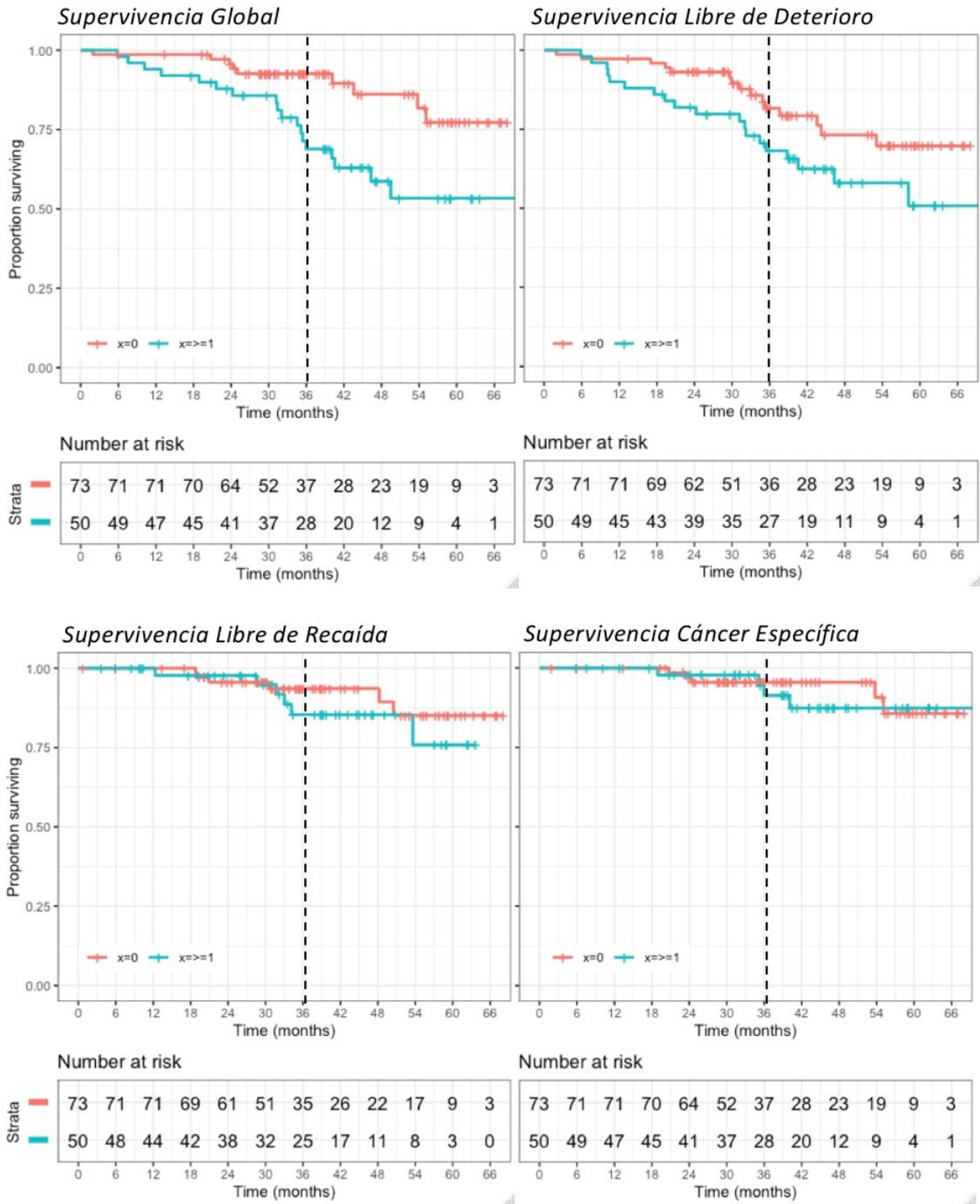
En la supervivencia a 36 meses, se agrupó por pacientes con y sin comorbilidad grave objetivando una tasa de SG significativamente superior en pacientes sin comorbilidad grave (93 vs 68,9%, p=0,011) (Figura 12).

Figura 11. Asociación entre índice de Charlson y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Sin comorb	79,4%	P=0,124	89,8%	p=0,005	94,2%	p=0,039	95,6%	p=0,485
Comorb. baja	76,2%		72,7%		84%		90,5%	
Comorb. alta	55,6%		55%		71,4%		87,5%	

Figura 12. Asociación entre escala CIRS y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Sin comorb. grave	81,6%	p=0,079	93%	p=0,011	93,6%	p=0,468	95,5%	p=0,849
Con comorb. grave	68,2%		68,9%		85,3%		91,4%	

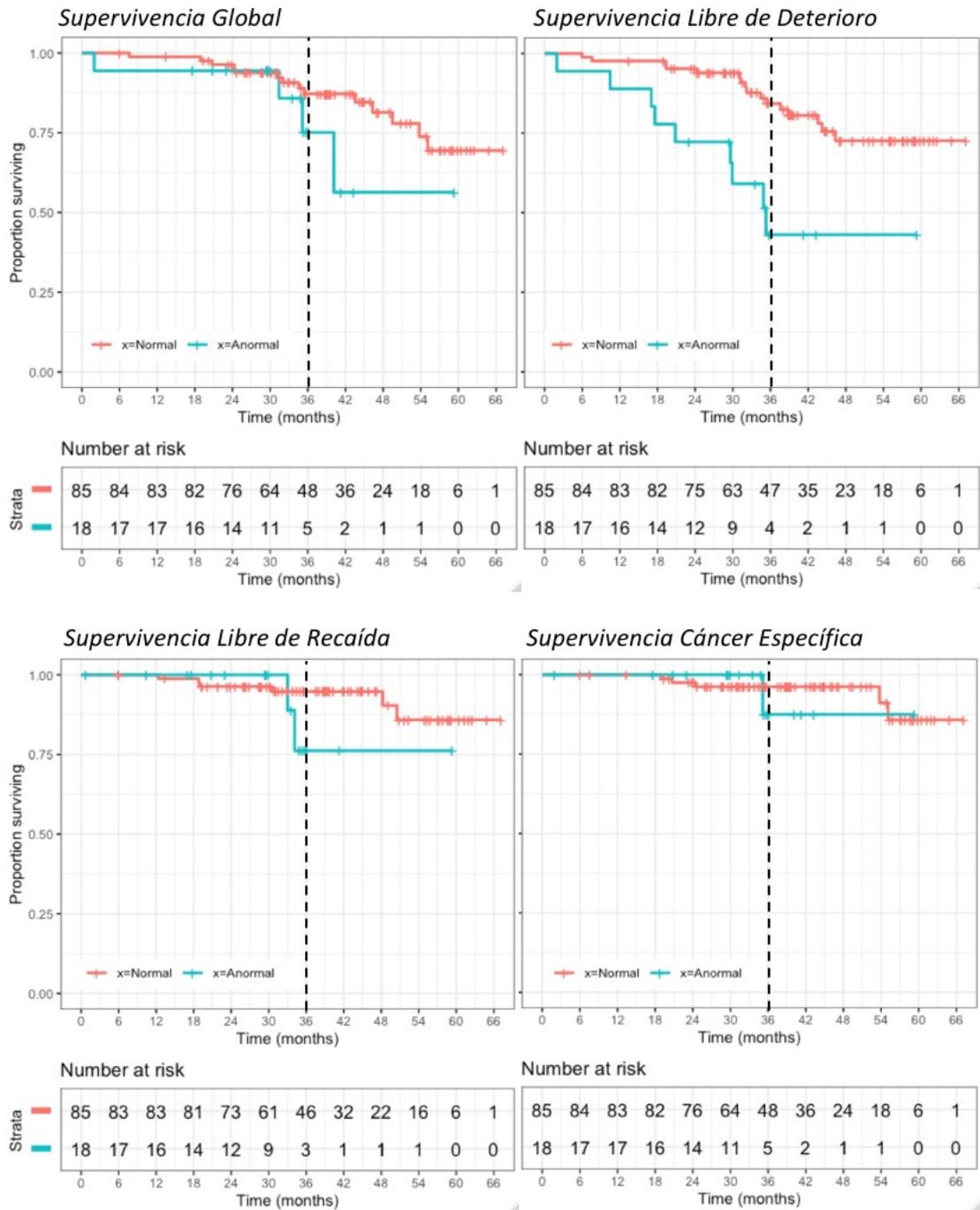
## Asociación entre la Situación Cognitiva y la Supervivencia

De acuerdo a la escala **MMSE**, 85 (81%) pacientes se catalogaron como sin deterioro cognitivo, 12 (11,4%) con deterioro cognitivo leve, 4 (3,8%) moderado y 4 (3,8%) grave.

El resultado de la escala MMSE (deterioro cognitivo ausente, leve, moderado o grave) obtuvo asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 0,906; IC95% 0,87-0,95;  $p < 0,001$ ), con la supervivencia global (HR 0,898; IC95% 0,85-0,95;  $p < 0,001$ ), con la supervivencia libre de recaída (HR 0,902; IC95% 0,8-0,99;  $p = 0,023$ ) y con la cáncer específica (HR 0,879, IC95% 0,8-0,97;  $p = 0,010$ ) (Tabla 55).

Para la supervivencia a 36 meses, dado el escaso número de pacientes con deterioro cognitivo moderado o grave, se decidió clasificar a los pacientes como con deterioro cognitivo ausente (N=85; 81%) o presente (leve, moderado y severo; N=20, 19%). Las tasas de supervivencia libre de deterioro en pacientes sin deterioro cognitivo fueron significativamente superiores a las de los pacientes con él (84,2% vs 43,1%;  $p = 0,002$ ) (Figura 13).

Figura 13. Asociación entre escala MMSE y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	84,2%	P=0,002	87,2%	P=0,264	94,7%	p=0,286	96,2%	p=0,825
Deterioro	43,1%		75,1%		76,2%		87,5%	

De acuerdo al cuestionario de **PFEIFFER**, 103 (83,7%) pacientes se catalogaron como sin deterioro cognitivo, 18 (14,6%) con deterioro leve-moderado y 2 (1,7%) severo.

El resultado del cuestionario de Pfeiffer (deterioro cognitivo ausente, leve-moderado o severo) obtuvo asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 1,172; IC95% 1-1,3; p=0,026), con la supervivencia libre de recaída (HR 1,338, IC 1,1-1,6, p =0,003) y la cáncer específica (HR 1, 344; IC95% 1-1,8; p=0,019), pero no con la supervivencia global (Tabla 55).

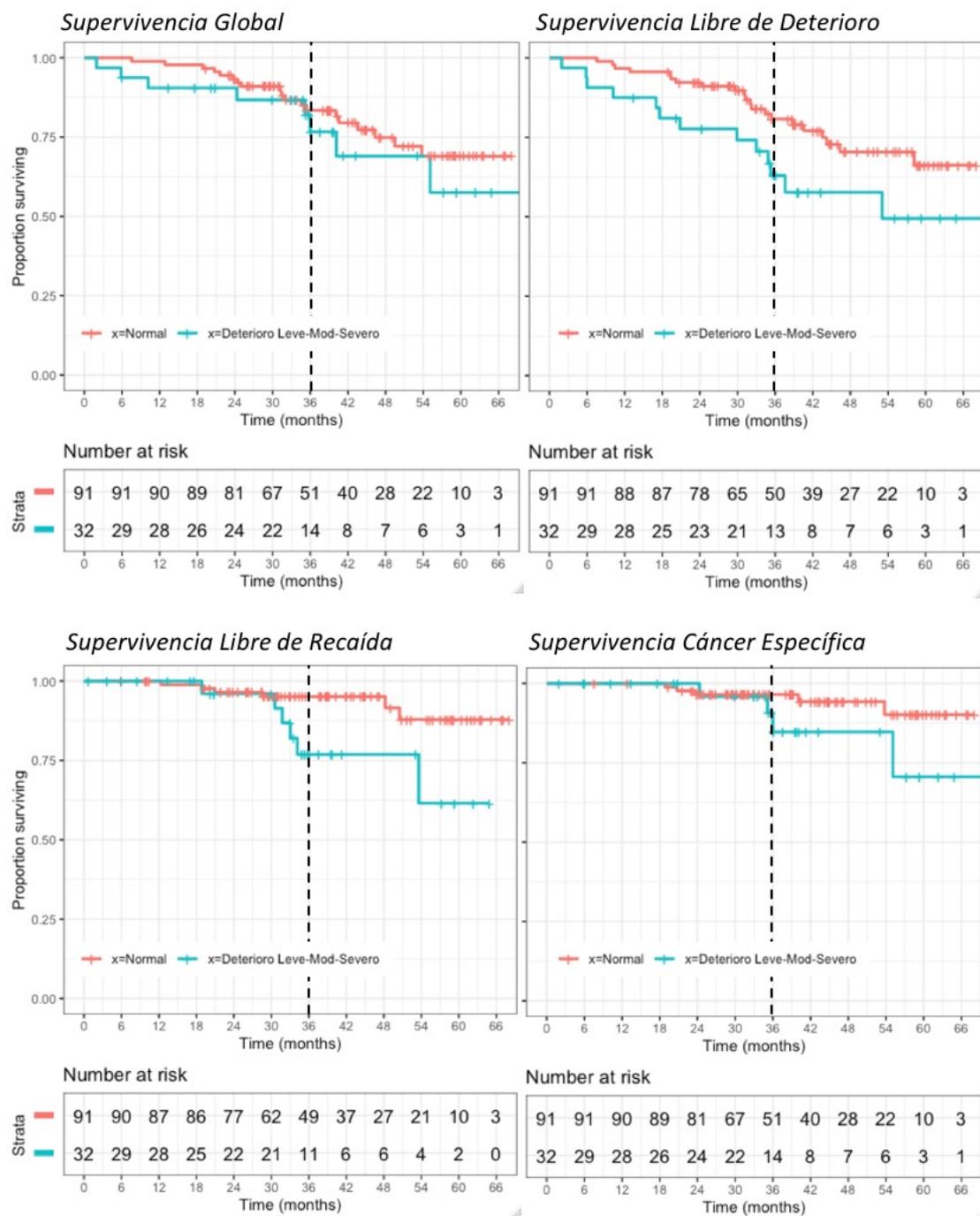
Para la supervivencia a 36 meses, dado el escaso número de pacientes con deterioro cognitivo leve a severo, se decidió clasificar a los pacientes como con deterioro cognitivo ausente (N=103; 83,7%) o presente (leve-moderado y severo; N=20, 16,3%). En este caso no se obtuvieron diferencias significativas para ninguna de las supervivencias (Figura 14).

De acuerdo al test del **RELOJ**, 74 (75,5%) pacientes se catalogaron como sin deterioro cognitivo y 24 (24,5%) con deterioro cognitivo.

Su resultado obtuvo una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 0,845; IC95% 0,8-0,95; p=0,003) y con la supervivencia global (HR 0,858; IC95% 0,7-0,98; p=0,030) pero no con la supervivencia cáncer específica ni libre de recaída (Tabla 55).

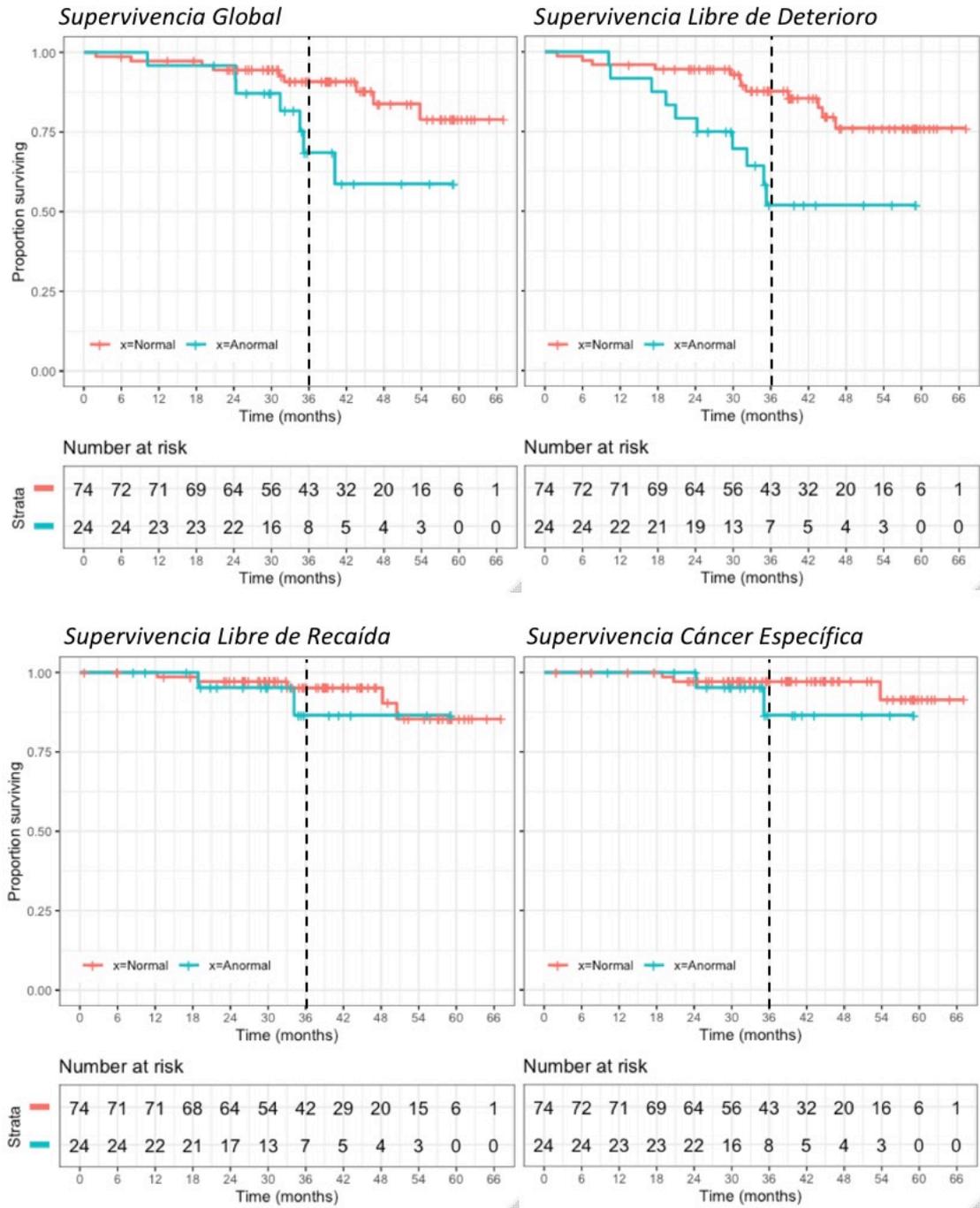
En la supervivencia a 36 meses, la tasa de supervivencia en pacientes sin deterioro cognitivo fue significativamente superior a la de aquellos con deterioro cognitivo tanto para la SLD (87,6 vs 51,9%; p=0,007), como para las SG (91 vs 68,5%; p=0,004) (Figura 15).

Figura 14. Asociación entre cuestionario Pfeiffer y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	78,1%	p=0,228	83,6%	p=0,608	95%	p=0,081	95%	p=0,828
Deterioro	59,5%		88,9%		78,7%		88,9%	

Figura 15. Asociación entre test del reloj y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	87,6%	p=0,007	91%	p=0,041	95,1%	p=0,57	97,1%	p=0,35
Deterioro	51,9%		68,5%		86,5%		86,6%	

## **Asociación entre la Situación Nutricional y la Supervivencia**

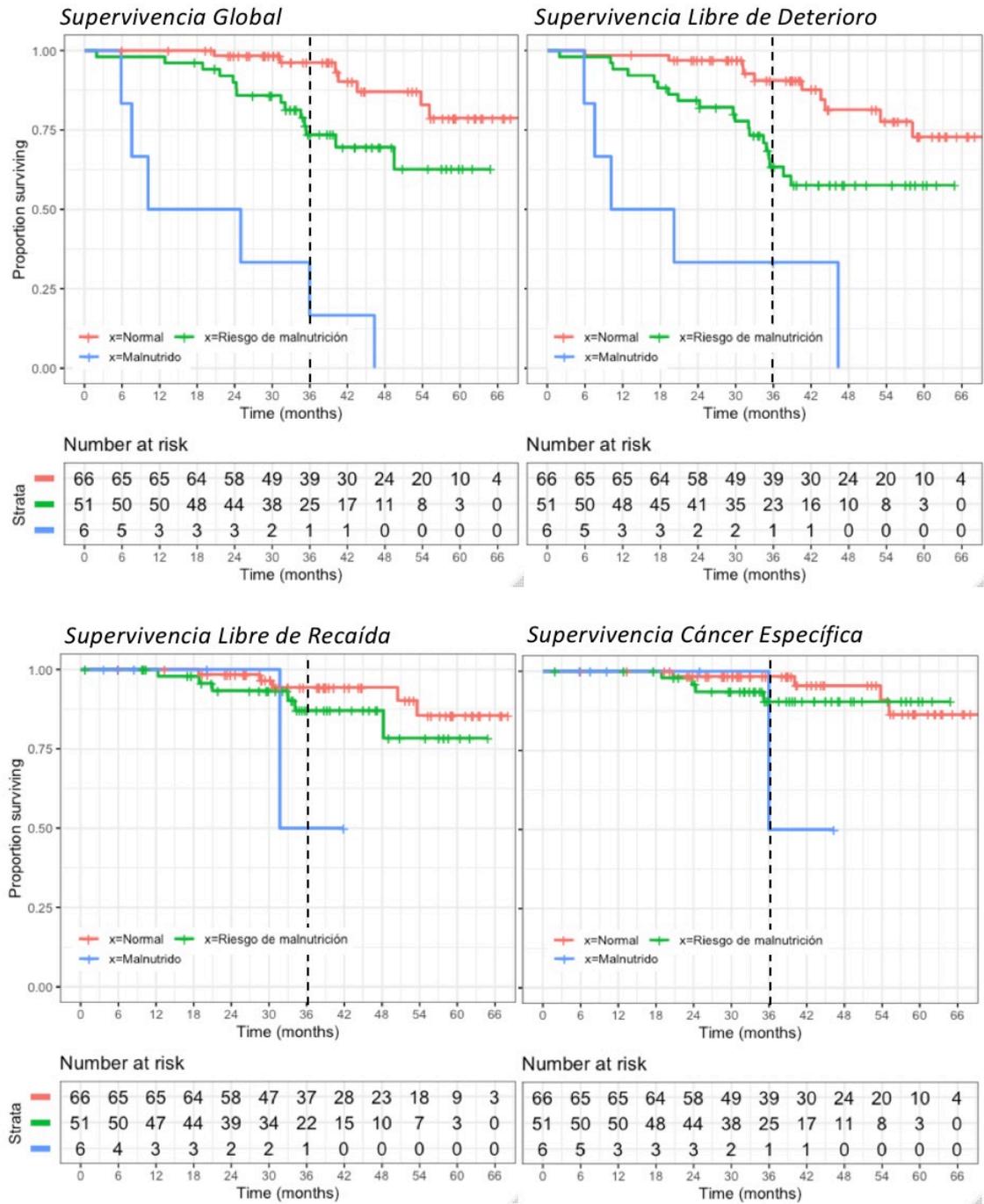
De acuerdo a la escala MNA, 66 (53,7%) pacientes presentaban situación nutricional normal, 51 (41,5%) estaban en riesgo de malnutrición y 6 (4,8%) malnutridos.

El resultado de la escala MNA (normal, en riesgo de malnutrición o malnutrido) obtuvo asociación estadística con la supervivencia libre de deterioro (HR 0,662; IC95% 0,6-0,8;  $p<0,001$ ), con la supervivencia global (HR 0,614; IC95% 0,5-0,7;  $p<0,001$ ) y con la supervivencia libre de recaída (HR 0,716; IC95% 0,5-0,97;  $p=0,032$ ) pero no con la supervivencia cáncer específica (Tabla 55).

Un paciente malnutrido presentaba un riesgo 11,7 veces superior de sufrir un evento de pérdida y 21,6 veces mayor de sufrir un evento de muerte, en comparación con un paciente nutrido.

En la supervivencia a 36 meses, la tasa de supervivencia en pacientes con situación nutricional normal fue significativamente superior a la de aquellas en riesgo de malnutrición y malnutridas tanto para la SLD (90,6 vs 63,4, y 33,3%;  $p<0,001$ ), como para la SG (96,2 vs 73,5 y 16,7%;  $p<0,001$ ) (Figura 16).

Figura 16. Asociación entre escala MNA y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	90,6%	p<0,001	96,2%	p<0,001	94,3%	p=0,154	98,4%	p=0,241
En riesgo	63,4%		73,5%		87,1%		90,4%	
Malnutridos	33,3%		16,7%		50%		50%	

## **Asociación entre la Situación Emocional y la Supervivencia**

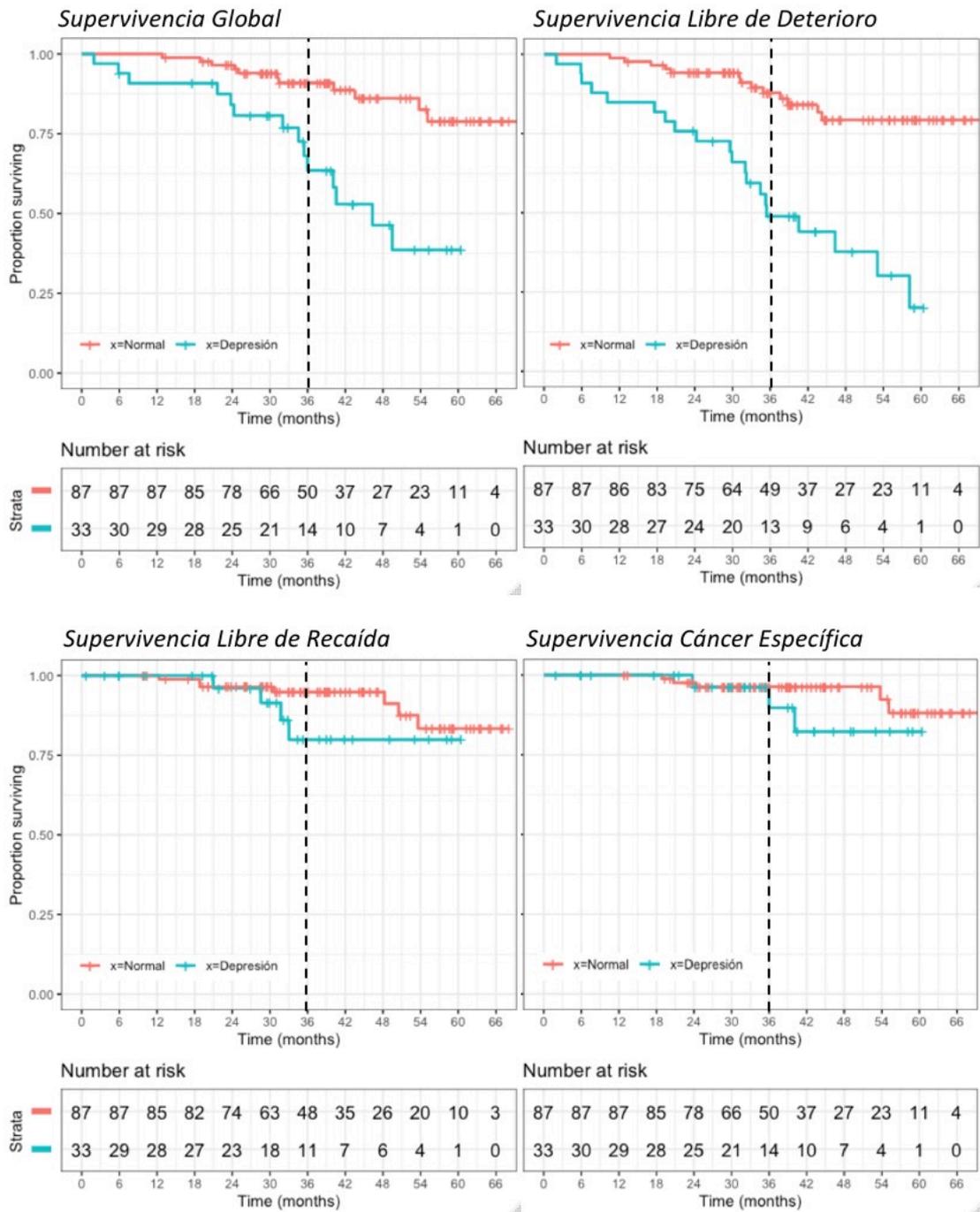
De acuerdo a la escala **GDS**, 87(81%) pacientes presentaban situación emocional normal, 22 (18%) depresión leve y 11 (9%) depresión establecida.

El resultado de la escala GDS (normal, depresión leve y establecida) obtuvo asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro (HR 1.242; IC95% 1,1-1,4;  $p<0,010$ ) y con la supervivencia global (HR 1,245; IC95% 1,1-1,4;  $p<0,001$ ) (Tabla 55).

Un paciente con depresión establecida, presentaba un riesgo 4,9 veces superior de sufrir un evento de pérdida y 6,6 veces superior de sufrir un evento de muerte que uno con situación emocional normal.

En la supervivencia a 36 meses, se observaron tasas significativamente mayores de supervivencia libre de deterioro (87,8 vs 51,9 vs 43,6%;  $p<0,001$ ) y global (90,9 vs 71,2 vs 50,9%;  $p<0,001$ ) en pacientes sin depresión frente a depresión leve y establecida; no se observaron diferencias significativas en supervivencia libre de recaída ni cáncer específica (Figura 17).

Figura 17. Asociación entre escala GDS y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Normal	87,8%	p<0,001	90,9%	p<0,001	94,8%	p=0,363	96,4%	p=0,357
Leve	51,9%		71,2%		78,1%		85,6%	
Establecida	43,6%		50,9%		85,7%		100%	

## **Asociación entre la Situación Social y la Supervivencia**

De acuerdo a la escala de **GIJÓN**, 94 (76,4%) pacientes presentaban buena situación social, 21 (17%) situación intermedia y 8 (6,5%) deterioro social severo.

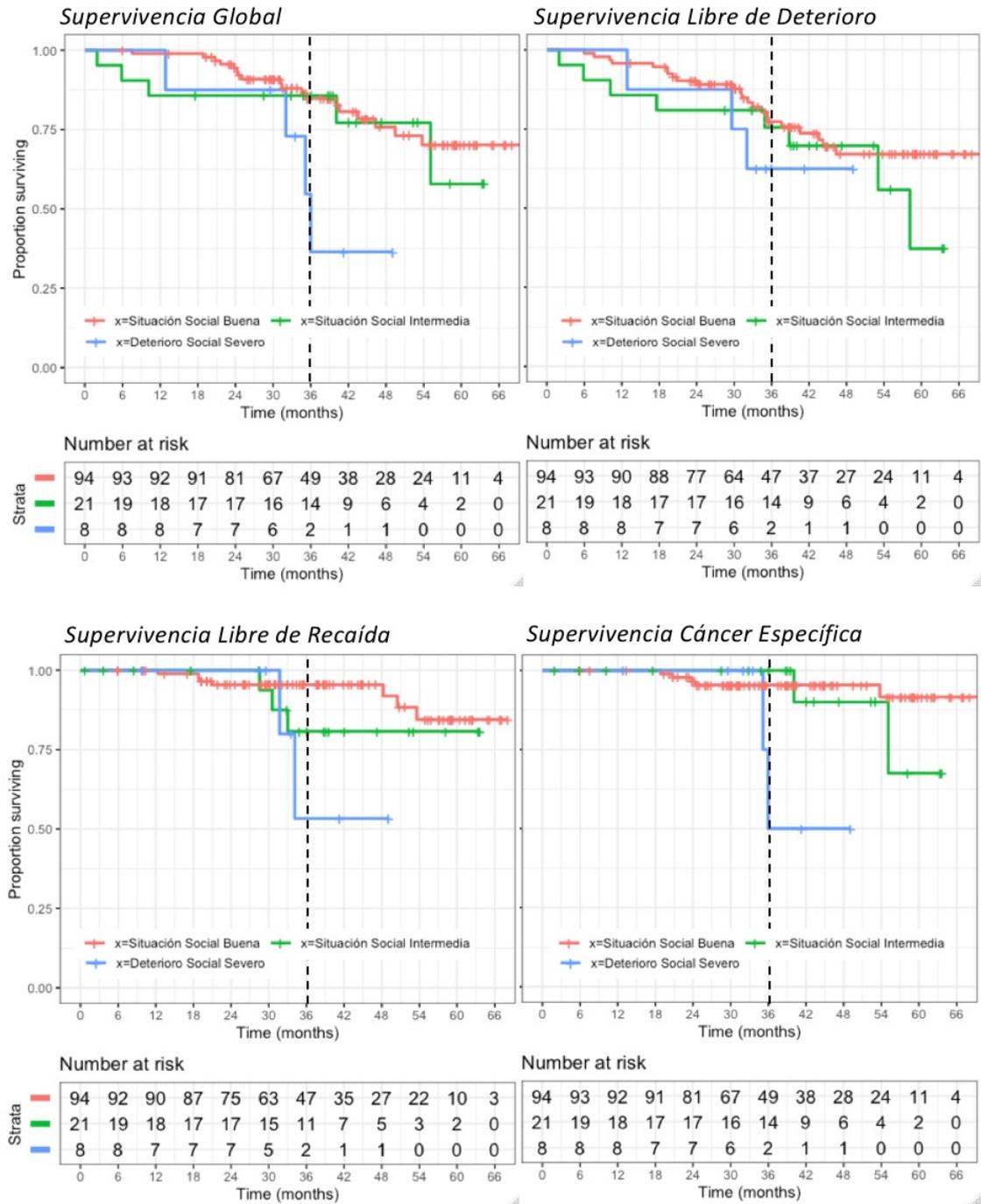
El resultado de la escala de Gijón (situación social buena, intermedia y deterioro social severo) obtuvo asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global (HR 1.222; IC95% 1,1-1,4; p=0,011), con la supervivencia libre de recaída (HR 1,380; IC95% 1,1-1,7; p=0,004) y cáncer específica (HR 1.522; IC 95% 1,2-1,98; p=0.002), pero no con la supervivencia libre de deterioro (Tabla 55).

En la supervivencia a 36 meses, no se observaron diferencias significativas en las tasas de supervivencia global, libre de deterioro, libre de recaída ni cáncer específica (Figura 18).

De acuerdo a la escala de **MOS**, 77 (91,7,%) pacientes presentaban buena situación social y 7 (8,3%) bajo apoyo.

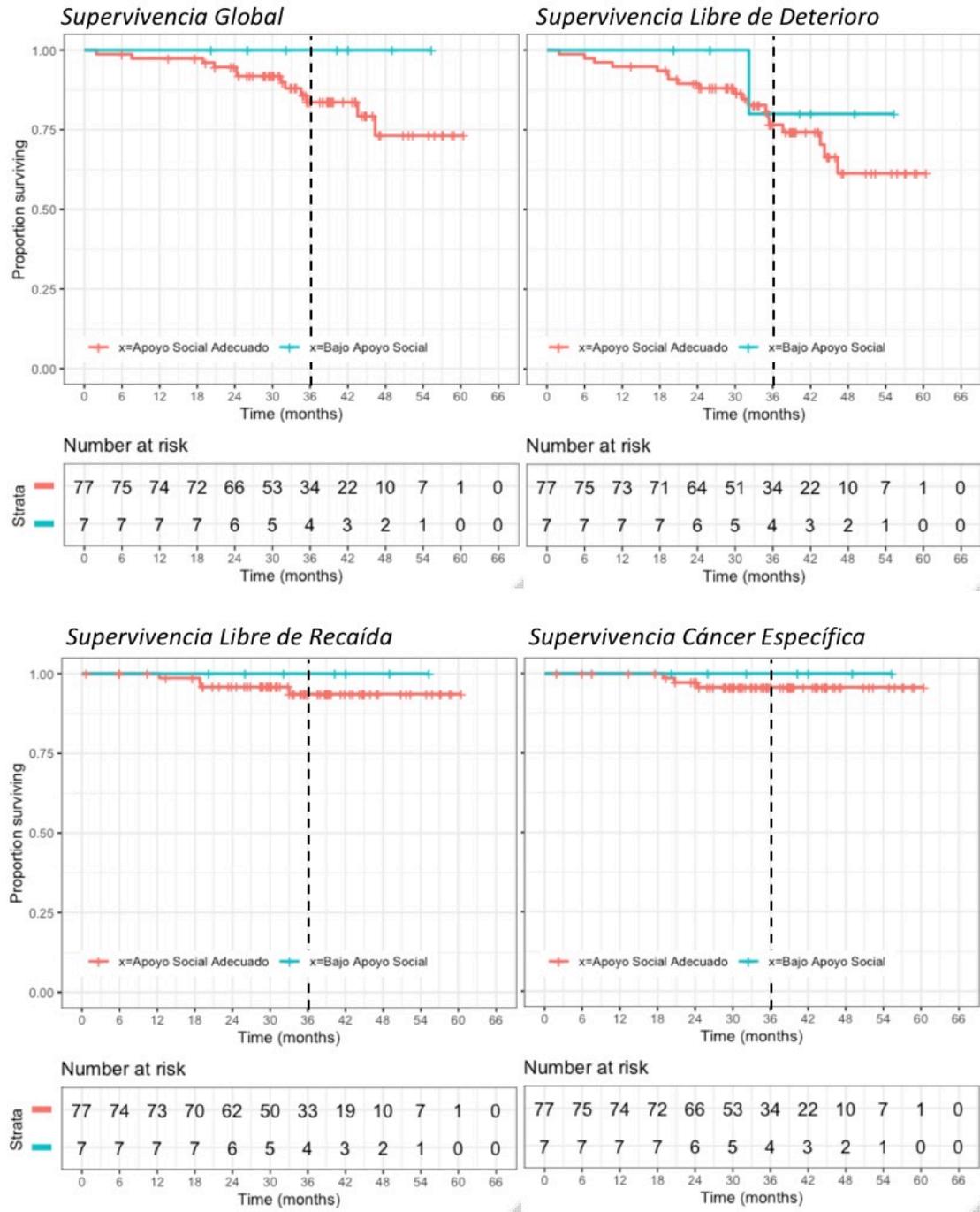
El resultado de la escala de MOS (apoyo social adecuado o bajo) no obtuvo asociación estadística ni con la supervivencia libre de deterioro, ni con la supervivencia global, libre de recaída ni cáncer específica (Tabla 55 y figura 19).

Figura 18. Asociación entre escala Gijón y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Buena	77,3%	p=0,251	84,8%	p=0,087	95,4%	p=0,072	95,4%	p=0,049
Intermedia	75,6%		85,7%		80,8%		100%	
Severa	62,5%		36,5%		53,3%		50%	

Figura 19. Asociación entre escala MOS y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Adecuado	76,6%	p=0,51	83,6%	p=998	93,6%	p=0,999	95,7%	p=0,999
Bajo	80%		100%		100%		100%	

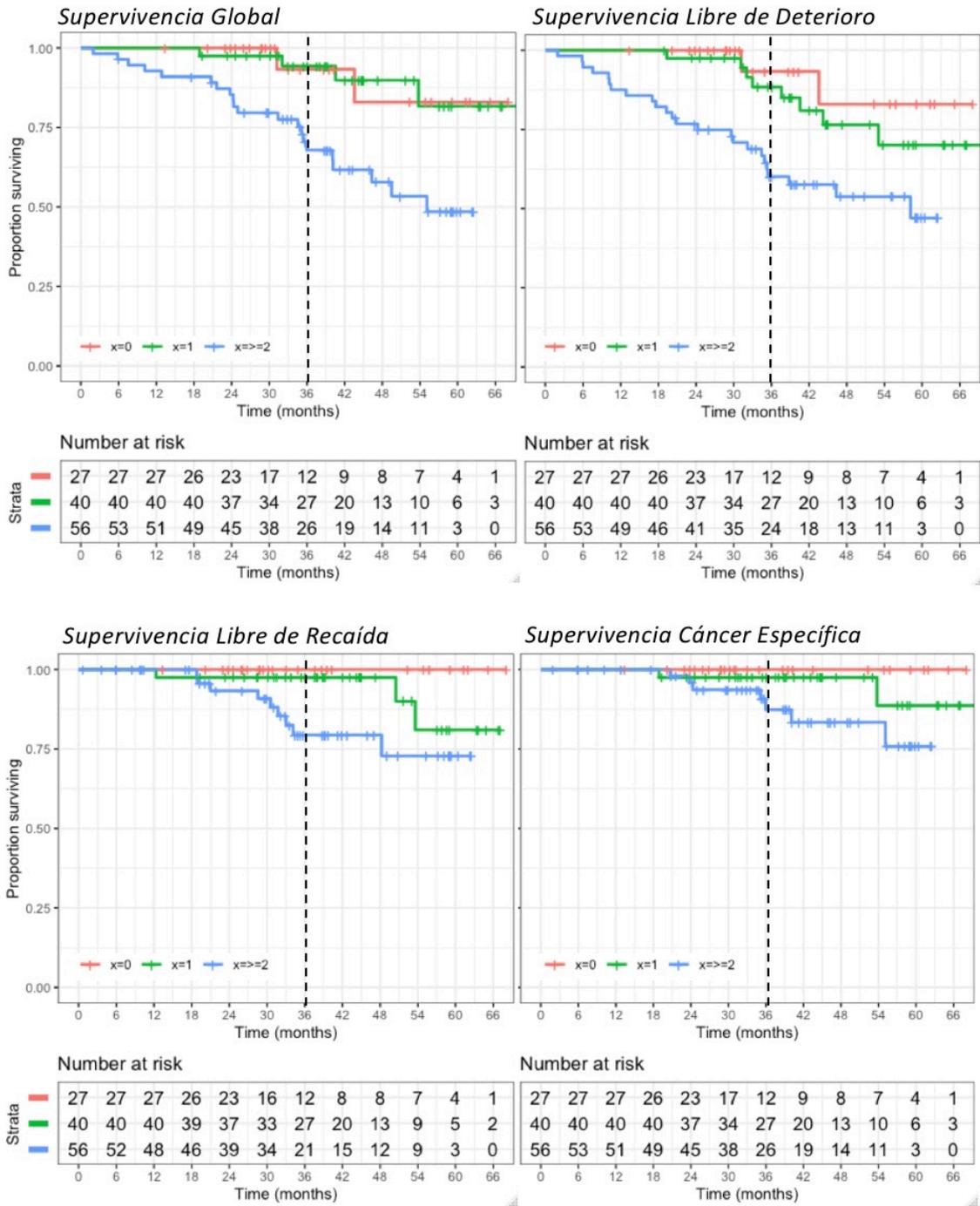
## Asociación entre los Sd Geriátricos y la Supervivencia

De los 13 síndromes geriátricos evaluados, 27 pacientes (21,9%) no presentaban ninguno, 40 (32,5%) presentaban 1 y 56 (45,5%) presentaban 2 o más.

Se observó asociación estadísticamente significativa entre el número de síndromes geriátricos (ninguno, uno o dos o más) y la supervivencia libre de deterioro (HR 1,690; IC 95% 1,4-2,1,  $p < 0,001$ ), la supervivencia global (HR 1,875; IC95% 1,5-2,3;  $p < 0,001$ ), la supervivencia libre de recaída (HR 1,729; IC 95% 1,3-2,4;  $p = 0,001$ ) y la supervivencia cáncer específica (HR 1,981; IC 95% 1,3-2,9;  $p = 0,001$ ). De forma independiente, la polifarmacia sólo obtuvo asociación estadística con la SLD (HR 1,093; IC 95% 1-1,9;  $p = 0,040$ ) (Tabla 55).

A 36 meses, las tasas de supervivencia libre de deterioro (93,3 vs 60,1%;  $p = 0,002$ ), supervivencia global (93,3 vs 67,9%;  $p = 0,002$ ), libre de recaída (100 vs 79,4%;  $p = 0,02$ ) y cáncer específica (100 vs 87,4%;  $p = 0,047$ ) fueron significativamente superiores cuanto menor número de síndromes geriátricos presentaran las pacientes (Figura 20).

Figura 20. Asociación entre el número de Síndromes geriátricos y la Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Ninguno	93,3%	p=0,002	93,3%	p=0,002	100%	p=0,02	100%	p=0,047
Uno	88,4%		94,3%		97,5%		97,5%	
Dos o más	60,1%		67,9%		79,4%		87,4%	

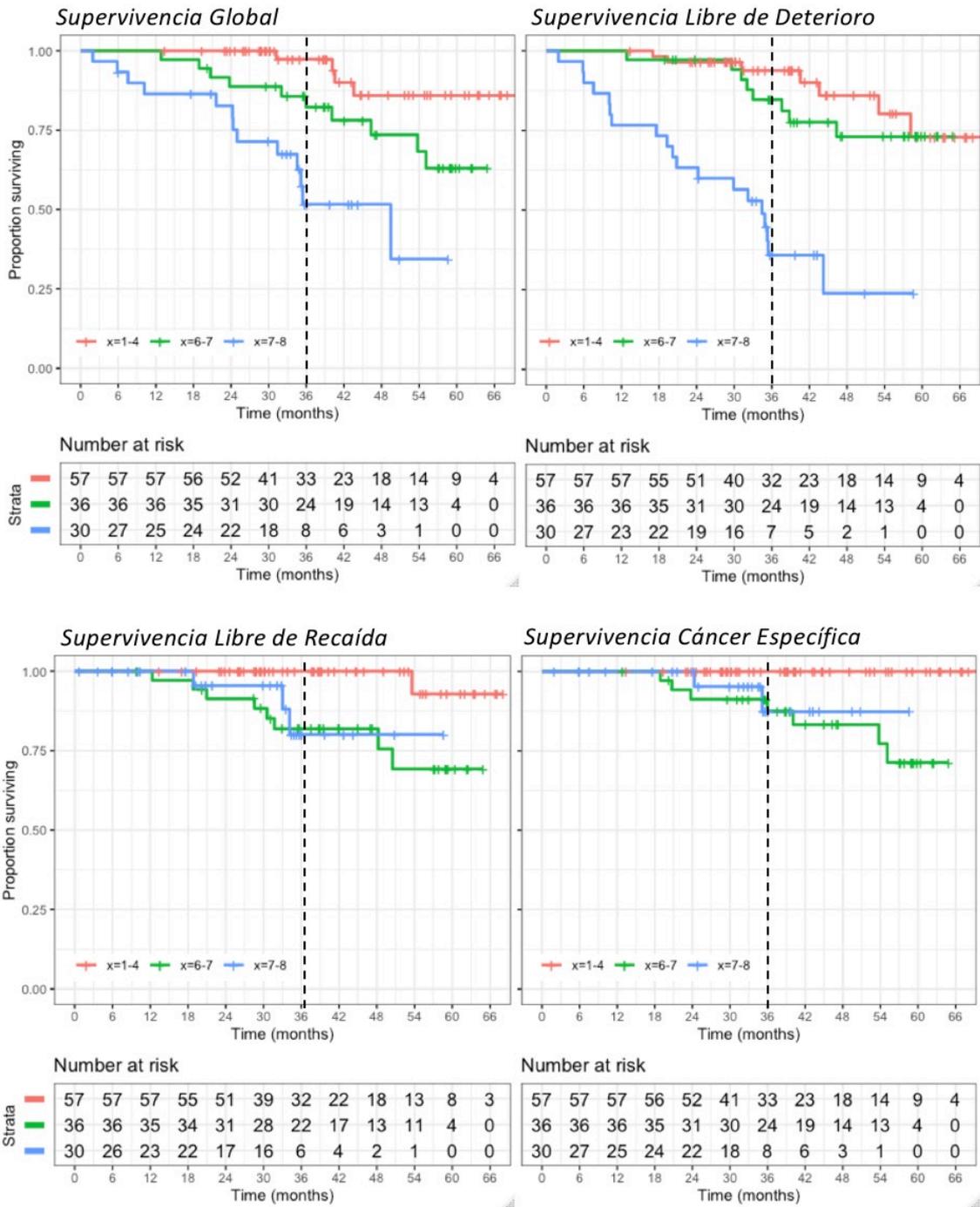
## **Asociación entre la Expectativa de Vida y la Supervivencia**

Se agruparon a las pacientes en 3 grupos según la puntuación del índice de Lee-Schomberg, aquellas con una supervivencia calculada superior a 10 años (puntuación 0-7), entre 5 y 10 años (puntuación 8-11) y menor de 5 años (puntuación 12 a  $\geq 14$ ). En total, 57 (46,3%) pacientes presentaron expectativa de vida >10 años, 36 (29,3%) entre 5 y 10 y 30 (24,4%) menor de 5.

Se observó asociación estadísticamente significativa entre la expectativa de vida (<10 años, entre 5 y 10 años o <5 años) y las supervivencias: libre de deterioro (HR 2,021; IC95% 1,6-2,6;  $p < 0,001$ ), global (HR 1,945; IC95% 1,5-2,5;  $p < 0,001$ ), libre de recaída (HR 1,675; IC95% 1,1-2,4;  $p = 0,008$ ) y cáncer específica (HR 1,802; IC 95% 1,1-2,9;  $p = 0,012$ ) (Tabla 55).

A 36 meses, las tasas de supervivencia fueron significativamente menores a menor expectativa de vida calculada tanto para la SLD (93,4 vs 35,8;  $p < 0,001$ ), como para la SG (97,4 vs 51,7;  $p < 0,001$ ), SLR (100 vs 80,1;  $p = 0,027$ ), y SCE (100 vs 87,3;  $p = 0,035$ ) (Figura 21).

Figura 21. Asociación entre índice Lee-Shomberg y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
> 10 años	93,4%	p<0,001	97,4%	p<0,001	100%	p=0,027	100%	p=0,035
5-10 años	84,7%		82,2%		81,8%		87,6%	
< 5 años	35,8%		51,7%		80,1%		87,3%	

## Asociación entre las Clasificaciones de ICO y Balducci y la Supervivencia

Según la clasificación del **ICO**, 76 (61,8%) de los pacientes se catalogaron como tipo I, 18 (14,6%) como tipo II, 11 (8,9%) como tipo III y 18 (14,6%) como tipo IV.

Se observó asociación estadísticamente significativa entre clasificación del ICO y la supervivencia libre de deterioro (HR 2,428; IC95% 1,8-3,2;  $p<0,001$ ), la supervivencia global (HR 2,618; IC 1,9-3,6;  $p<0,001$ ), la supervivencia libre de recaída (HR 1,996; IC95% 1,1-3,2;  $p=0,006$ ) y la supervivencia cáncer específica (HR 1,992; IC95% 1,1-3,5;  $p=0,018$ ) (Tabla 55).

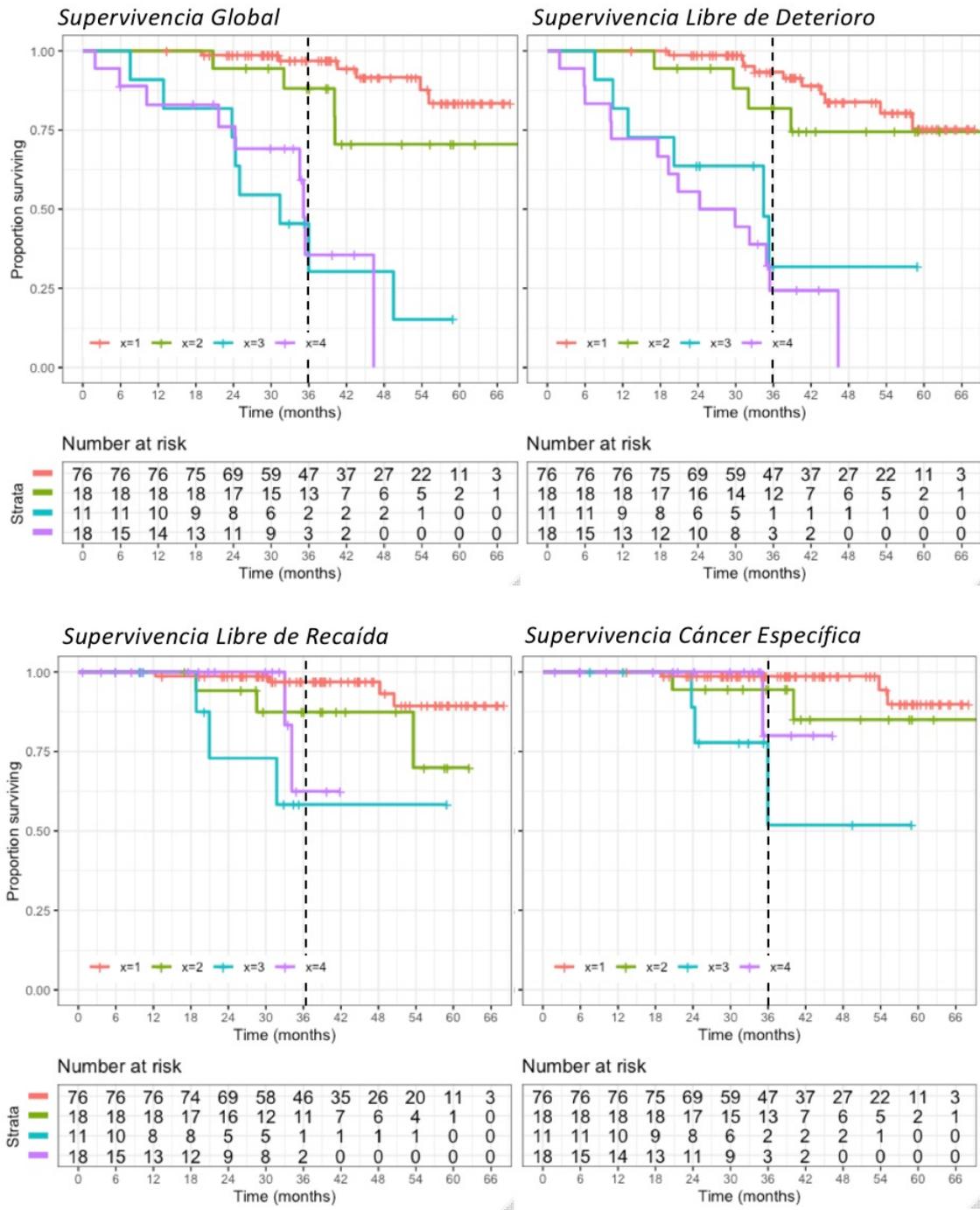
A 36 meses, las tasas de supervivencia libre de deterioro (93,3 vs 24,3%;  $p<0,001$ ), supervivencia global (97 vs 35,6%;  $p<0,001$ ), libre de recaída (96,9 vs 62,5%;  $p=0,008$ ) y supervivencia cáncer específica (98,7 vs 80%;  $p=0,029$ ) fueron significativamente superiores cuanto más baja fuera la clasificación del ICO (Figura 22).

Según la clasificación de **BALDUCCI**, 41 (33,3%) de los pacientes se catalogaron como fit, el 27 (22%) como vulnerables y el 55 (44,7%) como frágiles.

Se observó asociación estadísticamente significativa entre clasificación de Balducci y la supervivencia libre de deterioro (HR 3,148; IC 95% 1,8-5,5;  $p<0,001$ ), la supervivencia global (HR 3,858; IC95% 1,9-7,7;  $p<0,001$ ), la supervivencia libre de recaída (HR 2,457; IC 95% 1,1-5,5;  $p=0,028$ ) y la supervivencia cáncer específica (HR 3,391; IC 95% 1,1-10,1;  $p=0,028$ ) (Tabla 55).

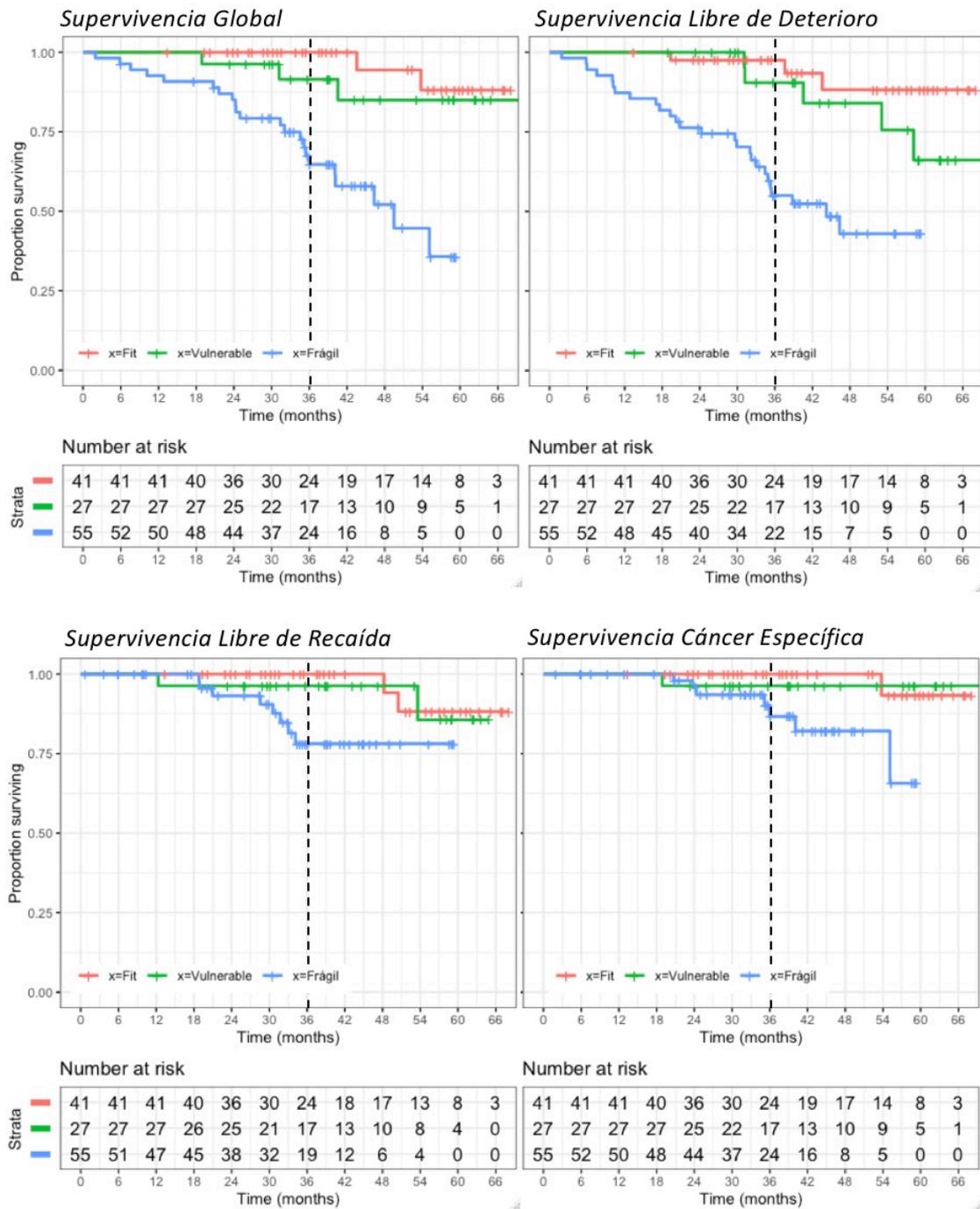
A 36 meses, las tasas de supervivencia libre de deterioro (97,5 vs 55%;  $p<0,001$ ) y de supervivencia global (100 vs 64,7%;  $p<0,001$ ) fueron significativamente inferiores cuanto peor fue la clasificación de Balducci (Figura 23).

Figura 22. Asociación entre clasificación del ICO y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Tipo I	93,3%	p<0,001	97%	p<0,001	96,9%	p=0,008	98,7%	p=0,029
Tipo II	81,8%		88,1%		87,4%		94,4%	
Tipo III	21,8%		30,3%		58,3%		51,9%	
Tipo IV	24,3%		35,6%		62,5%		80%	

Figura 23. Asociación entre clasificación de Balducci y Supervivencia



	Supervivencia a 36 meses							
	SLD	p-val	SG	p-val	SLR	p-val	SCE	p-val
Fit	97,5%	p<0,001	100%	p<0,001	100%	p=0,057	100%	p=0,05
Vulnerable	90,5%		91,5%		96,3%		96,3%	
Frágil	55%		64,7%		78,1%		86,7%	

## Factores Asociados con la No Administración de Quimioterapia Adyuvante

Del total de la muestra, 19 pacientes (15,4%) recibieron QT adyuvante. De las que no recibieron QT, 42 pacientes (34%) lo hicieron por ausencia de indicación, 4 (3%) por decisión de la paciente y 58 (47%) por decisión del médico. Se realizó una comparativa entre las pacientes que recibieron quimioterapia y las que no la recibieron por decisión del médico analizando su relación con las variables clínicas y con las geriátricas.

### VARIABLES CLÍNICAS:

El análisis de la relación entre la decisión de no administrar QT adyuvante y las variables clínicas categóricas y continuas se representa en la tabla 56.

Las variables categóricas que obtuvieron asociación significativa fueron: el ECOG PS, el estadio tumoral y la clasificación T. En el grupo de pacientes que no recibió QT fue mayor la proporción de pacientes con PS  $\geq 2$  frente al que sí la recibió (36,2% vs 0%;  $p=0,001$ ). Hubo menor proporción de pacientes tratadas entre aquellas con estadio III y tumores T3-T4 frente al grupo con estadio I y tumores T1-T2 (21,1 vs 36,8%,  $p= 0,009$ ) y (5,3 vs 94,7%;  $p= 0,004$ ), respectivamente.

Las variables continuas con asociación estadísticamente significativa fueron: la edad, la cifra de hemoglobina y de albúmina. La media de edad de las pacientes que recibieron tratamiento fue menor que las que no lo hicieron (74,4 vs 81,9,  $p<0,001$ ). La cifra media de hemoglobina y albúmina fue superior en las pacientes tratadas (13,1 vs 12,4 g/dl;  $p=0,031$ ) y (4,2 vs 4 g/dl;  $p=0,029$ ), respectivamente.

En el análisis multivariante aplicado a las seis variables anteriores, únicamente la edad presentó asociación estadística con la decisión médica de no administrar quimioterapia.

Tabla 56. Asociación entre la decisión de no administrar QT adyuvante y variables clínicas

Variable		Univariante		Multivariante
		Tratadas con QT N (% del total con indicación)	p-val	p-val
Forma de diagnóstico	<i>Clínica</i>	0 (0)	0,068	-
	<i>Casual</i>	15 (19,5)		
	<i>Controles</i>	4 (5,2)		
ECOG PS	<i>0-1</i>	19 (24,7)	0,001	0,993
	<i>≥2</i>	0 (0)		
IMC categorizado	<i>Normal</i>	5 (6,6)	0,408	-
	<i>Sobrepeso</i>	5 (6,5)		
	<i>Obesidad G1</i>	4 (5,2)		
	<i>Obesidad G2</i>	3 (3,4)		
	<i>Obesidad G3</i>	2 (2,6)		
Anemia	<i>Ausente</i>	15 (19,5)	0,225	-
	<i>Leve</i>	4 (5,2)		
	<i>Moderada</i>	0 (0)		
Hipoalbuminemia	<i>Sí</i>	18 (23,4)	0,672	-
	<i>No</i>	1 (1,3)		
Hipoproteïnemia	<i>Sí</i>	16 (20,8)	0,536	-
	<i>No</i>	3 (3,4)		
INL categorizado	<i>≤3</i>	17 (22,1)	0,500	-
	<i>&gt;3</i>	2 (2,6)		
Clasificación T	<i>T1-T2</i>	18 (23,4)	0,004	0,066
	<i>T3-T4</i>	1 (1,3)		
Clasificación N	<i>N0</i>	10 (12,3)	0,798	-
	<i>N1-N3</i>	9 (11,7)		
Estadio tumoral	<i>I</i>	7 (9,1)	0,009	0,547
	<i>II</i>	8 (10,4)		
	<i>III</i>	4 (5,2)		
Edad			<0,001	0,004
Hemoglobina (g/dL)			0,030	0,199
Proteínas (g/dL)			0,074	-
Albúmina (g/dL)			0,029	0,427
INL			0,400	-
KI67 (%)			0,107	-
RR Estrógeno (%)			0,128	-
RR Progesterona (%)			0,233	-

### **Variables geriátricas:**

Así mismo, se analizó la relación entre la decisión médica de no administración de quimioterapia con las variables geriátricas. Los resultados de la relación entre la decisión de no administrar QT adyuvante y las variables geriátricas se representan en la tabla 57.

Se observó asociación estadística en los siguientes casos:

En ambas escalas de cribado, en el grupo de pacientes que no recibió QT, fue mayor la proporción de casos con VES-13 y G8 alterados respecto a normal (81 vs 19%,  $p=0,001$ ) y (69 vs 31%,  $p=0,006$ ).

De las escalas funcionales, resultaron asociadas las escalas de medida de las ABVD: el índice de Barthel y la escala de Lawton-Brody. Mayor proporción de pacientes tratadas frente a las no tratadas fue independiente en la escala de Barthel (63,2 vs 22,4%,  $p= 0,023$ ) y con resultado normal en la de Lawton (89,5 vs 41,4%,  $p= 0,001$ ).

De las escalas de situación cognitiva únicamente el test del reloj mostró asociación. El 100% de las pacientes tratadas obtuvo un resultado normal frente al 65% de las no tratadas.

La presencia de depresión medida por la escala de GDS también se asoció a la decisión de no recibir tratamiento. Un 38,6% de pacientes no tratadas tuvo algún grado de depresión frente a un 5,6% de pacientes tratadas ( $p=0,027$ ). De la misma forma, la presencia de alteración nutricional en la escala MNA fue mayor entre las pacientes no tratadas (63,8% vs 15,8%,  $p= 0,001$ ).

La decisión de tratamiento se asoció también con la presencia de algún síndrome geriátrico (63,2% de las tratadas frente a 87,9% de las no tratadas,  $p=0,034$ ). Así como con la expectativa de vida; de las pacientes con expectativa de vida superior a 10 años fueron tratadas el 73,3% frente al 20,7% ( $p= 0,001$ ).

Ambas clasificaciones de fragilidad obtuvieron asociación estadística. De las pacientes tratadas, sólo una obtuvo tipología 2 y ninguna tipología 3 en la clasificación ICO, frente al 10,3 y 15,5% de las no tratadas ( $p=0,002$ ). En la clasificación de Balducci las pacientes

que recibieron QT fueron catalogadas como Fit en mayor proporción que las que no la recibieron (68,4 vs 22,4%;  $p < 0,001$ ).

Las escalas de medida de las AIVD, las de situación social y las de comorbilidad, no obtuvieron asociación significativa.

Puesto que la edad fue la única variable clínica asociada de forma independiente a la decisión de no administrar quimioterapia, se realizaron múltiples análisis bivariantes con ella y las variables geriátricas también asociadas para evaluar cuáles de ellas resultaban independientes de la edad. Las variables geriátricas independientes de la edad fueron las siguientes: escala G8, test del reloj, escala CIRS (puntuación total y presencia de comorbilidades grado 3-4), presencia de síndromes geriátricos, polifarmacia y tipificación según escala de Balducci.

Por último, se realizó un análisis multivariante con la edad y las variables geriátricas resultantes de este último análisis. De todas ellas únicamente la edad y el test del reloj obtuvieron asociación estadística con la decisión de no administrar QT.

Tabla 57. Asociación entre la decisión de no administrar QT adyuvante y variables geriátricas

Variable		Univariante		Multivariante (independientes de la edad)
		Tratadas con QT N (% del total con indicación)	p-val	p-val
VES-13	Normal (<3)	12 (15,6)	0,001	-
	Alterado (≥3)	7 (9,1)		
G8	Normal	13 (16,9)	0,006	0,090
	Alterado (≤14)	6 (7,8)		
Katz	Independiente	19 (24,7)	0,421	-
	Dependiente	0 (0)		
Barthel	Independiente	12 (15,6)	0,023	-
	Dependencia leve	7 (9,1)		
	Dependencia moderado-grave	0 (0)		
Lawton-Brody	Normal	17 (22,1)	0,001	-
	Anormal	2 (2,6)		
SPPB	Normal	6 (7,8)	0,059	-
	Anormal	8 (10,4)		
MMSE	Normal	15 (19,5)	0,343	-
	Anormal	0 (0)		
Reloj	Normal	14 (18,2)	0,012	0,044
	Anormal	0 (0)		
Pfeiffer	Normal	15 (19,5)	0,672	-
	Deterioro leve-moderado	1 (1,3)		
	Deterioro grave	0 (0)		
GDS	Normal	17 (22,1)	0,027	-
	Depresión leve	1 (1,3)		
	Depresión establecida	0 (0)		
MOS	Apoyo adecuado	11 (14,3)	0,567	-
	Bajo apoyo	0 (0)		
Gijón	Apoyo adecuado	16 (20,8)	0,466	-
	Situación intermedia	3 (3,4)		
	Deterioro social severo	0 (0)		
CIRS	0-3 comorbilidades	17 (22,1)	0,228	0,736
	3-6 comorbilidades	2 (2,6)		
	6-9 comorbilidades	0		
Charlson	Sin comorbilidad	15 (19,5)	0,118	-
	Comorbilidad baja	4 (5,2)		
	Comorbilidad alta	0 (0)		

Tabla 57. Asociación entre la decisión de no administrar QT adyuvante y variables geriátricas (continuación)

<b>MNA</b>	Normal	16 (20,8)	0,001	0,078
	En riesgo de malnutrición	3 (3,4)		
	Malnutrido	0 (0)		
<b>Sd geriátricos</b>	Sí	12 (15,6)	0,034	0,735
	No	7 (9,1)		
<b>Polifarmacia</b>	Sí	9 (11,7)	0,055	0,704
	No	10 (13)		
<b>Lee-Schomberg</b>	Exp >10 años	14 (18,2)	0,001	-
	Exp 5-10 años	5 (6,5)		
	Exp <10 años	0 (0)		
<b>ICO</b>	I	18 (23,4)	0,002	-
	II	1 (1,3)		
	III	0 (0)		
	IV	0 (0)		
<b>BALDUCCI</b>	Fit	13 (16,9)	<0,001	0,928
	Vulnerable	2 (2,6)		
	Frágil	4 (5,2)		

## Asociación de la Escala de Predicción de Toxicidad a la Quimioterapia (CARG) con la Probabilidad de recibir QT, Otros aspectos del tratamiento y la Supervivencia

En este apartado se analiza la asociación entre la predicción de toxicidad mediante la escala CARG con la probabilidad de recibir quimioterapia, diversos aspectos de la QT administrada y la supervivencia.

### CARG y probabilidad de recibir quimioterapia:

Se analizó la asociación entre el riesgo de toxicidad predicho por la escala CARG en todas las pacientes y la probabilidad de recibir quimioterapia.

De las pacientes que recibieron QT, el 16,7% presentaban un riesgo bajo de toxicidad con poli-QT o dosis estándar, el 77,8% un riesgo medio y el 5,5% un riesgo alto.

Como se observa en las tablas 58 y 59, el aumento de riesgo de toxicidad según la escala CARG calculado tanto para poli-quimioterapia a dosis estándar como para monoterapia o dosis reducidas, se asoció significativamente con la probabilidad de no recibir quimioterapia ( $p < 0,001$  y  $p = 0,003$  respectivamente). De las pacientes con alto riesgo de toxicidad con poli-QT, el 98,4% no la recibió frente al 1,6% de pacientes tratadas.

Tabla 58. Asociación entre riesgo de toxicidad con poli-QT a dosis estándar y administración de QT

QT	Riesgo con Poli-QT a dosis estándar			
	Bajo	Medio	Alto	p-val
No	1 (25%)	42 (73,3%)	61 (98,4%)	<0,001
Sí	3 (75%)	15 (26,3%)	1 (1,6%)	

Tabla 59. Asociación entre riesgo de toxicidad con mono-QT o dosis reducidas y administración de QT

QT	Riesgo con Mono-QT o dosis reducidas			
	Bajo	Medio	Alto	p-val
No	27 (73%)	40 (83%)	37 (97,4%)	0,003
Sí	10 (27%)	8 (16,3%)	1 (2,6%)	

Así mismo, entre las pacientes con indicación de QT en las que el oncólogo desestimó administrarla, se observó también una diferencia estadísticamente significativa entre el mayor riesgo de toxicidad y la decisión médica de no administrarla ( $p=0,003$ ). El 70,7% de pacientes en las que se desestimó el tratamiento presentaban alto riesgo de toxicidad calculado, el 29,3% presentaba riesgo intermedio y no hubo ningún caso de riesgo bajo.

### **CARG y factores relacionados con el tratamiento**

En la tabla 60 se refleja la relación entre el riesgo de toxicidad predicho en las pacientes que recibieron QT y diferentes aspectos del tratamiento como son: uso de monoterapia o poliquimioterapia, administración de antraciclinas, reducción de dosis, empleo de factores estimuladores de colonias y toxicidad experimentada. Dado que únicamente 5 pacientes presentaron toxicidades graves (grados 3-4), no consideramos factible realizar el análisis con este subgrupo y se incluyeron todos los grados de toxicidad presentados.

De entre los factores asociados con el tratamiento, el riesgo de toxicidad calculado con poliquimioterapia a dosis estándar únicamente se asoció con la probabilidad de recibir antraciclinas. De las pacientes tratadas con ellas, ninguna presentaba alto riesgo de toxicidad ( $p=0,024$ ), el 37,5% presentaba riesgo bajo y el 62,5% riesgo medio.

En cuanto a la toxicidad, incluyendo todos los grados, la diarrea fue la única asociada significativamente con el riesgo según la escala CARG calculado para monoterapia o dosis reducidas ( $p=0,017$ ).

Tabla 60. Asociación entre riesgo de toxicidad, aspectos de la QT y toxicidad

		Riesgo con Poli-QT a dosis estándar N(%)				Riesgo con Mono-QT o dosis reducidas N(%)			
		Alto	Medio	Bajo	p-val	Alto	Medio	Bajo	p-val
POLI-QT	SÍ	3(15,7)	10(52,6)	0(0)	<b>0,078</b>	8(42,1)	5(26,3)	0(0)	<b>0,141</b>
	NO	0(0)	5(26,3)	1(5,3)		2(10,5)	3(15,7)	1(5,3)	
ANTRACICL.	SÍ	3(15,8)	5(26,3)	0(0)	<b>0,024</b>	6(31,4)	2(10,5)	0(0)	<b>0,093</b>
	NO	0(0)	10(52,6)	1(5,3)		4(21)	6(31,4)	1(5,3)	
REDUCCIÓN DOSIS	SÍ	2(11,1)	11(61,1)	1(5,5)	<b>0,520</b>	6(33,3)	7(38,9)	1(5,5)	<b>0,273</b>
	NO	1(5,5)	3(16,7)	0(0)		3(16,7)	1(5,5)	0(0)	
G-CSF	SÍ	3(16,7)	10(55,5)	0(0)	<b>0,081</b>	7(38,9)	6(33,3)	0(0)	<b>0,310</b>
	NO	0(0)	4(22,2)	1(5,5)		2(11,1)	2(11,1)	1(5,5)	
RETRASOS	SÍ	0(0)	9(50)	0(0)	<b>0,332</b>	3(16,7)	6(33,3)	0(0)	<b>0,460</b>
	NO	3(16,7)	5(27,8)	1(5,5)		6(33,3)	2(11,1)	1(5,5)	
TTO COMPLETO	SÍ	2(10,5)	9(47,4)	0(0)	<b>0,409</b>	7(36,8)	4(21)	0(0)	<b>0,181</b>
	NO	1(5,3)	6(31,4)	1(5,3)		3(15,7)	4(21)	1(5,3)	
<b>TOXICIDAD</b>									
Trombopenia	SÍ	1(5,5)	0(0)	0(0)	<b>0,998</b>	1(5,5)	0(0)	0(0)	<b>0,998</b>
	NO	2(11,1)	14(77,8)	1(5,5)		8(44,4)	8(44,4)	1(5,5)	
Neutropenia	SÍ	1(5,5)	8(44,4)	0(0)	<b>0,464</b>	5(27,8)	4(22,2)	0(0)	<b>0,819</b>
	NO	2(11,1)	6(33,3)	1(5,5)		4(22,2)	4(22,2)	1(5,5)	
Anemia	SÍ	2(11,1)	8(44,4)	0(0)	<b>0,762</b>	6(33,3)	4(22,2)	0(0)	<b>0,488</b>
	NO	1(5,5)	6(33,3)	1(5,5)		3(16,7)	4(22,2)	1(5,5)	
Mucositis	SÍ	2(11,1)	4(22,2)	0(0)	<b>0,237</b>	4(22,2)	2(11,1)	0(0)	<b>0,407</b>
	NO	1(5,5)	10(55,5)	1(5,5)		5(27,8)	6(33,3)	1(5,5)	
Diarrea	SÍ	0(0)	7(38,9)	0(0)	<b>0,996</b>	1(5,5)	6(33,3)	0(0)	<b>0,017</b>
	NO	3(16,7)	7(38,9)	1(5,5)		8(44,4)	2(11,1)	1(5,5)	
Cardiaca	SÍ	0(0)	2(11,1)	0(0)	<b>0,998</b>	2(11,1)	0(0)	0(0)	<b>0,997</b>
	NO	3(16,7)	12(66,7)	1(5,5)		7(38,9)	8(44,4)	1(5,5)	
Neuropatía	SÍ	2(11,1)	6(33,3)	0(0)	<b>0,464</b>	5(27,8)	3(16,7)	0(0)	<b>0,459</b>
	NO	1(5,5)	8(44,4)	1(5,5)		4(22,2)	5(27,8)	1(5,5)	
Astenia	SÍ	2(11,1)	8(44,4)	0(0)	<b>0,762</b>	5(27,8)	5(27,8)	0(0)	<b>0,771</b>
	NO	1(5,5)	6(33,3)	1(5,5)		4(22,2)	3(16,7)	1(5,5)	
Otras	SÍ	2(11,1)	9(50)	1(5,5)	<b>0,938</b>	5(27,8)	6(33,3)	1(5,5)	<b>0,407</b>
	NO	1(5,5)	5(27,8)	0(0)		4(22,2)	2(11,1)	0(0)	

Cabe destacar que ninguna de las pacientes que experimentó toxicidad grados 3-4 presentaba bajo riesgo de toxicidad calculado por la escala CARG, 4 de ellas tenían riesgo intermedio y una riesgo alto.

## CARG y supervivencia

En este apartado se analizó la relación entre el riesgo predicho de quimioterapia en todas las pacientes de la serie con la supervivencia libre de deterioro (SLD) y la supervivencia global (SG). Tabla 61 y Figura 24. Adicionalmente se llevó a cabo un modelo bivariante para evaluar si el valor pronóstico del CARG en cuanto a supervivencia era independiente o no de la administración de QT.

En relación a la SLD, en el cálculo de riesgo con poli-QT y dosis estándar se observaron 26 eventos en el grupo de alto riesgo (mediana 46,3), 8 en el de riesgo intermedio (mediana no alcanzada) y ninguno en el de bajo riesgo. Para el cálculo con monoterapia o dosis reducidas se registraron 20 eventos en el grupo de alto riesgo (mediana 35,4), 10 en el de riesgo intermedio (mediana no alcanzada) y 4 en el de bajo riesgo (mediana no alcanzada). Como se observa en la tabla, ambos cálculos con la escala CARG se asociaron significativamente con la SLD (p 0,001 y <0,001 respectivamente).

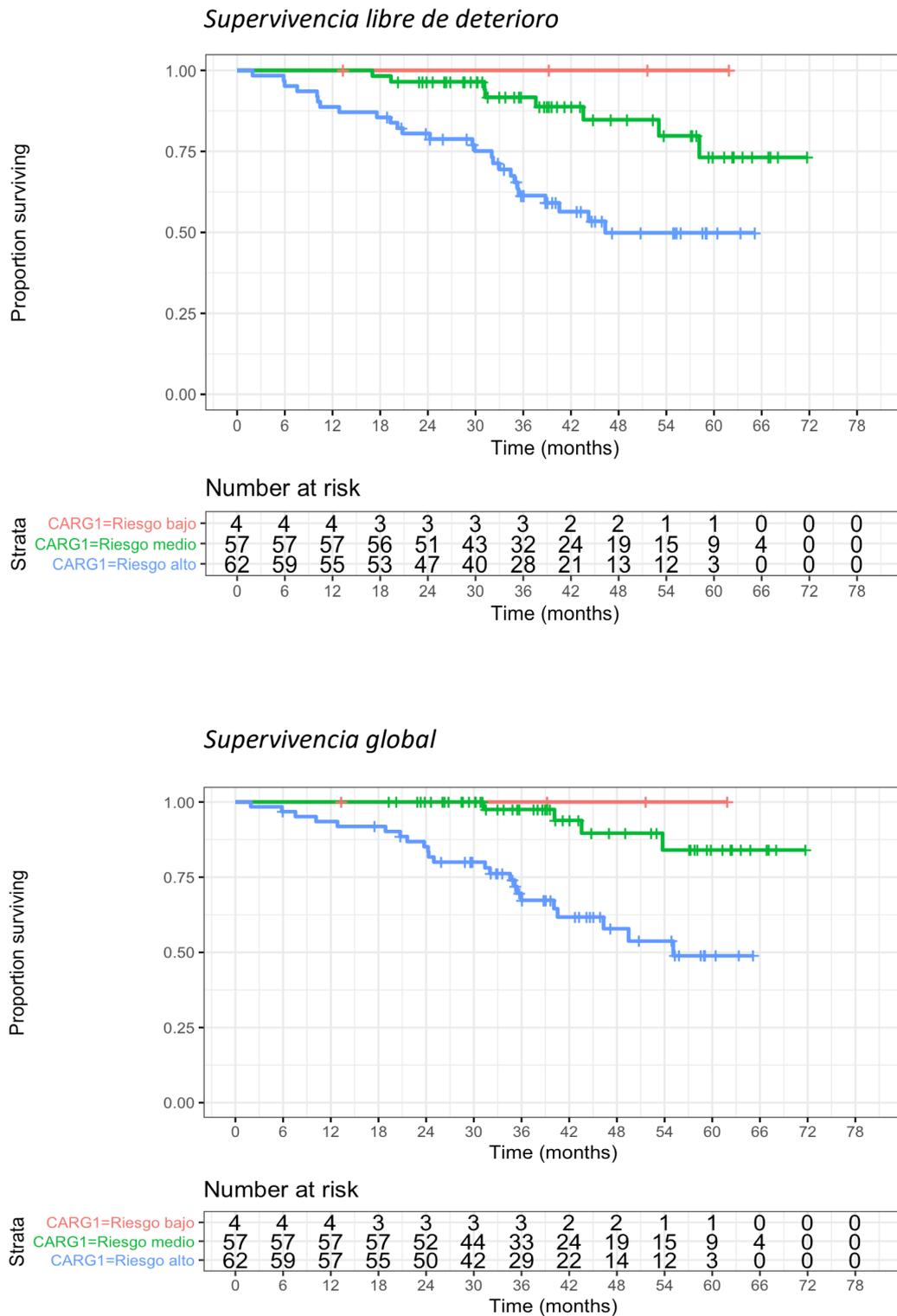
En cuanto a la asociación de la supervivencia global con el riesgo de toxicidad predicho para poliquimioterapia y dosis estándar se observaron 23 eventos en las pacientes con alto riesgo (mediana 55,1), 4 eventos en las pacientes con riesgo intermedio (mediana no alcanzada) y ninguno en las de bajo riesgo (mediana no alcanzada). En el cálculo del riesgo para monoterapia o dosis reducidas se observaron 18 eventos en las pacientes de alto riesgo (mediana 46,3), 6 en el grupo de riesgo intermedio (mediana no alcanzada) y 3 en el grupo de bajo riesgo (mediana no alcanzada). En ambos casos, la escala CARG también resultó asociada significativamente con la SG (p 0,001 y <0,001 respectivamente).

Tabla 61. *Resultado de la asociación del CARG con la supervivencia*

	HR	CI95-L	CI95-U	P val
<b>SLD y riesgo con poli-QT/dosis estándar</b>	3,673	1,673	7,861	0,001
<b>SLD y riesgo con monoterapia/dosis reducidas</b>	2,796	1,649	4,742	<0,001
<b>SG y riesgo con poli-QT/dosis estándar</b>	6,288	2,204	17,945	0,001
<b>SG y riesgo con monoterapia/dosis reducidas</b>	3,474	1,852	6,519	<0,001

En el análisis bivariante se demostró que el valor predictivo de la escala CARG en cuanto a la SLD y SG fue independiente de la administración o no de quimioterapia ( $p=0,034$  y  $p=0,042$ , respectivamente).

Figura 24. *Asociación entre escala CARG y Supervivencia*



# DISCUSIÓN

## **Características demográficas y clínicas de la población de estudio y tratamiento recibido**

El envejecimiento poblacional, junto con el aumento de la expectativa de vida y el hecho de que la edad sea el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer, determinan que cada vez se diagnostiquen más casos de cáncer de mama por encima de los 65 años (límite de edad empleado tradicionalmente para definir a la población anciana). Por otra parte, el empleo de la valoración geriátrica se ha demostrado beneficioso en la evaluación y toma de decisiones del paciente anciano oncológico.

En las últimas décadas, ha aumentado considerablemente el estudio acerca de las características diferenciales y los patrones de tratamiento del cáncer de mama localizado en pacientes ancianas. Sin embargo, las principales publicaciones como los estudios de Grumpelt et al, Pierga et al, Giordano et al, Bastiaanet et al. etc(141,143,211,212), si bien han aportado información valiosa en estos aspectos, se basan en datos retrospectivos que no integran información referente a la valoración geriátrica. En contraposición, los estudios que sí la incluyen, se centran en subgrupos de pacientes seleccionados por tipo de tratamiento, como es el caso del estudio de factores predictivos de toxicidad encabezado por Hurria y publicado por Magnuson et al. en pacientes tratadas con QT adyuvante(51). Nuestra serie aporta la ventaja de integrar de forma prospectiva los aspectos clínicos, geriátricos basales, terapéuticos, así como la evolución, de todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localizado en un mismo centro. Añade así una visión global de las características y los patrones terapéuticos de las pacientes con cáncer de mama localizado en nuestro medio que puede contribuir a detectar necesidades y puntos de mejora en una población que está y va a continuar en incremento.

Nuestra serie recoge a todas las pacientes de 70 o más años diagnosticadas de cáncer de mama en el Hospital Doctor Peset durante el periodo del estudio, de forma independiente del tratamiento recibido, lo que evita el sesgo de selección. Como límite inferior de edad se decidió escoger los 70 años puesto que consideramos que, con el aumento de la esperanza de vida, el límite de 65 años empleado hasta la fecha para definir a la población anciana ha quedado obsoleto, siendo los 70 el punto de corte empleado habitualmente en los estudios actuales para identificar a esta población. Con respecto al empleo de la valoración geriátrica, no existe un consenso claro sobre la edad a la que se debe iniciar su

realización ni qué pacientes deben ser evaluados. Las recomendaciones varían desde los 65 años en pacientes que vayan a iniciar quimioterapia, como es el caso de la guía de la Sociedad Americana de Oncología Clínica(82), hasta los 70 años sin especificar la población diana, como establece la última guía de la Sociedad Internacional de Oncología Geriátrica y la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama(213). Otros expertos, sin embargo, indican su empleo en todos los pacientes con diagnóstico oncológico que sean valorados en consulta, independientemente del tratamiento a plantear(78,81).

La media de edad de nuestra la serie al diagnóstico fue de 79,7 años, 81,8 si se hubiera elegido como punto de corte los 75 años. Esto coincide con las series más recientemente publicadas sobre la misma patología como la de Grumpelt et al. que incluyó a 973 pacientes de  $\geq 75$  años con cáncer de mama localizado (media de edad 80,1)(141) pero se incrementa con respecto a las más antiguas, previas al año 2010, como es el caso de la de Pierga et al. con 1755 pacientes  $\geq 70$  años cuya media de edad fue de 75 años(211). El grupo de edad mayoritario fue el comprendido entre 80 y 84 años, que supuso el 28,5% de las pacientes. En este caso, la cifra es superior a la presentada en estudios previos como la cohorte de Bastiaannet et al, donde el subgrupo mayoritario fue el de 70 a 75 años (143). Este dato podría deberse al aumento proporcional de este subgrupo de edad en nuestro medio atribuible al aumento de la expectativa de vida, lo que refleja el conocido “envejecimiento del envejecimiento” así como también al mayor límite de edad del cribado mamográfico presente en otros países, que alcanza los 75 años. El hecho de que asistamos a una población cada vez más mayor hace todavía más difícil la toma de decisiones terapéuticas y realza la necesidad de profundizar el estudio de los riesgos y beneficios de las terapias oncológicas.

La forma de diagnóstico ha sido escasamente reflejada en las publicaciones previas, sin embargo, las que lo registraron, como la de Molino et al. que divide y compara a 3814 pacientes en 4 grupos de edad (<45, 45–54, 55–64, 65–74 y  $\geq 75$ ), coincide con nuestra serie en que las pacientes ancianas suelen presentar con mayor frecuencia diagnósticos sintomáticos frente a las más jóvenes (85,24% vs 14,76% en el grupo  $\geq 75$  años)(214). En nuestro caso, en el 78% de las pacientes el diagnóstico se realizó por la existencia de clínica, principalmente la palpación de un nódulo mamario (61%).

Acorde con la literatura, los estadios tumorales más frecuentes al diagnóstico fueron el I y el II(143), con un 35,5% y un 42% de casos respectivamente. El tamaño tumoral más representado fue el T1 (41%) y el T2 (39%) destacando una mayor proporción de tumores T3 y T4 que en las series publicadas con anterioridad (5,7 y 14,6% respectivamente), (141)(18)(215). La afectación ganglionar estuvo presente en el 36% de los casos, la mayor parte (81%) estadificadas como N1, lo que coincide también con los estudios referenciados. En comparación con las pacientes jóvenes incluidas en dichos artículos, se confirma que en nuestro medio las pacientes ancianas también se diagnostican con tumores más avanzados(216). Estos datos probablemente reflejen la ausencia de cribado mamográfico en ese grupo de edad, aunque hay autores como Durbecq et al. que lo han relacionado con un aumento en la proporción de subtipos tumorales luminales B que se asocian mayor tasa de proliferación y alto grado(144). En relación al debate acerca de la edad límite del cribado mamográfico que evitaría diagnósticos en estadios más avanzados en edades en las que el tratamiento comporta riesgos añadidos, probablemente la respuesta sea la integración de información como la expectativa de vida. De hecho, ya hay guías internacionales que recomiendan continuar en pacientes con expectativas de vida superiores a los 10 años(207)(217)(218).

Con respecto a la histología, se observa una distribución similar a la de la población más joven en la que el carcinoma ductal infiltrante continúa siendo el tipo de tumor más frecuente (82%), seguido del carcinoma lobulillar (14,8%). Aunque se ha descrito un aumento en la proporción de otras histologías como el carcinoma mucinoso, que alcanza hasta un 10% en algunas series publicadas, en nuestra serie se mantiene en cifras similares a las observadas en pacientes de menor edad (1,6%)(141)(219).

La mayoría de los estudios publicados en relación al perfil molecular de las pacientes ancianas con cáncer de mama coinciden en su presentación con un perfil de expresión génica más favorable. Ello se traduce en un cambio fenotípico caracterizado por el aumento de la incidencia de tumores luminales A y B con disminución de la sobreexpresión de HER2 y el subtipo basal(137)(140)(211)(216)(219). Como ejemplo, en la serie de Kruijff et al. se encontró asociación estadísticamente significativa ( $p=0,02$ ) entre los subtipos moleculares y la edad, donde los tumores luminales se presentaron con mayor frecuencia en las pacientes  $\geq 65$  años frente a las menores de 65, que presentaban mayor proporción de subtipos ERBB2, basales e inclasificados. Si este cambio en el perfil

molecular confiere a la enfermedad un curso clínico más indolente sigue siendo motivo de debate a día de hoy, donde unos autores defienden una evolución más favorable frente a las pacientes jóvenes(137)(214) mientras que otros postulan un comportamiento clínico similar o incluso un peor pronóstico(139)(220)(221). En los estudios en los que se ha analizado la evolución basada en los subtipos tumorales parece que la edad no supone un factor pronóstico independiente sino que serían los biomarcadores y el estadio los principales determinantes de la evolución(138)(211)(220). En nuestro caso también observamos un alto porcentaje de expresión de receptores de estrógeno (91,9%) y progesterona (83%) con una disminución de sobreexpresión de HER2 (6,5%). Acorde a lo anterior, los subtipos tumorales más representados fueron los luminales aunque con un considerable predominio de luminal B (56,9%) frente al luminal A (35%), al contrario de lo observado en estudios como el de Jenkins et al(138), donde el luminal A fue el subtipo predominante. La proporción de tumores triple negativos fue relativamente baja (8,1%) y no hubo ningún caso de subtipo HER2 puro. Cabe destacar también que el grado de diferenciación más habitual fue el grado 2, presente en el 59% de los casos frente al grado I (33%) y al grado 3 (8%), lo que coincide con datos previos de poblaciones similares (211)(141)(143)(214)(216)(222).

### **Tratamiento recibido:**

Numerosos estudios previos han puesto en evidencia la disparidad en la actitud terapéutica hacia las pacientes ancianas con respecto a las jóvenes con una tendencia a recibir tratamientos menos agresivos, no acordes con las guías clínicas y por ello en muchas ocasiones subóptimos(145)(223)(224). Como ejemplo, en el estudio de Giordano et al.(145) a pesar del ajuste por comorbilidad, características del tumor y estadio, el aumento de edad se asoció de forma independiente con la disminución en la concordancia con las guías clínicas en el uso de cirugía definitiva, quimioterapia y hormonoterapia adyuvante.

Por otra parte, se ha demostrado que las pacientes ancianas con cáncer de mama obtienen similares beneficios en supervivencia de los tratamientos con intención curativa(221) aunque a costa de un aumento en la toxicidad(167,170). Esta diferencia de abordaje se ha atribuido a diversos factores, entre otros; el miedo a una mayor toxicidad secundaria a los

tratamientos, la percepción del médico de ausencia de beneficios, la infraestimación de la esperanza de vida, la comorbilidad de la paciente así como sus preferencias y/o las de la familia(139)(225).

Con respecto al **tratamiento locorregional**, la cirugía continúa siendo el tratamiento primario de elección en la mayoría de las pacientes ancianas con cáncer de mama localizado, y la biopsia selectiva del ganglio centinela la forma de estadificación estándar en pacientes con axila clínica o radiológicamente negativa(213). En muchos casos se plantea el empleo de hormonoterapia exclusiva con el fin de evitar posibles riesgos y complicaciones de la cirugía, especialmente en el caso de pacientes vulnerables. Esto deriva en ocasiones en tener que replantear la intervención a la progresión de la HT, con el inconveniente de enfrentarnos entonces a tumores más avanzados en pacientes más mayores y con peor estado de salud. A pesar de que la tasa de complicaciones graves es baja y la mortalidad postquirúrgica prácticamente nula, las pacientes ancianas tienen menos probabilidad de someterse a cirugía y en caso de hacerlo, la cirugía conservadora y la disección axilar se realizan en menor proporción que en las jóvenes, especialmente a partir de los 80 años (146)(147)(139)(141). Teniendo en consideración que el tiempo medio a la progresión del tratamiento con inhibidores de aromatasa es de 5 años(226), las guías actuales avalan la omisión de la cirugía a favor del tratamiento hormonal en caso de expectativa de vida menor a esa cifra. Igualmente, y ante la ausencia de beneficio en supervivencia, se justifica el evitar el estudio axilar en caso de tumores de bajo riesgo (luminal A, T1N0) o en pacientes con esperanza de vida corta(154,155), así como también el no completar el vaciamiento axilar en caso de uno o dos ganglios centinelas positivos con RRHH positivos que vayan a recibir terapia endocrina(152)(213).

En nuestra serie fueron intervenidas 103 pacientes (83,7%). De ellas, la cirugía más practicada fue la conservadora en 61 casos (59%) con un 41% de mastectomías (42 pacientes). Esto contrasta con lo evidenciado en otras series donde la mastectomía fue la técnica empleada más frecuentemente tanto de forma absoluta como en comparación con las pacientes jóvenes(139)(141)(202)(211)(214). Como ejemplo, en el estudio español publicado por Torregrosa et al, que evaluó las características, tratamiento y evolución de 4.343 pacientes con cáncer de mama localizado de la base de datos Álamo III del Grupo Español de Cáncer de Mama, el 66% de las pacientes >70 años fueron intervenidas mediante cirugía radical frente al 43,1% de pacientes de entre 55 y 64 años; y únicamente

un 27,9% de pacientes ancianas recibieron cirugía conservadora frente al 55,3% de las jóvenes ( $p<0,001$ ). Entre las posibles explicaciones del aumento de la cirugía conservadora en nuestro estudio estaría el incremento del empleo de la RT adyuvante en la población anciana, que ha mejorado su tolerancia tras la optimización de las técnicas, así como una mayor concienciación colectiva de la adecuación del tratamiento a las guías clínicas con independencia de la edad. Como limitación, nuestro estudio no dispone de grupo comparativo con el que analizar si la tasa de mastectomías sigue siendo superior con respecto a las pacientes jóvenes tras el ajuste por estadio tumoral.

Del grupo de las 20 pacientes no intervenidas, en 12 casos (9,8%) fue el médico el que tomó la decisión y en 8 (6,5%) fue la paciente o la familia los que desestimaron la cirugía. De todas ellas, en el momento de la recogida de datos 5 pacientes (un 25%) habían presentado progresión de la enfermedad (3 a nivel local, 1 a nivel sistémico y otra a ambos niveles). Hubo 12 fallecimientos que incluyeron a 4 de las pacientes que habían progresado; 5 pacientes dejaron de acudir por deterioro funcional sin progresión constatada y únicamente 3 continúan en seguimiento. En ningún caso se replanteó la intervención en las pacientes que presentaron progresión local puesto que el motivo principal de desestimarla inicialmente fue la mala situación funcional.

Las dos revisiones sistemáticas más relevantes publicadas con respecto al beneficio en supervivencia de la cirugía en comparación con la HT exclusiva, demostraron mejoría en el control local de la enfermedad con el tratamiento quirúrgico en pacientes con expectativa de vida de 5 o más años, pero sin objetivar impacto en la supervivencia global(149,150). En nuestra serie, sin embargo, el hecho de recibir tratamiento quirúrgico sí se asoció significativamente tanto con la supervivencias libre de deterioro (HR 0,191; IC95% 0,095-0,384;  $p<0,001$ ), como con las supervivencia global (HR 0,152; IC95% 0,07-0,329;  $p<0,001$ ), cáncer específica (HR 0,144; IC95% 0,038-0,545;  $p=0,004$ ) y libre de progresión (HR 0,118; IC95% 0,036-0,385;  $p<0,001$ ). Hay que destacar que nuestro análisis incluyó a todas las pacientes con independencia de la expectativa de vida, lo que probablemente influyó en el resultado en supervivencia libre de deterioro y global puesto que las pacientes con peor situación clínica no fueron operadas. De hecho, el 65% de las pacientes no intervenidas fallecieron o perdieron el seguimiento por deterioro clínico secundario a complicaciones de salud no relacionadas con el tumor. Por tanto, estos datos apoyarían el uso de la HT exclusiva en pacientes con mala situación funcional y

expectativa de vida corta, dado que lo más probable es que fallezcan por otras causas, mientras que, en caso contrario, la cirugía sí aporta beneficio tanto en SCE como en SLR, por lo que debería ser el tratamiento inicial a considerar.

En relación a la **radioterapia**, se considera una técnica habitualmente bien tolerada con una alta tasa de cumplimentación incluso en pacientes mayores de 80 años(227). Además, la posibilidad de empleo de esquemas hipofraccionados (40 Gy en 15 fracciones durante 3 semanas, 42,5 Gy en 16 fracciones durante 3-5 semanas o 26 Gy en cinco fracciones durante 1 semana) permite una mayor comodidad en su administración por lo que se recomienda en las pacientes ancianas(228). La radioterapia total de la mama sigue siendo el estándar en la mayoría de pacientes ancianas tras cirugía conservadora por su beneficio en el riesgo de recidiva local, aunque sin aparente impacto en la supervivencia(213)(229). Su omisión se considera razonable en pacientes de bajo riesgo(229,230) al igual que la sustitución por radioterapia parcial de la mama(231,232).

En nuestra serie, el 61% (75 pacientes) tenían indicación de recibir radioterapia. De ellas fueron tratadas el 94,6% (71 pacientes), lo que señala una alta tasa de cumplimentación en comparación con otras series similares(141,143,216,219). A pesar de que no se registraron los esquemas empleados, este dato podría explicarse por el aumento de evidencia y uso de esquemas hipofraccionados con respecto a dichos estudios. De los 4 casos no tratados, en 2 de ellos no se administró por decisión médica y en otros dos por negativa de las pacientes al tratamiento. La evolución de esas pacientes es de un caso todavía en seguimiento y 3 pacientes con suspensión del mismo por deterioro clínico, ninguna de las 4 con recidiva tumoral. Al igual que con la cirugía, estos datos resaltan la importancia de la estimación de la expectativa de vida y los riesgos competitivos de mortalidad a la hora de valorar el beneficio potencial que se deriva de la RT adyuvante.

En lo referente al tratamiento sistémico con **quimioterapia**, la disminución de su empleo en pacientes con edad avanzada está ampliamente documentada(139)(166)(202). Su beneficio en supervivencia en la población anciana ha sido demostrado en diversos estudios, especialmente en pacientes con tumores con receptores hormonales negativos (independientemente del estado ganglionar)(212,233), y en pacientes con receptores positivos y afectación ganglionar(168). Estos datos están limitados por proceder en muchas ocasiones de estudios observacionales retrospectivos, y en el caso de los ensayos

prospectivos, por tratarse de pacientes altamente seleccionadas donde además, la representación de pacientes mayores de 70 años es muy escasa (tan solo un 2% en el estudio del CALGB publicado por Muss et al.)(167), lo que dificulta el poder extrapolar y cuantificar ese beneficio en las pacientes que se valoran en consulta. La recomendación actual es que la decisión terapéutica ha de tener en cuenta el subtipo tumoral, el estadio, la valoración geriátrica, el riesgo de toxicidad y las preferencias de la paciente(213).

Según los criterios de riesgo basados en el subtipo histopatológico y el estadio clínico, en nuestra serie se consideró que 81 pacientes (66%) tenían indicación de quimioterapia, de las cuales sólo 19 (23,5%) recibieron tratamiento, lo que pone de manifiesto el infratratamiento en este grupo poblacional ya evidenciado en las series similares publicadas previamente(202,219). Aunque el porcentaje de tratamiento puede resultar bajo, los datos disponibles de series anteriores oscilan entre el 5 y el 34%(18)(234)(235)(236), con la limitación de tratarse de muestras con distintos puntos de corte en la edad, por lo que nuestra serie se encontraría dentro de lo esperable e incluso podría considerarse alta teniendo en cuenta que el grupo de edad mayoritario en nuestro estudio superaba los 80 años. La causa mayoritaria de no recibir QT fue la decisión médica (58 pacientes), con 4 casos de rechazo por parte de las pacientes.

En el análisis univariante de los factores asociados con la no administración de QT adyuvante encontramos que las variables clínicas relacionadas con la decisión de no pautar el tratamiento por parte del oncólogo fueron: la edad, el PS  $\geq 2$ , el estadio III y peores cifras de hemoglobina y albúmina. Sin embargo, en el análisis multivariante, únicamente la edad resultó factor predictor independiente de la decisión de no indicar el tratamiento. En el estudio llevado a cabo por Hurria et al. sobre los factores que influían en los patrones de tratamiento de pacientes  $\geq 75$  años con cáncer de mama localizado, que también incluía el estadio tumoral, la expresión de receptores hormonales, la función hepática, renal, la albúmina y la hemoglobina; la edad también fue el factor más importante asociado al hecho de recibir menor tratamiento local, sin embargo no se pudo realizar el mismo análisis para el uso de la QT por falta de casos tratados en el grupo comparativo(18). En dicho estudio, como variables geriátricas se incluyó exclusivamente la comorbilidad según el índice de Charlson, que también resultó factor predictivo, independiente de la edad. En nuestra serie, de las variables geriátricas asociadas a la decisión de tratamiento con QT (los test de cribado, los índices de Barthel y Lawton, el

test del reloj, el GDS, el MNA, los síndromes geriátricos, la expectativa de vida y la puntuación en las clasificaciones de ICO y Balducci), únicamente el test del reloj resultó asociado de forma independiente de la edad. Cabe resaltar que los datos de la valoración geriátrica eran ciegos para el oncólogo, lo que podría explicar el hecho de que, en ausencia de dicha información, la edad resultara el factor más determinante de la decisión. Si bien es cierto que la edad está frecuentemente asociada a la presencia de déficits geriátricos y la peor situación funcional, el tener en cuenta la valoración geriátrica probablemente habría ayudado a definir mejor a las pacientes candidatas a tratamiento.

El subtipo tumoral más frecuente en las pacientes tratadas fue el luminal B en 13 casos (65,4%), de los cuales 5 eran HER2 positivos; seguido del triple negativo en 4 pacientes (21%) y el luminal A en 2 (10,5%). Cinco de los 19 casos, recibieron el tratamiento de forma neoadyuvante, estrategia recomendada, al igual que en pacientes jóvenes, en pacientes ancianas con buena situación funcional(213).

La decisión de administrar quimioterapia en el subgrupo de pacientes lumbales supone una de las decisiones de mayor complejidad ante la dificultad de determinar con precisión la magnitud del beneficio del tratamiento y de los riesgos asociados, en un contexto en el que se dispone del tratamiento hormonal adyuvante. En este sentido, la expresión génica mediante el uso de plataformas moleculares como *Oncotype DX* ha demostrado aportar información pronóstica similar a las pacientes jóvenes en cuanto a la mortalidad por cáncer en pacientes  $\geq 70$  años, lo que podría ayudar a la selección de pacientes candidatas a quimioterapia adyuvante. No obstante, su resultado no se ha visto asociado a un beneficio en supervivencia con la administración de la QT en esta población(174). En nuestra serie, en base a los criterios establecidos por la Consellería de Sanitat para empleo de la plataforma molecular Mammaprint, 30 pacientes (24,4%) del total de la muestra habrían sido candidatas a realizarse el estudio, que se llevó a cabo sólo en 7 casos (23,3%) debido a su restricción de uso hasta los 75 años. Sería necesario recabar más información en este sentido para dilucidar si el empleo de estas plataformas podría ayudar a seleccionar aquellas pacientes que sí obtendrían beneficio de la administración de QT adyuvante.

Otro de los temas de debate son los esquemas a utilizar en esta población. No existe un consenso claro del mejor esquema a utilizar en el contexto adyuvante en población

anciana con cáncer de mama. Carecemos de estudios prospectivos con los esquemas estándares basados en antraciclinas y taxanos, asociados además a altas tasas de toxicidad(176). Y los estudios realizados para tratar de validar esquemas mejor tolerados e igualmente eficaces, como la capecitabina o el docetaxel semanal han resultado infructuosos(179)(180)(181), además del importante sesgo de selección ya comentado. Habitualmente se acaba optando por el empleo de esquemas de segunda generación, más llevaderos, y estrategias como la reducción de dosis y de duración del tratamiento, de los que se desconoce el beneficio absoluto en términos de reducción de riesgo.

Tras reconocer a la duración de la adyuvancia superior a 3 meses como un importante factor de riesgo del desarrollo de toxicidad(51), actualmente se considera validado en población anciana el empleo de 4 ciclos de docetaxel-ciclofosfamida(185) o de doxorubicina-ciclofosfamida (sin dosis densas)(179), reservando el paclitaxel semanal para pacientes no candidatas a poli-QT(183), pero como ya se ha expuesto, estas recomendaciones se basan en información procedente de datos con numerosas limitaciones. Los esquemas secuenciales, considerados estándar en la población joven y superiores en cuanto a eficacia frente a la monoterapia, quedarían reservados para enfermedad de muy alto riesgo y pacientes fit altamente seleccionadas(170)(213).

En nuestro estudio hubo una amplia variedad en la selección de los esquemas de QT adyuvante (tabla 10), reflejo de esa falta de consenso anteriormente expuesta. La mayoría de las pacientes recibió un esquema en combinación (68,4%), el 42,1% de forma secuencial, frente al 31,6% que se trataron con monoterapia. Dentro de los esquemas más empleados destacaron el TC (21%), el AC seguido de paclitaxel secuencial (21%) y el paclitaxel semanal en monoterapia (31,6%). El 94,7% de las pacientes recibieron taxanos frente a un 42,1% de antraciclinas, en el caso de la doxorubicina administrada siempre en formulación liposomal para tratar de reducir el riesgo de cardiotoxicidad asociado(184). En referencia al estudio español de Torregrosa et al. ya comentado, cuyo registro alcanza hasta el año 2001, se observa un aumento del empleo de los taxanos, que sólo supone el 9,1% en su caso, con similar proporción de empleo de antraciclinas (43,1%) en detrimento de esquemas clásicos como CMF (45,9% vs 5,2% en nuestra serie). El aumento de la utilización de los taxanos, especialmente el paclitaxel semanal, se justifica por su introducción como estándar en un periodo posterior al estudio de Torregrosa et al. (en el que se consideraba estándar FECx6 o ACx4)(237) y el incremento

de su evidencia en población anciana para la que se considera un esquema eficaz y bien tolerado(183). Sin embargo, no logró demostrar la no inferioridad en el ensayo comparativo con el régimen AC(182), con lo que persiste la duda de su beneficio absoluto en monoterapia en términos de supervivencia en comparación con los esquemas considerados estándar.

Todas las pacientes tratadas HER2 positivas recibieron trastuzumab adyuvante con una duración planificada de un año, aunque a día de hoy se consideraría aceptable acortar la duración en casos de bajo riesgo de recidiva o riesgo de cardiotoxicidad(198). Cabe destacar que no se empleó en ningún caso la combinación de trastuzumab con hormonoterapia por no estar disponible en nuestro medio, aunque actualmente es una opción aceptada y útil para pacientes frágiles, hormonosensibles, no candidatas a QT(238).

En cuanto a la toxicidad, ahora disponemos de herramientas que nos ayudan a predecir el riesgo potencial de toxicidad grave con la QT (50)(52), una de ellas publicada recientemente y específica de pacientes con cáncer de mama localizado(51), que no se empleó en nuestro estudio por ser su publicación posterior al inicio del mismo. Estas herramientas son útiles para la toma de decisiones compartida con las pacientes y el ajuste del tratamiento, pero presentan también limitaciones como el hecho de no tener en cuenta las toxicidades no graves e igualmente limitantes como son las de grado 2, ni las toxicidades a largo plazo, que pueden conllevar el deterioro funcional irreversible y el detrimento en la calidad de vida.

En nuestra serie, a pesar de tratarse de pacientes altamente seleccionadas y de reducir la dosis de QT desde el inicio en el 33,4% de los casos, todas experimentaron algún grado de toxicidad, catalogada como grave (grados 3-4) en el 27,8% de los casos (5 pacientes). Dicha toxicidad condujo a retrasos en la administración del tratamiento en el 50% de las pacientes y a la reducción de dosis en el 55,5%, lo que se ha demostrado que puede impactar en la eficacia terapéutica(175). El 42,1% (8 pacientes) no consiguió finalizar el tratamiento previsto, en todos los casos a causa de la toxicidad experimentada. Este dato supone una alta tasa de discontinuación terapéutica, mayor que la reportada en la revisión llevada a cabo por Muss en 2007(178), lo que pone de manifiesto, por una parte que la tasa de toxicidad en la práctica clínica es habitualmente superior a la de los ensayos

clínicos y que no sólo las toxicidades graves condicionan la cumplimentación terapéutica en la población anciana. Las toxicidades más habituales en todos los grados fueron la astenia (55,6%) en el caso de toxicidad no hematológica y la anemia (55,6%) dentro de la hematológica, concordantes con la toxicidad habitual de los taxanos, quimioterápico más empleado en nuestra serie. La neutropenia fue la toxicidad grave más habitual en un 16,7% pese al uso de profilaxis primaria con G-CSF en el 61% de los casos, lo que corrobora el hecho de que las pacientes ancianas experimentan mayor toxicidad incluso en casos seleccionados y con tratamientos ajustados.

En lo que respecta a la supervivencia, en nuestra serie la administración de QT se vio asociada estadísticamente con la supervivencia global (HR 0,124; IC95% 0,017-0,928;  $p=0,042$ ). Este resultado podría estar influido por el hecho de que las pacientes tratadas con QT fueron seleccionadas entre aquellas con mejor situación clínica y por tanto mayor expectativa de vida. Sin embargo, y al contrario de lo publicado en estudios previos como el de Muss et al. de 2019 en el que se actualizaron los datos de supervivencia a 10 años de la QT adyuvante con esquemas clásicos frente a capecitabina en paciente mayores de 65 años (239), no se observó asociación con la supervivencia libre de progresión ni cáncer específica. Cabe tener en cuenta que el número de pacientes tratadas y de eventos en el momento del análisis fue bajo, por lo que deberíamos esperar a tener más eventos para sacar conclusiones en este sentido.

Por último, en referencia al **tratamiento hormonal** adyuvante, su eficacia está establecida en todas las pacientes de forma independiente de la edad, siempre que sean candidatas al tratamiento en base a su perfil de efectos secundarios y a su expectativa de vida(213). Los inhibidores de aromatasa se consideran de elección cuando sea posible debido a una ligera mejoría en la reducción del riesgo de recurrencia así como en la mortalidad específica en comparación con el tamoxifeno(240), aunque no están exentos de toxicidad, especialmente la osteoarticular y la pérdida de densidad ósea que pueden afectar a la situación funcional además de a la cumplimentación(164)(165).

En nuestro estudio el 100% de las pacientes con expresión de receptores hormonales (113 pacientes) recibió hormonoterapia. De ellas, el 97,3% (111 casos) lo hizo inhibidores de aromatasa, de las cuales el 7% tuvo que cambiar a tamoxifeno debido a los efectos secundarios. Con respecto a otras series publicadas como la de Van De Water et al. o

Grumpelt et al.(141,166) destaca el incremento en el empleo de IA con respecto al tamoxifeno, probablemente por la mayor evidencia de su superioridad en eficacia y un mejor manejo de los efectos secundarios. Sería necesaria información adicional sobre su repercusión en la calidad de vida y la funcionalidad en la población anciana.

La indicación del tratamiento hormonal en nuestro estudio fue mayoritariamente adyuvante (75,2%) pero hubo un 17,7% de casos en los que se inició la hormonoterapia como tratamiento neoadyuvante y un 7,1% de casos en los que se pautaó como tratamiento exclusivo, sin intervención quirúrgica posterior. En este sentido, el tratamiento de inducción con la terapia endocrina, preferiblemente IA, durante 4-6 meses, es una aproximación terapéutica útil en pacientes no aptos inicialmente para cirugía dado que conlleva mucha menor toxicidad que la quimioterapia y aporta una aceptable tasa de respuestas con tasas similares de cirugía conservadora, sin embargo son necesarios estudios que aporten datos comparativos en cuanto a la supervivencia(241).

### **Variables clínicas e impacto en la supervivencia:**

En nuestra serie, para la supervivencia libre de deterioro, además de la asociación esperable con la edad ( $p<0,001$ ), observamos asociación significativa con el estadio tumoral ( $p=0,017$ ). Esta relación podría explicarse por el hecho de que las pacientes con peor estado de salud y menor expectativa de vida se diagnostiquen en estadios más avanzados, lo que se corrobora en la asociación entre el estadio y las variables geriátricas. El no recibir tratamiento quirúrgico también obtuvo asociación con las SLD ( $p<0,001$ ), probable muestra de que las pacientes más deterioradas fueron aquellas no intervenidas, como ya se ha comentado previamente. Por último, las variables analíticas como la hipoproteinemia ( $p=0,002$ ), la hipoalbuminemia ( $p=0,011$ ) la anemia ( $p<0,001$ ) y el INL ( $p<0,001$ ) también demostraron asociación con la SLD, esto destaca su relación con el estado general de salud y el hecho de que formen parte de muchos índices de mortalidad y toxicidad diseñados en población oncológica(128,242,243).

En referencia a la supervivencia global, las asociaciones observadas fueron muy similares a las de la SLD, entre las que encontramos también la edad ( $p<0,001$ ), el estadio tumoral ( $p<0,001$ ), el tratamiento quirúrgico ( $p<0,001$ ) y las variables analíticas comentadas. La

forma de diagnóstico también obtuvo asociación estadística ( $p=0,041$ ), como muestra de que las pacientes con mayor riesgo de mortalidad se diagnostican con más frecuencia de forma sintomática, aunque dicho hallazgo no tuvo impacto en la SCE.

En relación a la supervivencia cáncer específica, la edad también obtuvo asociación significativa ( $p=0,026$ ), posible reflejo del menor tratamiento recibido de las pacientes más añosas(166). De las variables dependientes del tumor, el estadio tumoral más avanzado ( $p<0,001$ ) así como el nivel de Ki-67 ( $p=0,006$ ) se asociaron con la SG, sin embargo, la expresión de receptores hormonales, el HER2 o el grado tumoral, no obtuvieron asociación significativa. Cabe destacar la influencia en el resultado del bajo número de eventos y de las diferencias de tratamiento entre las pacientes HER2 y triples negativas con el resto. En referencia al tratamiento administrado, el tratamiento quirúrgico sí se asoció con la SCE ( $p=0,004$ ), pero no así el tratamiento con QT. Esta falta de asociación podría estar influida por la inclusión de todos los subtipos y estadios en el análisis, dado que los beneficios más demostrados se han observado en pacientes con RH negativos y afectación ganglionar(178,212,233).

Por último, en la supervivencia libre de recaída, el estadio tumoral avanzado y el Ki-67% volvieron a observarse como factores con asociación estadística ( $p=0,001$  y  $p=0,034$ , respectivamente). En este caso la expresión de RRHH sí que obtuvo asociación ( $p=0,016$ ), posible reflejo del beneficio de la terapia hormonal recibida por todas las pacientes hormonosensibles. Al igual que en la SCE, el tratamiento quirúrgico ( $p<0,001$ ), pero no la QT, se relacionaron con la mejoría en la supervivencia.

### **Valoración geriátrica**

Como ya se ha expuesto en la introducción, no existe un consenso unánime a cerca de las escalas a utilizar para la medida de cada dimensión incluida en la valoración geriátrica. En nuestro estudio, seguimos las indicaciones de las guías tanto nacionales como internacionales en cuanto a las áreas que debía incluir la valoración, utilizando en algunas de ellas más de un test para tratar de evaluar aquellos que resultaban más aplicables y aportaban mayor información. Con el fin de facilitar la discusión sobre los resultados que

implican a la valoración geriátrica, se ha dividido en apartados correspondientes a las diferentes esferas analizadas.

### **Cribado de fragilidad:**

En los últimos años, el estudio de la eficacia y el empleo de los test de cribado de fragilidad se ha incrementado de forma exponencial en la población oncológica. Estas escalas de evaluación breve aportan una mejor visión del estado general de salud del paciente y ayudan a identificar a aquellos que se beneficiarían de una evaluación geriátrica más completa. Existen más de 17 escalas publicadas, de entre las que destacan el G8(65) y el VES-13(73) por ser las más estudiadas. En la revisión sistemática sobre las escalas de cribado publicado por Decoster et al. la escala G8 demostró ser la más sensible (82% de media) aunque con una especificidad y VPN en torno al 50%. La escala VES-13 sin embargo, presentó mayor especificidad (media 81%) y VPN (59%) a costa de una sensibilidad media del 65%(68)(tabla 2). Cabe destacar la limitación de dicha revisión al comparar estudios sin una VG estandarizada.

En nuestra serie, la proporción de pacientes con resultado alterado en la escala VES-13 fue ligeramente superior con respecto a la de la escala G8 (59,4% vs 54,4%). Comparativamente, el estudio de Okonji et al. que evaluó a 326 pacientes de 70 o más años diagnosticadas de cáncer mama estadio I-III, a las que se le realizó una VG comprendida por 8 escalas que incluían tanto el VES-13 como el G8, obtuvo una tasa similar de casos con G8 alterado (55%) pero menor con el empleo de VES-13 (43%)(244). Según tanto sus resultados como los nuestros, podemos extraer que en torno a la mitad de las pacientes con cáncer de mama localizado con  $\geq 70$  años se considerarían potencialmente frágiles y se beneficiarían de una VG completa. Sin embargo, en el análisis del grado de concordancia de nuestra serie ambas escalas presentaron un grado de acuerdo moderado ( $\kappa$ : 0,504 [IC95%: 0,328-0,68]) con concordancia en el 75,6% de los casos, lo que implica que en un 24,4% de las pacientes el resultado del cribado sería diferente en función de la escala empleada. Es por ello que muchos autores defienden que las escalas de cribado presentan un poder discriminatorio insuficiente por lo que debería llevarse a cabo la realización de una VG completa a todos los pacientes siempre que sea posible(72)(79).

En nuestro estudio se analizó también el grado de asociación de las escalas de cribado con el resultado en las clasificaciones de ICO y Balducci, que dividen a los pacientes en grupos de fragilidad en base a distintos ítems de la VG sintetizando de alguna forma su resultado y sirviendo en este caso como “Gold estándar”. Las dos escalas se asociaron significativamente con el resultado de las clasificaciones de ICO y Balducci ( $p < 0,001$ ). Destacamos que el 100% de los pacientes catalogados como grupo 3 o 4 del ICO (pre-frágiles y frágiles) obtuvieron un resultado alterado en las dos escalas de screening mientras que la concordancia con Balducci fue algo peor puesto que de los considerados frágiles por ella, el 18,2% y el 14,5% no presentaron alteración en las escalas G8 y VES-13, respectivamente. Adicionalmente en el modelo de regresión ordinal, el VES-13 presentó un mejor ajuste que el G8 respecto a la clasificación ICO (AIC 176,9 vs 197,6) mientras que el G8 fue superior para la de Balducci (AIC 196,8 vs 202,8). Al comparar la sensibilidad y la especificidad de VES-13 y G8 para la detección de fragilidad según las clasificaciones de Balducci e ICO observamos unos resultados similares entre las dos, con mayor grado de sensibilidad de ambas para la clasificación del ICO (VES-13: S=1 y E=0,53 vs G8: S=1 y E=0,6) que para la de Balducci (VES-13: S=0,85 y E=0,62 vs G8: S=0,82 y E=0,68). Con estos datos podríamos decir que ambas escalas de cribado presentan una elevada sensibilidad en nuestro medio a la hora de detectar pacientes en riesgo y que ambas son opciones aceptables en caso de recursos limitados que impidan la realización de VG a todas las pacientes. De forma similar, Molina-Garrido et al. ya habían comparado previamente la escala VES-13 como test de cribado frente al cuestionario de Barber en pacientes ancianas con cáncer de mama localizado, concluyendo que el VES-13 presentaba una elevada capacidad predictiva, así como una mejor correlación con el resultado de la VG y recomendándola en este contexto(245).

Además de su capacidad de cribado, las escalas VES-13 y G8 han demostrado previamente su correlación con resultados de salud, tales como el declive funcional, la toxicidad con la QT y la supervivencia(70)(71)(246)(247). En nuestra serie, tanto el VES-13 como el G8 demostraron asociación significativa con la supervivencia libre de deterioro (VES-13: HR 4,9,  $p=0,001$ ; G8: HR 4,95,  $p < 0,001$ ), sin diferencias significativas entre las dos escalas ( $p=0,859$ ) y con la supervivencia global (VES-13: HR 3,81,  $p=0,007$ ; G8: HR 6,32,  $p=0,001$ ), coincidiendo con los resultados para los que fueron diseñadas. Adicionalmente, la G8 mostró asociación con la supervivencia cáncer específica (HR 9,67;  $p=0,034$ ), y libre de recaída (HR 6,53;  $p < 0,017$ ). Esta última

asociación, escasamente reportada en la literatura, podría explicarse por el hecho de que los pacientes con resultado alterado y, por tanto, peor situación clínica, recibieran menos tratamiento oncológico estándar que el resto.

De la misma forma destacamos también la relación detectada en nuestra serie entre las escalas de cribado y otros parámetros como son; a nivel analítico: el índice neutrófilo linfocito (marcador probado de fragilidad y mal pronóstico)(248,249), la anemia y la hipoproteïnemia, con lo que cabría plantearse si la mejora en las cifras de hemoglobina y proteínas podría suponer también una mejora en la puntuación del cribado de fragilidad y ayudar además a discriminar aquellos pacientes que se beneficiarían de la realización de una VG completa. El ECOG PS, medida de deterioro funcional reconocida, también obtuvo correlación, aunque sabemos por estudios como el de Takahashi et al. que las herramientas de cribado son capaces de mejorar el valor pronóstico del *performance status*(250). De la misma forma, la edad también fue un factor asociado, esto es explicable puesto que puntúa de forma independiente en ambas escalas de cribado. Por último, también destacamos la asociación significativa con el estadio tumoral, lo que avala que las pacientes frágiles se diagnostican en estadios más avanzados y explicaría el aumento de mortalidad cáncer específica en este grupo.

### **Situación funcional:**

El deterioro funcional es una alteración prevalente en el paciente anciano oncológico tanto previo al tratamiento (17-19%) como tras el mismo (41-59%)(251). Su desarrollo implica el incremento en las hospitalizaciones no planificadas, el consumo de recursos sanitarios(252), la toxicidad por QT(41,52) y la mortalidad(48,253). Adicionalmente, afecta negativamente a la calidad de vida y a la independencia, factores demostrados incluso más relevantes que los resultados en supervivencia para el paciente anciano oncológico(27,254).

En la evaluación de la situación funcional en nuestro estudio se emplearon cuatro de las escalas más validadas además de la escala de ECOG(38), utilizada rutinariamente en la práctica clínica. Se seleccionaron tres escalas autoinformadas por el paciente: el índice de Barthel(87) y el índice de Katz(88) como medidas de independencia para las ABVD y la

escala de Lawton y Brody(89) para las actividades instrumentales; y un test basado en el rendimiento funcional, el SPPB(255). Los resultados reflejan que un 60% de las pacientes presentaba algún grado de dependencia basal para las ABVD según el índice de Barthel (puntuación <100) frente a un 12% según el índice de Katz (puntuación <6). Este último dato coincide con el de la serie publicada por Okonki et al. con población muy similar, que obtuvo un 12,1% con el mismo instrumento de medida(244). Como vemos, aunque asociadas significativamente, el grado de acuerdo entre ambas escalas fue muy bajo ( $\kappa$ :0,17 [IC95%: 0,07-0,27]), con un 48% de casos considerados dependientes por el índice de Barthel en los que no se detectó dependencia según el de Katz. Teniendo en cuenta estos datos y el mayor número de ítems incluidos en el índice de Barthel, podemos concluir que este es capaz de detectar niveles más bajos de discapacidad que el de Katz, que algunos autores proponen no emplear para población general sino reservar para pacientes gravemente enfermos(256).

Con respecto a las AIVD, un 44% de pacientes presentó alteraciones en la escala de Lawton y Brody (puntuación <8), en este caso mayor proporción que la observada por Okonji et al. (21%), lo que podría explicarse por presentar una media de edad inferior a la de nuestra serie y/o diferencias en el apoyo social, no reportado en su estudio. En cualquier caso, supone un dato relevante a la hora de valorar las limitaciones que puedan surgir en el autocuidado cuando planteamos el tratamiento oncológico, que de por sí ya puede empeorar el nivel de dependencia. El grado de acuerdo con las escalas de ABVD, con las que también se observó asociación estadística, fue bajo ( $\kappa$ :0,30 tanto para Barthel como para Katz) lo que era esperable si consideramos que una pequeña limitación en las AIVD podría no afectar a las ABVD y resalta la importancia de valorar ambas por separado siempre que sea posible.

En el test de desempeño físico, SPPB, un 25% de las pacientes presentó un resultado alterado (puntuación <10). Este test a pesar de ser el que mayor concordancia mostró con el índice de Barthel (71%), donde únicamente el 8,5% de las pacientes dependientes para Barthel tuvieron un desempeño funcional normal en el test SPPB, obtuvo también un grado de acuerdo bajo para el índice de Barthel ( $\kappa$ :0,324 [IC95%: 0,14-0,51]) así como para el de Lawton ( $\kappa$ :0,34 [IC95%: 0,19-0,49]) y muy bajo para el de Katz ( $\kappa$ :0,09 [IC95%: 0,01-0,16]). Cabe señalar que en la revisión sistemática llevada a cabo por Bruijnen et al. en 2019 con respecto al valor predictivo de cada dominio de la VG en

pacientes oncológicos, el desempeño físico medido mediante escalas como el SPPB, fue el dominio más predictivo tanto de mortalidad como de complicaciones postoperatorias y eventos relacionados con la QT (toxicidad, reducciones de dosis, suspensión temprana del tratamiento y deterioro funcional tras el 1º ciclo), superior a las ABVD y AIVD(257). Adicionalmente ha demostrado una capacidad predictiva igual a la del VES-13 como test de cribado de fragilidad, por lo que podría ser una buena elección como medida de funcionalidad en caso de tener que seleccionar una sola(258,259).

Las clasificaciones de ICO y Balducci también se asociaron significativamente con los 4 instrumentos de medida ( $p < 0,001$ ), lo que era esperable puesto que las 2 incluyen las ABVD e instrumentales entre sus parámetros de puntuación. En este caso el índice de Barthel fue el que obtuvo un mejor ajuste comparativamente en el caso de la clasificación ICO (AIC:157,87) y el SPPB en la de Balducci (AIC: 184,42).

Los cuatro test presentaron una asociación significativa con el resultado de la escala ECOG, mediante la que obtuvimos un 21% de pacientes con  $PS \geq 2$  (similar al 27% de Okonji et. al). Esta correlación ya ha sido reportada en estudios previos como el de Gironés et al. realizado sobre pacientes ancianas supervivientes de cáncer de mama(260), en el que, a pesar de asociarse significativamente, también observamos que las cifras de alteración en PS y de las actividades de la vida diaria eran bastante discordantes (10% vs 28%). Así pues, estas escalas aportan valor predictivo añadido al *performance status* y ayudan a identificar las necesidades específicas de los pacientes con PS alterado entre todo el conjunto de parámetros de situación funcional(251).

En relación a las variables clínicas, además de la asociación esperable con la edad que presentaron los 4 instrumentos de medida, el índice de Katz y el de Lawton y Brody mostraron asociación significativa con la anemia, la hipoproteïnemia y la hipoalbuminemia mientras que el índice de Barthel se correlacionó con el índice neutrófilo-linfocito. Estas asociaciones, ya observadas en las escalas de cribado, se podrían explicar por el hecho de que la desnutrición es el resultado de una inflamación sistémica que conduce a alteraciones en la composición corporal, sarcopenia y pérdida de peso, lo que en última instancia conlleva al declive funcional(261). Por tanto, cabría pensar que la optimización del estado nutricional sería una posible estrategia para la mejora de la situación funcional.

Con respecto a la administración de QT, aunque la VG no fue tomada en cuenta a la hora de la decisión terapéutica, tanto el índice de Barthel como el de Lawton y Brody se asociaron estadísticamente con el hecho de no recibir el tratamiento. Como limitación, no disponemos de un seguimiento de la situación funcional tras la administración de la QT, pero sabemos que el tratamiento es un factor que puede desencadenar el deterioro funcional. Según el estudio de Hurria et al. llevado a cabo en 256 pacientes mayores de 65 años tras recibir QT adyuvante por cáncer de mama dentro del ensayo clínico CALGB 49907, un 42% de las pacientes presentaron declive funcional tras la QT, de las cuales el 53% no se recuperó a los 12 meses(262). Destacamos que entre los factores de riesgo para el deterioro funcional a un año detectados en su estudio se encontraron la disnea basal (signo indirecto de la reserva cardiopulmonar), el no estar casado, la pérdida de apetito previa y la carga tumoral ganglionar, esta última también asociada significativamente con la puntuación del índice de Lawton y Brody en nuestro estudio. Así pues, el deterioro funcional además de ser un indicador pronóstico como medida basal es un parámetro que debería seguirse de forma evolutiva a lo largo del tratamiento para tratar de implementar intervenciones precoces que eviten un deterioro irreversible y mejoren los resultados terapéuticos. Un buen ejemplo de esto lo encontramos en el estudio de Soto-Pérez-De-Celis en el que la monitorización remota de la actividad física del paciente (número de pasos diarios) mediante el *Smartphone* ayudó a detectar de forma precoz la toxicidad por QT y realizar así los ajustes necesarios(263).

Por último, en relación a la supervivencia, todas las escalas mostraron asociación significativa con la supervivencia libre de deterioro ( $<0,001$ ) y con la supervivencia global ( $<0,001$ ), y todas excepto el SPPB, se asociaron con la supervivencia cáncer específica. Esta última relación, quizás menos esperable, podría deberse al infratratamiento de las pacientes con deterioro funcional, tanto quirúrgico como con QT.

### **Comorbilidad:**

Al igual que el riesgo de padecer cáncer, la prevalencia de comorbilidades también se incrementa con la edad, por lo que son dos condiciones que con frecuencia coexisten en el paciente anciano oncológico(264). En su interrelación con el cáncer, la comorbilidad no sólo puede condicionar un retraso en el diagnóstico, sino que es un factor predictivo

de toxicidad por el tratamiento y un fuerte condicionante de la supervivencia del paciente a costa de la mortalidad por otras causas(104,265,266). Por otra parte, tanto el tumor como el tratamiento antineoplásico pueden ser factores desencadenantes de la aparición de nuevas comorbilidades, así como de empeoramiento de las ya existentes, con lo que la correcta evaluación y el manejo de la comorbilidad son parte indispensable en la práctica clínica.

En el caso del cáncer de mama, a parte del hecho de que las pacientes con comorbilidad suelen ser excluidas de los ensayos clínicos, las herramientas diseñadas para estimar la supervivencia y el beneficio del tratamiento como PREDICT o Adjuvant! Online, o bien no tienen en cuenta este factor o pierden su capacidad predictiva en pacientes con múltiples comorbilidades, con lo que el beneficio del tratamiento adyuvante es incierto(172,267). Por otra parte, uno de los pocos estudios que ha valorado esta cuestión, publicado por Tamirisa et al. para evaluar los resultados de la QT adyuvante en pacientes de edad avanzada con cáncer de mama y comorbilidades concluyó que en pacientes con afectación ganglionar y receptores de estrógenos positivos la administración de quimioterapia se asociaba con el aumento de la supervivencia global (HR 0.67; IC95% 0.48-0.93; P = .02)(168).

En nuestro estudio se emplearon como instrumentos de medida dos de los principales índices de comorbilidad, el índice de Charlson(93) y el CIRS-G(94), validados y ampliamente utilizados en pacientes ancianos y oncológicos. La prevalencia de comorbilidad medida por ambos índices varió de forma considerable, de manera que el 99% de las pacientes presentaron algún grado de comorbilidad medida mediante la escala CIRS frente a un 30% según el índice de Charlson. Esta discrepancia, ya fue descrita en el estudio de Extermann et al. acerca de la comorbilidad en el paciente oncológico en el que la prevalencia fue del 94% mediante CIRS vs el 36% con el índice Charlson(42). La diferencia estriba en que mientras el índice de Charlson se basa en un listado de 19 enfermedades definidas, el CIRS-G evalúa 14 sistemas corporales, abarcando mayor número de patologías, muchas prevalentes en el paciente anciano como la cardiopatía isquémica sin infarto, o la patología osteoarticular. Esta diferencia puede ser especialmente relevante el caso del cáncer de mama localizado, donde tanto la cardiotoxicidad como la afectación articular son potenciales efectos adversos del tratamiento. Si comparamos con el estudio de Okonji et al. en población anciana con

cáncer de mama localizado observamos una menor prevalencia de comorbilidad en su serie, medida por el índice de Charlson (15%)(244). El hecho de que nuestra población presente más comorbilidades podría justificarse por tratarse de pacientes con una edad media superior.

Otra de las diferencias a destacar entre ambas escalas es que el índice de Charlson no tiene en cuenta la severidad de la mayoría de sus patologías y el peso que atribuye a cada una no se corresponde con la carga de enfermedad que origina, mientras que el CIRS-G gradúa la severidad de cada patología aportando tres datos diferentes: la puntuación total, el número de categorías alteradas y el número de patologías graves (grados 3-4). De esta manera en nuestro estudio un 40% de las pacientes presentaron patologías graves mediante la escala CIRS-G mientras que sólo un 11% se consideró con elevada comorbilidad por el índice de Charlson ( $\geq 3$  puntos). En consecuencia y como era previsible, la concordancia entre ambas escalas fue baja, situada tan sólo en el 18,6% con un grado de acuerdo muy deficiente ( $\kappa:0,08$ ;  $p<0,004$ ). Entre los casos valorados como sin comorbilidad por el índice de Charlson se observaron un 47,2% de casos con comorbilidades grados 1-2 y un 22% con comorbilidades de grados 3-4 según la escala CIRS-G, con lo que casi un cuarto de las pacientes con comorbilidades graves sería pasado por alto según el índice de Charlson. Las dos escalas se asociaron significativamente con las clasificaciones tanto del ICO como de Balducci pero observamos un mejor ajuste de la escala CIRS-G con respecto al índice de Charlson para ambas clasificaciones (AIC 232 y 238 vs 248 y 247, respectivamente). Con estos datos, podríamos concluir que, a pesar de que el índice de Charlson resulta más sencillo y rápido en su aplicación, el CIRS-G refleja mejor la comorbilidad y su impacto en las pacientes ancianas con cáncer de mama.

Dentro de las variables clínicas asociadas significativamente a ambas escalas encontramos el ECOG PS. Al contrario de lo observado por Extermann et al.(42) en nuestro estudio, el grado de comorbilidad sí se correlacionó con el empeoramiento del *performance status*, probable muestra de su impacto ya descrito en la situación funcional(268). No obstante, estamos de acuerdo en que ambas dimensiones deben ser evaluadas por separado puesto que la información que aportan no es equivalente. Adicionalmente y al igual que ocurría con la situación funcional, parámetros analíticos como la hipoproteinemia y la anemia volvieron a mostrar asociación estadística, lo que

refleja la interrelación entre las enfermedades crónicas y las alteraciones metabólicas(269). Por último, la forma de diagnóstico se asoció significativamente con el índice de Charlson, de forma que las pacientes con elevada comorbilidad se diagnosticaron más frecuentemente de forma sintomática. Esto apoya el dato ya reportado de que la comorbilidad se relaciona con un retraso en el diagnóstico oncológico(270). Como dato interesante cabe destacar que en nuestro caso, la edad no obtuvo asociación estadística con la comorbilidad a pesar de ser factores frecuentemente relacionados, lo que coincide con lo publicado por Hurria et al. en su estudio de factores determinantes del patrón terapéutico en pacientes ancianas con cáncer de mama localizado y enfatiza la necesidad de evaluarla correctamente en todas las edades(18).

En relación con la decisión terapéutica de no administrar QT adyuvante, la comorbilidad ha mostrado ser un factor predictivo en publicaciones previas de la decisión de no administrar tratamiento(18,271); en nuestra serie, sin embargo, no presentó asociación significativa, aunque destacamos como limitación que el número de pacientes que recibió tratamiento fue bajo.

En cuanto a la supervivencia, ambas escalas se asociaron significativamente tanto con la supervivencia libre de deterioro como con la supervivencia global. Este dato es consistente con lo ya publicado previamente donde la comorbilidad supone un importante factor condicionante de la mortalidad global en pacientes con cáncer de mama(104,265). En el estudio de Houterman et al. sobre pacientes ancianas con cáncer de mama, el riesgo de muerte de pacientes en caso de elevada comorbilidad fue 3 veces superior tras ajustar por edad, tratamiento y estadio tumoral(272). De la misma forma, en el estudio de Patnaik et al. llevado a cabo en más de 60.000 pacientes con cáncer de mama, las pacientes con comorbilidad y tumores en estadio I presentaban curvas de supervivencia similares a aquellas con estadios II sin comorbilidad y en el caso de comorbilidades graves, aquellas con estadios I y II tenían supervivencias similares a los estadios III y IV(17). Como ya se ha comentado, este aumento de mortalidad global se produce a expensas de la mortalidad por causas distintas al cáncer, ya que al igual que Jørgensen et al.(19), en nuestra serie no observamos asociación con la mortalidad específica por cáncer.

## **Estado nutricional:**

El estado nutricional es otro importante factor pronóstico en la evolución del cáncer. La prevalencia de malnutrición en los pacientes oncológicos es elevada, con cifras que alcanzan hasta el 62% debido tanto a la enfermedad y el catabolismo que produce como a los propios tratamientos(273). Adicionalmente, la edad es un factor asociado a la malnutrición, de forma que su presencia en pacientes ancianos con cáncer se va a ver todavía más incrementada(274). Como componente de la valoración geriátrica, el estado nutricional ha demostrado ser uno de los factores pronósticos más relevantes de mortalidad y toxicidad por la QT además de afectar negativamente a la calidad de vida y contribuir al deterioro funcional(257).

La escala MNA(69), en sus versiones abreviada y extendida, es una de las más validadas y recomendadas en el cribado del estado nutricional de los pacientes ancianos con cáncer(275), por lo que fue la seleccionada en nuestro estudio junto con el índice de masa corporal registrado habitualmente en la práctica clínica. Entre los resultados obtenidos destacamos la presencia de obesidad como situación nutricional mayoritaria en el 46% de los pacientes (mediana de IMC de 29). La obesidad es un reconocido factor de riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas a la que se le atribuyen más de un 20% de casos de cáncer de mama anuales a nivel mundial(276). En comparación con estudios previos, nuestra cifra fue más de dos veces superior a la del estudio americano de Clough et al. que incluyó 660 pacientes con cáncer de mama localizado a partir de los 65 años (21%)(104), pero similar a la reportada en otros como el de Herlevic et al. (55%) donde se la considera una prevalencia elevada(277). Este factor podría suponer un impacto en la evolución tumoral dado que las pacientes con obesidad y sobrepeso han mostrado tener mayor riesgo de recurrencia y peores tasas de supervivencia que aquellas con peso normal(278–280). Sin embargo, con la limitación de que el número de eventos era bajo, en nuestro estudio no se objetivó dicha correlación.

Al contrario de lo que cabría pensar con la elevada tasa de obesidad obtenida, en la evaluación con la escala MNA el 41% de los casos se consideró en riesgo de malnutrición y un 5% con malnutrición establecida. Y es que con el avance del conocimiento de la composición corporal se ha demostrado que tanto la caquexia como la sarcopenia pueden estar presentes en pacientes con obesidad o sobrepeso, que con frecuencia enmascaran la

pérdida de peso y de masa muscular(281). La coexistencia de estas condiciones en la denominada obesidad o sobrepeso sarcopénicos, confiere todavía peor pronóstico en mortalidad y supervivencia libre de progresión que ambas por separado en pacientes con cáncer de mama localizado(282). Como ejemplo, en el estudio de Deluche et al. la prevalencia de sarcopenia en 119 pacientes con cáncer de mama localizado fue del 48% y se asoció a peor pronóstico y edad avanzada en las pacientes con elevado IMC. Con estos datos consideramos que el cribado nutricional mediante la escala MNA es sencillo y rápido de aplicar en la práctica clínica y debería realizarse en todos los pacientes con independencia del IMC para remitirlos en caso de riesgo a un estudio más detallado que incluya la valoración de la sarcopenia, sobretudo en aquellas pacientes que vayan a iniciar tratamientos tóxicos como la QT.

En nuestra serie el resultado alterado en la escala MNA se asoció significativamente a la edad ( $p=0,002$ ), apoyando lo ya expuesto a cerca de la asociación entre la malnutrición y el envejecimiento. Observamos, una vez más, asociación estadística con el *performance status* ( $p<0,001$ ), lo que puede ser un reflejo del impacto de las alteraciones nutricionales en la masa muscular y por consiguiente en la situación funcional. En estos casos, las intervenciones mediante ejercicio físico se han demostrado útiles en la recuperación y el mantenimiento de la situación funcional, además de mejorar la tolerancia al tratamiento, la supervivencia y el riesgo de recurrencia en pacientes con cáncer de mama(283,284), por lo que deberían incentivarse en esta población(285).

En cuanto a los parámetros analíticos, se observó asociación entre el resultado del MNA con la anemia, la hipoproteinemia y un índice linfocito neutrófilo elevado. La causa puede tener origen en una ingesta proteica insuficiente derivada tanto de la alteración nutricional como de la edad. Por otro lado, se sabe que el cáncer conduce a la activación de un estado de inflamación sistémica que inhibe la utilización de nutrientes y promueve el catabolismo, ello se traduce en la elevación de marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, la hipoalbuminemia y el INL(261). Queda pendiente de determinar si las intervenciones nutricionales con ingredientes anticatabólicos y antiinflamatorios como los aminoácidos esenciales o la leucina en altas dosis podrían tener un papel en revertir ese estado inflamatorio y mejorar la síntesis de proteínas musculares(285).

Tanto las clasificaciones de ICO como de Balducci, se vieron asociadas significativamente con el resultado de la escala MNA de forma que no se observó ningún caso de malnutrición entre las categorías 1 y 2 de la clasificación ICO (vs un 27,3% y un 16,7% en las categorías 3 y 4, respectivamente) ni en los pacientes fit o vulnerables clasificados por Balducci (vs el 10,9% entre las pacientes frágiles). El ajuste del MNA fue el mismo para ambas clasificaciones (AIC 221) a pesar de que la clasificación de Balducci no incluye entre sus ítems la valoración nutricional.

En relación a la supervivencia, el resultado de la escala MNA se asoció significativamente tanto con la supervivencia libre de deterioro (HR 0,662; IC95% 0,6-0,8;  $p < 0,001$ ) como con la supervivencia global (HR 0,614; IC95% 0,5-0,7;  $p < 0,001$ ) y libre de recaída (HR 0,716; IC 95% 0,5-0,97;  $p = 0,032$ ), las dos últimas en concordancia con lo publicado en la revisión sistemática de Torbahn et al. publicada en 2019(275).

### **Capacidad cognitiva:**

El deterioro cognitivo supone uno de los hándicaps en el manejo del paciente anciano oncológico. La población anciana con cáncer de mama se encuentra particularmente en riesgo debido a la disminución de la reserva cognitiva producida por los cambios fisiológicos que condiciona la edad y al potencial efecto neurotóxico de los tratamientos oncológicos. El manejo de los pacientes con deterioro cognitivo es especialmente complejo puesto que va a afectar a su capacidad de decisión acerca de los tratamientos, a la planificación de sus voluntades, el autocuidado durante la terapia y la cumplimentación correcta de la misma(286,287). Como dificultad añadida, el hecho de que se considere un factor de exclusión en la mayoría de ensayos, incluso aquellos diseñados para evaluar su valor en los resultados oncológicos(104), va a complicar la estimación del beneficio terapéutico.

Existen múltiples escalas de medida de la situación cognitiva, de las cuales hay al menos seis diferentes recomendadas por las guías de las distintas Sociedades Oncológicas para la evaluación del paciente anciano con cáncer(82,85,288–290). Para nuestro estudio seleccionamos tres de ellas; el *Mini-Mental State Examination*(96) (MMSE), ampliamente validado en múltiples países y poblaciones, entre ellas la oncológica(291);

el test de dibujo del reloj(100), igualmente validado en pacientes oncológicos(292); y el cuestionario de Pfeiffer(99), no validado específicamente en población oncológica pero recomendado por el Grupo de Trabajo de Oncogeriatría de SEOM(78).

En nuestra serie se detectó la presencia de deterioro cognitivo en algún grado en el 19% de las pacientes según la escala MMSE, el 24,5% según el test del reloj y el 16,3% según el cuestionario de Pfeiffer, los dos últimos ajustados por el nivel de escolaridad. La prevalencia está en concordancia con la descrita en estudios previos. Como ejemplos, el estudio de Mandelblatt et al. reportó una tasa de deterioro cognitivo del 14% en pacientes >60 años con cáncer de mama localizado, que se asoció además a la edad, un bajo nivel educativo y una elevada comorbilidad(293). En el estudio de Okonji et al. un 19% de las pacientes obtuvieron un resultado alterado en el test 6-CIT (*6 ítems Cognitive Impairment Test*), similar al cuestionario de Pfeiffer(244). Aunque nuestra serie sólo cuenta con la determinación basal, es importante recalcar el riesgo de desarrollo o empeoramiento del deterioro cognitivo tras el tratamiento tanto con QT adyuvante, con incidencias descritas en pacientes ancianas desde el 18 hasta el 25%(294,295), como con HT adyuvante(213,296), por lo que es una dimensión que habría de evaluarse de forma longitudinal. Por otro lado, esta información debe ser transmitida a las pacientes, que en ocasiones podrían priorizar mantener su capacidad cognitiva por encima de los resultados en supervivencia(27).

En el estudio de concordancia, el mayor grado de acuerdo se obtuvo entre el test MMSE y el cuestionario de Pfeiffer, que coincidieron en un 89,4% de casos con un índice Kappa moderado ( $\kappa$ :0,60 [IC95%: 0,41-0,79]). Hubo más casos de resultado normal por el MMSE con puntuación anormal en Pfeiffer (7,8%) que en la situación contraria (4,6%). Entre el MMSE y el test del reloj el grado de acuerdo fue bajo ( $\kappa$ :0,35 [IC95%: 0,15-0,55]) con un 16,5% de casos con resultado normal para el MMSE que realizó un test del reloj alterado. El menor grado de acuerdo se objetivó entre el test del reloj y el cuestionario de Pfeiffer ( $\kappa$ :0,29 [IC95%: 0,095-0,48]). Igual que con el MMSE, hubo más casos de resultado normal en el test del Reloj que fueron considerados anormales por el cuestionario de Pfeiffer frente a la situación opuesta (18,3% vs 9,4%). Las tres escalas resultaron asociadas significativamente tanto con la clasificación ICO ( $p<0,001$  en los tres casos) como con la de Balducci ( $p<0,001$  en los tres casos). Comparativamente el mejor ajuste para ambas clasificaciones lo obtuvo el test del Reloj (AIC 177 en la

clasificación ICO y 189 en la de Balducci), seguido del MMSE (AIC 189 y 197, respectivamente) con la peor puntuación para el cuestionario de Pfeiffer (AIC 240 y 246). Como se observa, existe disparidad en los resultados con cada una de las escalas que responden a las características que las diferencian y que les aportan ventajas e inconvenientes según el contexto. Por ejemplo, el MMSE cuenta una sensibilidad y especificidad elevadas para la detección de demencia (85 y 90% respectivamente) gracias a que es uno de los que más dominios cognitivos abarca, sin embargo, su capacidad disminuye en caso de elevado nivel educativo y el tiempo que implica puede suponer un inconveniente en situaciones de alta carga asistencial. El test del reloj por su parte, aunque es rápido de realizar y también presenta elevada sensibilidad y especificidad (ambas del 85%), no valora la capacidad de memoria, requiere una visión adecuada para llevarlo a cabo y no está validado en pacientes con menos de 4 años de escolarización. En nuestra serie fue el que menor tasa de cumplimentación obtuvo, en muchos casos por limitaciones visuales para realizarlo o por analfabetismo. Por último, el cuestionario de Pfeiffer, está menos estudiado en este contexto y cubre menos dominios cognitivos, pero en cambio también es rápido de realizar y no contiene elementos visuales. Así pues, no existe ninguna escala ideal y la elección de una u otra va a depender del contexto en el que se emplee. En general, estaríamos de acuerdo en la recomendación más establecida que es el empleo del MMSE en el caso que podamos permitirnos una evaluación más detallada, con opción del uso herramientas cortas como el cuestionario de Pfeiffer o el test del reloj como cribado seguido de una evaluación más detallada en caso de detectar alguna alteración(287).

Consistente con lo descrito en estudios previos, en nuestra serie, el deterioro cognitivo también supuso un factor determinante a la hora de decidir el tratamiento(271,297). En la valoración de los factores asociados a la decisión de no administrar QT adyuvante, de las tres escalas de medida, el test del reloj fue el único que presentó correlación estadística, cuya asociación fue además independiente de la edad. No obstante, recordamos la limitación a la hora de extraer conclusiones en este sentido, de que el número de pacientes tratadas fue bajo.

En cuanto a las variables clínicas, la asociación estadística con el ECOG PS se repitió en las tres escalas. Esta asociación, documentada en la literatura, se presenta como una relación interdependiente en la que tanto el deterioro cognitivo tiene la capacidad de

afectar a la situación funcional como a la inversa(298,299). Como dato a tener en cuenta, los resultados de los estudios previos apoyan ampliamente la efectividad de la intervención física para mejorar la función cognitiva y la efectividad de la intervención cognitiva para mejorar aspectos del funcionamiento físico, por lo que una vez más, cabría plantearse la implementación de estas intervenciones en caso de detección de alteraciones a nivel cognitivo en nuestras pacientes(299,300). Adicionalmente, ninguna de las tres escalas se relacionó con la edad en nuestra serie, lo que enfatiza la importancia de no atribuir las alteraciones cognitivas a cambios propios del proceso normal del envejecimiento y de remitir a los pacientes a una valoración más profunda en caso de detectar alguna anomalía mediante dichas herramientas.

Por último, en referencia a la supervivencia, las tres escalas se asociaron estadísticamente con la supervivencia libre de deterioro (MMSE  $p<0,001$ , reloj  $p=0,003$  y Pfeiffer  $p=0,026$ ), poniendo en evidencia una vez más la importancia de su evaluación.

En la supervivencia global, el deterioro cognitivo ya había demostrado ser un factor predictor en pacientes ancianos oncológicos y no oncológicos, de forma que una de las dimensiones incluida en el modelo predictivo de expectativa de vida de Suemoto et al.(57,297). En nuestra serie, el MMSE y el test del reloj, pero no el cuestionario de Pfeiffer, mostraron correlación significativa ( $p<0,001$ ,  $p=0,003$  y  $p=0,067$ , respectivamente) en concordancia con el resultado de la revisión sistemática en pacientes ancianas con cáncer de mama de Van der Plas-Krijgsman et al. en la que el deterioro cognitivo (medido habitualmente mediante el MMSE) se mostró predictivo de supervivencia global y de discontinuación del tratamiento(265).

Para la supervivencia cáncer específica, se objetivó asociación con el MMSE y el cuestionario de Pfeiffer ( $p=0,01$  y  $p=0,019$ ) pero no con el test del reloj ( $p=0,125$ ). Esta asociación también ha sido reportada previamente en otros tumores como el cáncer de colon(297), y en cáncer de mama en estudios como el de Alatawi et al. publicado en 2021 donde la mortalidad específica por cáncer (además de la mortalidad global) fue superior en pacientes ancianas con deterioro cognitivo comparada con pacientes sin él (HR 1.13; IC95% 1.04–1.23)(301). Este fenómeno se ha atribuido a factores como el retraso diagnóstico, la discontinuación temprana del tratamiento y la menor probabilidad de recibir tratamientos con intención curativa que presentan las pacientes con deterioro

cognitivo(265,297,301,302). De la misma forma, en la supervivencia libre de recaída, se observó asociación estadística con el MMSE ( $p=0,023$ ) y el cuestionario de Pfeiffer ( $p=0,003$ ), pero no con el test del reloj.

Como se observa en nuestra serie, el test MMSE se presenta como el cuestionario más sólido como factor predictivo de supervivencia, por lo que seguiría siendo el recomendado para la práctica clínica en caso de disponer de los recursos necesarios.

### **Situación emocional:**

La depresión es un problema prevalente entre la población anciana con cáncer, con cifras que alcanzan hasta el 28% en pacientes mayores de 70 años(303). Su solapamiento con síntomas habitualmente asociados al cáncer como la pérdida de peso o la astenia, y con otras comorbilidades como el deterioro cognitivo o la alteración funcional, contribuyen a que sea una condición frecuentemente infradiagnosticada e infratratada en esta población(213,304,305). Como consecuencia, va a condicionar un empeoramiento en la calidad de vida de las pacientes, en la tolerancia y en la adherencia a los tratamientos(306–308).

La escala de depresión geriátrica de Yesavage (o GDS por sus siglas en inglés) es una de las herramientas más reconocidas y validadas para la detección de depresión en pacientes ancianos sin deterioro cognitivo y con deterioro cognitivo leve-moderado(105). Es además, la recomendada por las principales guías de tratamiento oncológico(78,82,83). En nuestro estudio, empleamos la versión abreviada de 15 preguntas, igualmente precisa y más rápida de completar en la práctica clínica(309).

En nuestra serie el 27% de las pacientes presentó un resultado alterado significativo de depresión en algún grado. La prevalencia fue algo superior a la reportada en estudios similares en ancianas con cáncer de mama localizado como el de Gironés et al.(260), Tometich et al.(304), o Coruch et al.(294) con cifras en torno al 16%.

La presencia de depresión se asoció estadísticamente con el ECOG PS  $\geq 2$ . Varios estudios previos han documentado la relación entre la depresión y el deterioro funcional. En la

cohorte del estudio ELCAPA, que incluyó 1121 pacientes con cáncer mayores de 70 años, el deterioro en la movilidad, en las ABVD y un PS  $\geq 2$  se asociaron de forma independiente a la depresión(303). En el estudio de Tometich et al. en pacientes con cáncer de mama localizado mayores de 60 años, la existencia de ansiedad y depresión al diagnóstico fueron predictivas de deterioro cognitivo y funcional en los primeros 24 meses tras el diagnóstico(304). Por último, Bartlett et al. identificaron la depresión como uno de los factores de riesgo de caídas en pacientes ancianas con cáncer de mama(310). De esta forma, se postula que las intervenciones dirigidas a la optimización de la situación emocional podrían, en última instancia, tener también impacto en la mejora funcional y cognitiva.

Analíticamente, la depresión se asoció con la presencia de anemia, hipoalbuminemia e hipoproteinemia. Entre las posibles explicaciones se encontraría la pérdida de apetito producida en muchas ocasiones en contexto de la clínica depresiva que podría conducir a la pérdida de peso y la malnutrición. Por otra parte, no se puede descartar que la peor situación nutricional (también asociada a la peor situación funcional) sea igualmente determinante de la clínica depresiva. De cualquier manera, la valoración conjunta es útil para planificar una intervención dirigida a la mejora de ambas.

En cuanto a la decisión terapéutica, en el análisis univariante de los factores asociados con la decisión de no administrar QT adyuvante, la depresión obtuvo asociación significativa ( $p=0,027$ ). Y es que, al igual que la presencia de deterioro cognitivo, las pacientes con depresión al diagnóstico también tienen menor probabilidad de recibir tratamiento definitivo, como se muestra en el estudio de Goodwin et al. que evaluó a más de 20.000 pacientes con cáncer de mama de entre 67 y 90 años(314).

Tanto la clasificación del ICO como de Balducci mostraron asociación estadística con la presencia de depresión, lo que era de esperar puesto que ambas la incluyen entre sus ítems, en el caso de la clasificación de Balducci englobada dentro de la presencia de síndromes geriátricos. El ajuste fue mejor para la clasificación del ICO (AIC 215 vs 234).

Por último, en relación a la supervivencia, la depresión ha sido ampliamente documentada como factor de riesgo de mortalidad en la población general, incluidos los pacientes ancianos(311)(312). La causa subyacente está por determinar y probablemente tenga una

explicación multifactorial entre la que se encuentra su asociación con la comorbilidad, el deterioro cognitivo y funcional, entre otros factores(312). En nuestro estudio la depresión obtuvo asociación significativa con la supervivencia libre de deterioro ( $p < 0,001$ ) así como con la supervivencia global ( $p < 0,001$ ). A pesar de que en la revisión sistemática de Bruijnen en pacientes con ancianos con cáncer en general, la situación emocional fue uno de los dominios menos consistentemente asociado a la supervivencia, en los estudios específicos en cáncer de mama sí se ha observado esta asociación con más frecuencia, observando asociación no sólo con la supervivencia global sino también con la supervivencia cáncer específica(257). En el metaanálisis recientemente publicado por Wang et al., tanto la ansiedad como la depresión se relacionaron negativamente con la supervivencia global (OR 1.30; 1.23-1.36), el riesgo de recurrencia (OR 1.24; 1.07-1.43) y la supervivencia específica por cáncer de mama (OR 1.29; 1.11-1.49)(313). Otro ejemplo es el estudio ya comentado de Goodwin et al. en el que se observó asociación con la mortalidad por todas las causas y con la mortalidad específica por cáncer de mama donde destaca un aumento del riesgo de esta última del 42% en las pacientes diagnosticadas de depresión(314). En nuestro estudio, sin embargo, la supervivencia cáncer específica no obtuvo correlación estadística ( $p = 0,598$ ), si bien es cierto que el número de eventos en el momento de la evaluación era bajo.

### **Situación social:**

No existe un acuerdo unánime sobre lo que se considera apoyo social. En la definición de Lin et al. se describe como “el conjunto de provisiones expresivas o instrumentales (percibidas o recibidas) proporcionadas por la comunidad, las redes sociales y las personas de confianza”(315). En el paciente anciano con cáncer, esta dimensión va a tener un gran impacto en su salud afectando a múltiples aspectos como la decisión terapéutica, la tolerancia al tratamiento, la calidad de vida e incluso la supervivencia(41,306,316–318).

Al igual que definiciones, hay diversas formas de evaluar el apoyo social que incluyen la percepción del paciente, el número de familiares, los recursos socio-económicos etc. Para nuestro estudio seleccionamos dos instrumentos: El cuestionario de MOS de apoyo social autopercebido en su versión simplificada a 5 ítems(319,320), uno de los más empleados

a nivel internacional; y la escala de valoración de riesgo socio-familiar de Gijón en su versión modificada(321), la más utilizada en nuestro medio y recomendada por el Grupo de Trabajo de oncogeriatría de la SEOM(78,85).

El resultado del apoyo social en nuestra serie refleja un nivel adecuado para la mayoría de las pacientes. Se observó un 8,3% de casos catalogado como con bajo apoyo social según la escala de MOS y un 6,5% de casos de deterioro social severo según la escala de Gijón (con un 17% de casos considerados en situación social intermedia). Aunque es cierto que tradicionalmente, la estructura familiar en nuestro país ha tendido a la preservación del apoyo social de las personas mayores, en los últimos años los cambios sociales, económicos y laborales están determinando la modificación de esas estructuras y el debilitamiento en la capacidad de apoyo a los pacientes ancianos. Con ello, es muy probable que en los próximos años el apoyo social suponga un problema cada vez mayor, como sucede ya en otros países desarrollados(322). En cuanto a otras series, la prevalencia del apoyo social es de las menos documentadas. En los estudios de intervenciones guiadas por la valoración geriátrica en pacientes ancianos con cáncer, la intervención a nivel social fue una de las más indicadas, con cifras del 20% en el estudio de Chaïbi et al.(323) y hasta el 46% en el de Caillet et al.(324), lo que supone una importante oportunidad de mejora antes del inicio del tratamiento oncológico.

La concordancia entre ambas escalas fue del 89,3%, pero el 75% de pacientes con deterioro social severo según la escala de Gijón tuvo una situación social adecuada según la escala de MOS. En consecuencia, no se observó asociación estadística entre ellas y el grado de acuerdo fue muy bajo ( $\kappa$ :0,129 [IC95%: -0,07-0,33];  $p=0,217$ ). En la evaluación de su asociación con las clasificaciones de ICO y Balducci, sólo la escala de Gijón se vio asociada significativamente con las dos clasificaciones ( $p=0,001$ ). Una posible explicación a este último dato podría encontrarse en el hecho de que, al ser un cuestionario basado en la autopercepción, los datos recogidos mediante la escala de MOS son comparativamente menos objetivos.

En relación a la asociación con variables clínicas, la escala de MOS no obtuvo asociación estadística con ninguna de ellas mientras que la escala de Gijón se asoció significativamente tanto con el ECOG PS ( $p=0,043$ ) como con la edad ( $p=0,019$ ). Se ha demostrado que la falta de apoyo social es un importante factor de riesgo de deterioro

funcional tanto en la población anciana en general como en pacientes con cáncer(325–327). De esta forma, las medidas dirigidas a la optimización del apoyo social podrían contribuir a mejorar y retrasar el deterioro funcional de las pacientes(328).

En nuestra serie, la situación social no se correlacionó con la decisión de no administrar tratamiento con QT adyuvante. Sin embargo, sí se ha documentado como un importante factor predictor de la tolerancia al tratamiento. Como ejemplos, tanto en la escala de predicción de toxicidad del CARG como en la recientemente publicada por Magnuson et al. específica para pacientes con cáncer de mama localizado, el soporte social es uno de los factores predictores independientes de toxicidad grave con la quimioterapia(41,51).

En lo referente a la supervivencia, ninguna de las dos escalas se relacionó con la supervivencia libre de deterioro. La escala de Gijón sí obtuvo asociación estadística tanto con la supervivencia global ( $p=0,011$ ) como con la supervivencia cáncer específica ( $p=0,002$ ) en contraposición a la escala de MOS que tampoco se asoció a ninguna de las dos. Al igual que las dimensiones comentadas previamente, la situación social también se ha demostrado asociada con la mortalidad en pacientes con cáncer de mama. En su estudio, Kroenke et al. analizaron prospectivamente el efecto del apoyo social en la mortalidad de 2835 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama. Como resultado obtuvieron que las pacientes socialmente aisladas antes del diagnóstico tenían un 66% más de riesgo de mortalidad por todas las causas (HR 1,66; IC95% 1,04-2,65) y un riesgo dos veces mayor de mortalidad por cáncer de mama (HR 2,14; IC95% 1,11-4,12) en comparación con las mujeres con más apoyo social(109). De esta manera y siendo una intervención en muchas ocasiones más disponible en la práctica que otras, se debería evaluar en todas las pacientes el soporte social al diagnóstico y poner en marcha las medidas necesarias en caso de detectar una situación de riesgo previa al inicio del tratamiento.

Como conclusión, y ante los resultados de ambas escalas, podemos decir que, en nuestro medio, la escala de valoración socio-familiar de Gijón se postula como la más adecuada y la que más información aporta para la evaluación de la esfera social en las pacientes ancianas con cáncer de mama localizado.

## **Síndromes geriátricos:**

Los síndromes geriátricos son un conjunto de cuadros o síntomas multifactoriales habitualmente originados por la conjunción de enfermedades con alta prevalencia en los ancianos y que suelen ser fuente de incapacidad funcional y social en el paciente. Los pacientes ancianos con cáncer experimentan una mayor prevalencia de estos síndromes que aquellos sin cáncer, entre los que destacan: problemas de audición, incontinencia urinaria, depresión y osteoporosis(111). En nuestra serie realizamos el cribado de los siguientes síndromes geriátricos, la mayoría de ellos incluidos en las recomendaciones de las guías de tratamiento oncológico de pacientes ancianos(85,183): Inmovilidad, inestabilidad y caídas en los últimos 6 meses, incontinencia urinaria o fecal, demencia, síndrome confusional, infecciones, desnutrición, baja agudeza visual o auditiva, depresión, insomnio y polifarmacia (considerado como toma de  $\geq 5$  fármacos al día). Como resultados obtuvimos que más de tres cuartos de la muestra (78%) presentaba algún síndrome geriátrico, con una media de 1,9. Pocos estudios en la literatura han recogido la prevalencia de los síndromes geriátricos y es difícil compararlos dada la variabilidad de síndromes contabilizada en cada uno. Como ejemplo de uno de ellos, el estudio de Gironés et al., realizado también en cáncer de mama localizado en pacientes ancianas, documentó una cifra bastante inferior a la nuestra (28%)(260), no obstante, en su caso sólo se contabilizaron la demencia, la depresión, el delirium, las caídas, el abuso y las fracturas espontáneas.

En nuestra serie, el síndrome geriátrico más común fue la presencia de polifarmacia (37,4%), seguida de la incontinencia urinaria (23%), la inestabilidad y caídas (20,3%), el insomnio (17,9%) y las alteraciones auditivas (15,5%). La polifarmacia, frecuentemente asociada a la edad y a la comorbilidad, constituye un riesgo aumentado de cometer errores con la medicación, padecer interacciones entre fármacos, toxicidad y baja adherencia al tratamiento(112). Es causa, además, de efectos adversos relacionados con la medicación como caídas y delirium que pueden conducir al deterioro funcional y la pérdida de autonomía del paciente, por lo que se recomienda su evaluación y ajuste como parte de la valoración geriátrica en oncología(329,330). En el estudio recientemente publicado de Choukroun et al., la prevalencia de la polifarmacia entre pacientes ancianos oncológicos ambulatorios alcanzó el 80,4%, y la revisión farmacéutica resultó en una tasa de deprescripción del 36% así como en la reducción significativa de la medicación

potencialmente inapropiada ( $p=0,002$ ) y de los efectos adversos relacionados con la medicación ( $p=0,02$ )(331).

Tanto el número como la presencia de síndromes geriátricos obtuvieron en nuestra serie asociación estadísticamente significativa con la peor situación funcional (ECOG PS) y alteraciones analíticas como la existencia de anemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia y un INL elevado, lo que refleja su interdependencia con la comorbilidad y la fragilidad.

La decisión de tratamiento con QT adyuvante también obtuvo asociación estadística con la presencia de algún síndrome geriátrico en el análisis univariante, de forma independiente de la edad ( $p=0,034$ ). Muestra de la importancia de esta condición en el paciente oncológico y su tratamiento es que, en la clasificación de fragilidad de Balducci, sólo la presencia de algún síndrome geriátrico ya implica su catalogación como paciente frágil, no candidato a tratamiento activo(60,61).

Por último, en relación a la supervivencia, los síndromes geriátricos se han demostrado factores predictivos de supervivencia global tanto en población general como oncológica(330,332). En concordancia, nuestro estudio también obtuvo asociación estadísticamente significativa entre el número de síndromes geriátricos, la supervivencia global (HR 1,875; IC95% 1,5-2,3;  $p<0,001$ ) y libre de deterioro (HR 1,690; IC95% 1,4-2,1;  $p<0,001$ ). Adicionalmente, se mostró también factor pronóstico de la supervivencia libre de recaída (HR 1,729; IC95% 1,3-2,4;  $p=0,001$ ) y de la supervivencia cáncer específica (HR 1,981; IC95% 1,3-2,9;  $p=0,010$ ), estas últimas escasamente evaluadas en la literatura y que podrían ser reflejo de su influencia en la decisión de tratamiento.

### **Expectativa de vida:**

La expectativa de vida es una de las dimensiones más importantes de la valoración geriátrica puesto que va a condicionar directamente la decisión de tratamiento quirúrgico(150), radioterápico(333), hormonal(226,302) y quimioterápico (334,335) así como el seguimiento de las pacientes(207) y en algunos países también la indicación de continuar con el cribado mamográfico(217,218). Su infraestimación conlleva el riesgo de

infratratamiento, del mismo modo que sobreestimarla puede llevarnos a indicar tratamientos excesivos y perjudiciales para el paciente(213).

Existen varios índices diseñados y validados para el cálculo de la expectativa de vida global del paciente. La mayoría de las variables que incluyen forman parte de la valoración geriátrica, como son: las comorbilidades, el índice de masa corporal, las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, la condición física y el estado de salud autopercebido. De entre los más recomendados y validados, utilizado en nuestro estudio, destaca el índice combinado de Lee-Schomberg(54–56), creado a partir de datos de población comunitaria de Estados Unidos para estimar la esperanza de vida a 5, 10 y 14 años. Posteriormente se publicó el índice de Suemoto(57) que incluye población comunitaria de Europa, México, Brasil e Inglaterra y estima el riesgo de mortalidad a 10 años. Aunque ambos tienen en cuenta la patología tumoral, se recomienda realizar el cálculo sin contar con ella para valorar cuál es la esperanza de vida independientemente del cáncer(83).

En nuestro estudio, la expectativa de vida calculada mediante el índice de Lee-Schomberg obtuvo un 46,3% de pacientes con esperanza de vida calculada superior a 10 años, un 24,3% entre 5 y 10 años y un 24,3% menor a 5 años. Destacamos cómo a pesar de contar con una media de edad próxima a los 80 años (79,9), casi la mitad de las pacientes presentaron con una esperanza de vida superior a 10 años.

En la evaluación de su asociación con los factores clínicos, el resultado de la escala Lee-Schomberg mostró asociación estadística esperable con la edad ( $p < 0,001$ ) y con el *performance status* según la escala ECOG ( $p = 0,001$ ), factor pronóstico clásico de supervivencia en pacientes oncológicos. El estadio avanzado al diagnóstico también se asoció significativamente con una peor esperanza de vida, de forma que las pacientes con estadios III, presentaban riesgos de mortalidad (independientes del cáncer) superiores a aquellas con estadios más bajos ( $p = 0,001$ ). Una posible explicación de este fenómeno es que, como hemos visto en apartados previos, aquellas pacientes con multimorbilidad y/o peor estado funcional tardan más en diagnosticarse.

De entre las variables clínicas, la anemia ( $p = 0,008$ ), la hipoalbuminemia ( $p = 0,004$ ) e hipoproteinemia ( $p = 0,001$ ) y el índice neutrófilo-linfocito ( $p = 0,001$ ) también presentaron

asociación significativa con la peor expectativa de vida. Estos factores ya se habían mostrado asociados en nuestra serie tanto con la situación funcional como con la malnutrición y la comorbilidad, dimensiones determinantes de la supervivencia del paciente. Este hallazgo concuerda con el publicado recientemente por Feliu et al. en su estudio de desarrollo de un índice de mortalidad temprana en pacientes ancianos oncológicos tratados con quimioterapia, donde tanto el ECOG (OR 2.3, IC95% 1.1–5.2), como los niveles de albúmina (OR 3.4, IC95% 1.7–6.6) y los de hemoglobina (OR 2.4, IC95% 1.2–4.7), resultaron factores predictores independientes de muerte precoz(242).

La expectativa de vida calculada obtuvo correlación significativa con la decisión de tratamiento con quimioterapia ( $p=0,001$ ). Del total de pacientes tratadas, el 73,7% tenían una expectativa superior a 10 años y el 26,3%, superior a 5 años. No hubo ninguna paciente con expectativa de vida inferior a 5 años que recibiera quimioterapia. Teniendo en cuenta que el resultado de la valoración geriátrica incluida la expectativa de vida fue ciego para el oncólogo prescriptor del tratamiento, este dato indica que la evaluación clínica habitual es capaz de discriminar aquellas pacientes con expectativa de vida corta. Sin embargo, de entre las pacientes con indicación de QT y expectativa de vida superior a 10 años, sólo recibió tratamiento un 37,8% por lo que puede que teniendo en cuenta el cálculo de la expectativa de vida esta cifra habría sido superior. De acuerdo con esta hipótesis, en el estudio de Kirkhus et al. se comparó la capacidad de discriminación de fragilidad entre el juicio clínico del oncólogo y la realización de una VG sistematizada. Como resultado obtuvieron un grado de concordancia pobre entre ambos criterios (índice Kappa 0.30; IC95% 0.19;  $p= 0.41$ ) y únicamente el basado en la VG se mostró factor pronóstico de supervivencia global(336).

En relación con la supervivencia, además de la asociación esperable con la supervivencia global (HR 1,945; IC95% 1,5-2,5;  $p<0,001$ ) y libre de deterioro (HR 2,021; IC 95% 1,6-2,6;  $p<0,001$ ), se observó asociación estadística entre la expectativa de vida y la supervivencia libre de recaída (HR 1,675; IC95% 1,1-2,4;  $p=0,008$ ) y cáncer específica (HR 1,802; IC 95% 1,1-2,9;  $p=0,012$ ). Esta última asociación podría explicarse por el hecho de que las pacientes con peor estado de salud recibieran menos tratamiento con intención curativa.

## **Clasificaciones de fragilidad:**

Dentro de la fragilidad, entendida como la disminución de la reserva fisiológica del paciente para adaptarse a una situación o agente estresor, existen dos modelos conceptuales. El primero, diseñado por Fried et.al en 2001(14), se basa en un fenotipo clínico que comprende cinco criterios: pérdida de peso, agotamiento, bajo desempeño físico, velocidad de la marcha lenta y debilidad muscular. El segundo, descrito por Rockwood(337), es un modelo de déficit acumulativo según el cual la fragilidad se considera una acumulación de déficits en diversos dominios. Tras la incorporación de la valoración geriátrica a la oncología, varios sistemas de clasificación se han desarrollado para tratar de clasificar a los pacientes según el grado de fragilidad con el fin de ayudar a la toma de decisiones terapéuticas, la mayoría basados en ese segundo enfoque de la acumulación de déficits detectados mediante la valoración geriátrica. Entre las clasificaciones más conocidas destacan la publicada por Balducci y Extermann en el año 2000(60,61), la diseñada por Droz et al. para la guía de SIOG de manejo del cáncer de próstata (que posee dos versiones)(62–64) y la de análisis de clase latente de Ferrat et al.(67). A partir de aquí, diferentes autores y centros han empleado variaciones de estas clasificaciones seleccionando distintos dominios de la VG así como diversos instrumentos de medida y puntos de corte, lo que dificulta la comparación de resultados entre ellas y por lo que, a día de hoy, no existe consenso a la hora de recomendar una específica(336,338–340). Para nuestro estudio escogimos como sistemas de clasificación de fragilidad la clasificación de Balducci, que tipifica a los pacientes en “fit”/robustos, vulnerables o frágiles; e incorporamos otra clasificación diseñada por el Instituto Catalán de Oncología dentro de su equipo multidisciplinar de oncohematogeriatría, que los divide en 4 tipos, de menor a mayor grado de fragilidad (anexo 3).

Como resultados, según la clasificación de Balducci, un 33,3% de pacientes fueron consideradas “fit”, un 22% vulnerables y un 44,7% frágiles frente al 61,8% de tipo I, el 22% de tipos II + III y el 14,6% de tipos IV según la clasificación del ICO. En relación a la prevalencia de fragilidad, en el estudio de Okonji et al, de las 326 pacientes ancianas con cáncer de mama localizado, el 44% fueron consideradas “fit” (categoría definida como no más de una alteración en la VG realizada)(244), cifra intermedia a la detectada mediante nuestras dos escalas. Por otra parte, el metaanálisis de Wang et. al. reportó también una prevalencia de fragilidad en pacientes con cáncer de mama del 43%(341).

No obstante, recalcamos la dificultad de establecer comparaciones en base a la diversidad en las formas de medida de los distintos estudios.

Ambas escalas obtuvieron asociación estadística, pero, como se puede observar, el grado de acuerdo entre ellas fue moderado ( $\kappa:0,416$ ;  $p<0,001$ ) con una concordancia tan sólo en el 51,2% de los casos. La clasificación de Balducci obtuvo mayor grado de fragilidad que la del ICO, de forma que entre las pacientes tipo I según la clasificación del ICO, el 18,7% de los casos fueron considerados vulnerables por Balducci y el 9,8% frágiles. Por el contrario, ningún caso de paciente considerada fit por Balducci obtuvo una puntuación en ICO superior a I. En este sentido, en el artículo de Ferrat et. al en el que se comparan las cuatro clasificaciones comentadas al inicio, la clasificación de Balducci parece que tiende a sobrediagnosticar la fragilidad con respecto al resto(67), lo que sería explicable, en parte, por el hecho de que la edad  $>85$  años ya supone de por sí un criterio de fragilidad según su clasificación. En ese mismo estudio, el grado de acuerdo entre las cuatro clasificaciones también fue moderado-bajo a pesar de que todas resultaron predictivas de supervivencia a un año y de ingresos no programados.

Todos los dominios de la valoración geriátrica, incluidos los síndromes geriátricos y la expectativa de vida, así como todas las escalas de medida (con la escala de MOS como única excepción), se asociaron significativamente con ambas clasificaciones. Esta relación, a pesar de que Balducci incluye un menor número de esferas (obviando algunas como la situación social o la nutricional), refleja la interrelación existente entre las distintas dimensiones y el impacto de todas ellas en la evaluación de la fragilidad. Destacamos que el ajuste en base al AIC, resultó mejor de forma general para la escala del ICO que para la de Balducci, lo que podría deberse al mismo motivo de tener en cuenta mayor número de dimensiones.

En relación a las variables clínicas, ambas clasificaciones se asociaron significativamente con el *performance status* (ECOG) ( $p=0,001$ ), lo que era esperable teniendo en cuenta que la situación funcional posee un peso importante en las dos. Por otra parte, observamos asociación entre las dos escalas y las variables analíticas: anemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e índice neutrófilo-linfocito, como reflejo de la relación ya reportada de dichas alteraciones analíticas con la mayoría de las variables de la valoración geriátrica. Por último y al igual que las escalas de cribado, destacamos la asociación entre

la clasificación de Balducci con el estadio y el tamaño tumoral y la del ICO con la afectación ganglionar, mostrando diagnósticos más avanzados a mayor grado de fragilidad.

Tanto la clasificación del ICO como la de Balducci obtuvieron asociación estadística con la decisión de administrar o no tratamiento con QT adyuvante en el análisis univariante, ( $p=0,002$  y  $p<0,001$ , respectivamente) que no se mantuvo en el multivariante realizado con las variables independientes de la edad. El 95% de las pacientes tratadas eran tipo I del ICO y un 5% tipo 2, mientras que para Balducci el 68% eran fit, el 11% vulnerable y el 21% frágil. Esto indicaría que el criterio clínico selecciona con bastante fiabilidad a las pacientes tratadas, asemejándose más a la primera clasificación que a la segunda. Adicionalmente, entre las pacientes tratadas con QT secuencial hubo mayor proporción de tipo I del ICO y fit de Balducci que entre aquellas tratadas con monoterapia (100% y 88% vs 91% y 63%) y también entre aquellas tratadas con QT neoadyuvante (100% y 63,6%, respectivamente). Sin embargo, de entre las pacientes no tratadas hubo un 48,3% de tipo I y un 22,4% de pacientes fit, lo que significaría que, en ausencia de esta información, el criterio clínico podría haber supuesto el infratratamiento de un porcentaje importante de pacientes. En este sentido, el estudio de Kirkhus et al. demostró una pobre concordancia entre la capacidad de discriminación de fragilidad del juicio clínico del oncólogo frente a la realización de una VG sistematizada (índice Kappa 0.30; IC95% 0.19;  $p=0.41$ ) aunque al contrario que en el nuestro, en su estudio la tendencia fue a infraestimar la fragilidad por parte del oncólogo(336).

Con respecto a la supervivencia, las dos clasificaciones se asociaron significativamente tanto con la supervivencia libre de deterioro (ICO [HR 2,428; IC95% 1,8-3,2;  $p<0,001$ ] y Balducci [HR 3,148; IC 95% 1,8-5,5;  $p<0,001$ ]), como con la supervivencia global (ICO [HR 2,618; IC95% 1,9-3,6;  $p<0,001$ ], Balducci [HR 3,858; IC95% 1,9-7,7;  $p<0,001$ ]), cáncer específica (ICO [HR 1,992; IC 95% 1,1-3,5;  $p=0,018$ ], Balducci [HR 3,391; IC95% 1,1-10,1;  $p=0,028$ ]) y libre de recaída (ICO [HR 1,996; IC95% 1,1-3,2;  $p=0,006$ ], Balducci [HR 2,457; IC95% 1,1-5,5;  $p=0,028$ ]). La asociación de la clasificación de Balducci con la supervivencia global ya había sido documentada previamente en estudios como el de Ferrat et al. y Kristjansson et al. (en el que se mostró también predictivo de complicaciones postoperatorias frente a los criterios de Fried)(67,339). Al igual que en el estudio de Ferrat, en nuestro estudio la mortalidad

global a 36 meses en el grupo de pacientes frágiles para Balducci fue menor que en la del ICO (35,3 vs 64,4%), lo que hace pensar que la de Balducci tiende a sobrediagnosticar la fragilidad, quizás por no contar con dimensiones predictivas de mortalidad como la nutrición o por el aumento progresivo de la expectativa de vida producido desde su publicación. Su asociación con la supervivencia cáncer específica y libre de recaída ha sido menos evaluada y aunque el número de eventos fue bajo en ambos casos, podría significar una vez más que las pacientes frágiles recibieron menos tratamiento. Estos datos aportan además información sobre el valor predictivo de la clasificación del ICO, no validada previamente.

Como conclusión, existe gran heterogeneidad y un grado de acuerdo limitado entre las distintas escalas de fragilidad empleadas en oncología, a pesar de lo cual se mantiene el valor pronóstico de todas, incluidas las dos empleadas en nuestro estudio, lo que refleja del buen valor pronóstico de las dimensiones de la VG que utilizan. Teniendo en cuenta los resultados expuestos, creemos que la clasificación del ICO sería superior a la de Balducci en la detección de fragilidad y por tanto de elección para emplear en este contexto. Quedaría por determinar si los resultados serían extrapolables al contexto metastásico así como a otras localizaciones tumorales.

### **Riesgo de toxicidad:**

La incorporación de la valoración geriátrica a la oncología ha supuesto una mejora a la hora de predecir el riesgo de toxicidad grave con la quimioterapia. Desde entonces, diversos estudios han evaluado la capacidad predictiva en dominios individuales de la valoración geriátrica donde la mayoría han resultado asociados. Sin embargo, existe gran variabilidad entre ellos en factores como el punto de corte de la edad, tipos de tumor, esquemas, intención del tratamiento o dominios de la VG considerados, lo que dificulta la generalización de los resultados. Como ejemplos, encontramos asociados al riesgo de toxicidad dominios como el cribado de fragilidad (VES-13 y G8)(247,342), la situación funcional(343), la capacidad cognitiva(343,344), la comorbilidad(345), el apoyo social(41), la presencia de síndromes geriátricos(346,347), la fragilidad(348), la situación nutricional(52,281) y el desempeño físico(349). Estos dos últimos destacados como los más predictivos de toxicidad en la revisión sistemática llevada a cabo por Bruijnen et al.

en 2019(257), mientras que en la de Van Der Plas et al., específica en cáncer de mama, fueron la comorbilidad y los síndromes geriátricos(265). Cabe destacar que, instrumentos de medida clásicos como el ECOG PS o el índice Karnofski han demostrado ser menos consistentes como factores predictivos en población anciana(41,350).

En este contexto se han desarrollado modelos predictivos de toxicidad grave incluyendo variables clínicas, analíticas y geriátricas. Entre ellos destacan las escalas CARG desarrollada por Hurria et al.(41), y la escala CRASH publicada por Extermann et al.(52). Ambas validadas y demostradas con capacidad predictiva similar(351). En nuestro estudio seleccionamos la escala CARG para el cálculo de toxicidad por no disponer todavía de la escala recientemente publicada por Magnuson et al. (*CARG-breast cáncer*) específica para QT adyuvante en cáncer de mama localizado(51).

Como resultados destacamos que, según la escala CARG, un 50% de las pacientes del estudio obtuvieron un riesgo alto de toxicidad con la administración de poli-quimioterapia, y hubo sólo un 3,3% de pacientes con bajo riesgo. Esto contrasta con el hecho de que según la clasificación de fragilidad del ICO, el 62% de las pacientes se consideraban robustas, lo que indica que además de la VG, parámetros como la función renal, la anemia y la edad, tienen un papel importante en la toxicidad que condiciona que la mitad de las pacientes ancianas con cáncer de mama localizado tengan alto riesgo de presentar toxicidades graves.

De entre las pacientes que recibieron QT (19 del total de la muestra), el riesgo predicho fue bajo en el 16,7%, medio en el 77,8% y alto en el 5,5%. Y aunque todas experimentaron toxicidad en algún grado, la tasa de toxicidades graves (grados 3-4) fue del 27,8% (16,7% hematológica y 11,1% no hematológica), similar a la publicada por Molina-Garrido et al. en su estudio del empleo de QT adyuvante en pacientes >65 años(236) y algo inferior a la de Brunello et al.(234) aunque la comparación directa no es posible por diferencias metodológicas como el empleo de esquemas de QT diferentes. Entre las pacientes que experimentaron toxicidades graves, no había ninguna con riesgo bajo de toxicidad, el 80% tenía un riesgo medio y el 20% un riesgo alto, por lo que, aunque el número de pacientes es bajo, en nuestro caso la escala CARG discrimina bien a aquellas con bajo riesgo.

El riesgo predicho de toxicidad, se asoció significativamente con la decisión médica de no administrar tratamiento con QT en las pacientes con indicación ( $p=0,003$ ), de forma que el 70,7% de pacientes en las que se desestimó el tratamiento presentaban alto riesgo de toxicidad calculado, sin ningún caso de riesgo bajo. Adicionalmente, obtuvo asociación también con la probabilidad de recibir antraciclinas ( $p=0,024$ ), pero no con otros factores como la reducción de dosis, el empleo de factores estimuladores de colonias, los retrasos o la probabilidad de completar el tratamiento. Uno de los motivos más probables es que esta herramienta está diseñada para la detección de toxicidades graves, pero para los factores comentados relacionados con la tolerancia al tratamiento, las toxicidades más leves como las grado 2, juegan también un papel importante que condiciona la cumplimentación en mayor proporción que en las pacientes jóvenes. Muestra de ello es que, en nuestra serie, la tasa de interrupción precoz del tratamiento, de retrasos y de reducción de dosis fue de casi el doble que la de toxicidades graves, a costa de las toxicidades de menor grado. En el futuro sería interesante el desarrollo de modelos predictivos que tuvieran en cuenta también estas variables ya que se ha demostrado su influencia en la eficacia del tratamiento con impacto en la supervivencia(352). De la misma forma, harían falta también escalas predictivas de toxicidad de otros tipos de tratamientos cada vez más empleados en cáncer de mama como pueden ser las terapias dirigidas o la inmunoterapia.

Por último, el riesgo predicho de toxicidad por la escala CARG obtuvo asociación estadística tanto con la supervivencia libre de deterioro ( $p=0,001$ ) como con la supervivencia global ( $p=0,001$ ) de forma independiente de la administración o no de QT, lo que probablemente sea un reflejo del alto valor predictivo de supervivencia ya demostrado de las variables que lo componen, como la anemia, la edad, la situación funcional o los síndromes geriátricos.

Para concluir, destacamos que las intervenciones basadas en las alteraciones detectadas mediante la valoración geriátrica han demostrado su capacidad para reducir la tasa de toxicidades graves e incrementar la cumplimentación del tratamiento, lo que avala su implementación en la práctica clínica(116,353).

## **Importancia de la supervivencia libre de deterioro**

Por último y como reflexión final de la discusión, se ha querido destacar la importancia del concepto de supervivencia libre de deterioro en nuestro estudio como característica diferencial en la población anciana.

Como ya se ha expuesto previamente, en la práctica clínica, un porcentaje importante de pacientes abandona el seguimiento por deterioro clínico no condicionado por la enfermedad oncológica y/o fallece a causa de los riesgos competitivos de mortalidad. Este primer grupo no se ve reflejado en los estudios y no se incluye dentro de los datos recogidos por la supervivencia global, de forma que las conclusiones que se derivan de los tratamientos administrados así como sus riesgos y beneficios no la tienen en cuenta. En nuestro estudio hemos querido incluir a esa parte de la población que no encontramos entre las pacientes jóvenes y determinar si la valoración geriátrica tiene valor predictivo para detectarla puesto que son aquellas pacientes en las que la decisión terapéutica es más dificultosa y en las que preservar la calidad de vida debería suponer el objetivo principal.

# CONCLUSIONES

- En nuestro estudio se demuestra el valor predictivo de la valoración geriátrica a la hora de discriminar aquellas pacientes que abandonarán el seguimiento a causa de deterioro clínico o fallecimiento por causa no tumoral. Tanto la clasificación del ICO como de Balducci se asociaron significativamente con la supervivencia libre de deterioro y con la supervivencia global.
- Con una media de edad de 79,7 años, la forma de diagnóstico más habitual en nuestro medio fue la presencia de clínica (78%), el subtipo tumoral más habitual fue el luminal B (57%) y el estadio más prevalente al diagnóstico, el estadio II (42%). El 76% de las pacientes con indicación de quimioterapia según los criterios basados en el subtipo histopatológico y el estadio clínico no recibieron tratamiento, en su mayoría por decisión médica (94%). Todas las pacientes tratadas con QT experimentaron toxicidad secundaria al tratamiento a pesar del ajuste en los esquemas y de las terapias de soporte, lo que condicionó una elevada tasa de incumplimentación del tratamiento.
- Entre el 54 y el 59% de las pacientes tuvieron indicación de realización de valoración geriátrica según las escalas de cribado y entre el 62 y el 33% fueron candidatas a tratamiento estándar según las clasificaciones de fragilidad del ICO y Balducci, respectivamente.
- A 36 meses, la supervivencia libre de deterioro fue del 76%, la supervivencia global del 81,9%, la supervivencia libre de progresión del 90,3% y la supervivencia cáncer específica del 93,6%.
- El ECOG (PS) se asoció significativamente con la presencia de alteraciones en todas las dimensiones de la valoración geriátrica. La anemia, la hipoproteïnemia y la hipoalbuminemia resultaron factores predictivos de fragilidad, deterioro funcional, alteración emocional, presencia de comorbilidad, alteración nutricional, síndromes geriátricos y peor expectativa de vida. El estadio tumoral más avanzado se asoció con alteraciones en las escalas de screening, mayor grado de fragilidad en las clasificaciones de ICO y Balducci y peor expectativa de vida.

- En general, el grado de acuerdo entre las escalas de la valoración geriátrica que evalúan el mismo dominio fue bajo. En base a la información aportada, las escalas recomendadas en nuestro medio serían: VES-13 o G8 (cribado de fragilidad), índice de Barthel (ABVD), escala de Lawton-Brody (AIVD), escala CIRS-G (comorbilidad), MNA (nutrición), MMSE (capacidad cognitiva), GDS (situación emocional), escala de Gijón (situación social), síndromes geriátricos, índice de Lee-Schomberg (expectativa de vida) y clasificación ICO (clasificación de fragilidad).
- Todos los dominios de la valoración geriátrica, incluidos los síndromes geriátricos y la expectativa de vida, así como todas las escalas de medida (a excepción de la escala de MOS) se asociaron significativamente con las dos clasificaciones de fragilidad (ICO y Balducci). El ajuste en base al AIC, resultó mejor de forma general para la escala de ICO que para la de Balducci.
- Las variables analíticas: anemia, hipoproteinemia, hipoalbuminemia e índice neutrófilo/linfocito resultaron importantes factores pronósticos tanto de supervivencia libre de deterioro como de supervivencia global. El estadio y el Ki-65 fueron los factores asociados al tumor con valor predictivo para la supervivencia cáncer específica y libre de progresión. La mejoría en ambas supervivencias se asoció con el tratamiento quirúrgico pero no con la quimioterapia.
- Todas las esferas incluidas en la valoración geriátrica excepto la situación social medida por las dos escalas (MOS y Gijón), obtuvieron una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de deterioro en nuestro estudio.
- En nuestro medio, el factor principal asociado con la decisión de no administrar quimioterapia adyuvante, en ausencia de la información aportada por la valoración geriátrica, fue la edad.

- El 50% de las pacientes obtuvieron alto riesgo de toxicidad calculada por la escala CARG. Ninguna paciente de las que experimentaron toxicidades graves presentaba riesgo alto de toxicidad. El riesgo predicho de toxicidad se asoció significativamente tanto con la supervivencia libre de deterioro como con la supervivencia global, de forma independiente de la administración o no de QT.

# LIMITACIONES

- Teniendo en consideración la biología y el patrón de recaída del cáncer de mama, el tiempo de seguimiento de nuestro estudio puede considerarse corto y sería necesario esperar a tener mayor número de eventos para extraer conclusiones sólidas en cuanto a la supervivencia libre de recaída y cáncer específica.
- No disponemos de grupo comparativo de pacientes jóvenes con el que poder contrastar teorías como el hecho de que los subtipos tumorales de las pacientes ancianas presenten mejor o peor pronóstico que los de las jóvenes.
- Actualmente, con la reciente publicación de la escala de predicción de toxicidad *CARG breast cancer*, esta sería más adecuada que la escala *CARG* para el estudio de la toxicidad por quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama.
- Puesto que el resultado de la valoración geriátrica fue ciego para el oncólogo, no se pudo determinar el impacto de su empleo en las decisiones terapéuticas ni de las posibles intervenciones en los resultados en salud de las pacientes.

# **BIBLIOGRAFÍA**

1. Instituto Nacional de Estadística. Anuario Estadístico de España 2019. INE [Internet]. 2019;1–621. Available from: [https://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuarios\\_mnu.htm](https://www.ine.es/prodyser/pubweb/anuarios_mnu.htm)
2. INE: Censos de Población y Vivienda. 2019: Estadística del Padrón continuo a 1-1-2019. Proyecciones de población. [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736177012&menu=publi&idp=1254734710990](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177012&menu=publi&idp=1254734710990)
3. Pérez Díaz, Julio; Abellán García, Antonio; Aceituno Nieto PRF, Diego. Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos [Internet]. Madrid; 2020. Available from: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>
4. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [Internet]. [cited 2020 Sep 29]. Available from: <https://www.redecan.org>
5. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. Vol. 153, Cell. Cell Press; 2013.
6. Anisimov VN. The relationship between aging and carcinogenesis: A critical appraisal. Vol. 45, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd; 2003. p. 277–304.
7. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Vol. 144, Cell. Elsevier; 2011. p. 646–74.
8. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. Cancer Discov. 2022 Jan 1;12(1):31–46.
9. K, Honoki, Fujii H, Tsukamoto S, Kishi S, Tsujiuchi T TY. Crossroads of hallmarks in aging and cancer: Anti-aging and anti-cancer target pathways can be shared? Trends Cancer Res. 2016;11:39–59.
10. Aunan JR, Cho WC, Søreide K. The Biology of Aging and Cancer: A Brief Overview of Shared and Divergent Molecular Hallmarks. Aging Dis. 2017 Oct 1;8(5):628.
11. Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, et al. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? Crit Rev Oncol Hematol. 2018 Nov 1;131:16–23.
12. Lichtman SM. Chemotherapy in the Elderly. Semin Oncol. 2004 Apr 1;31(2):160–74.
13. Hamerman D. Toward an understanding of frailty. Ann Intern Med. 1999 Jun 1;130(11):945–50.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. J Gerontol Med Sci Copyr. 2001;56(3):146–56.
15. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. Evaluación de la comorbilidad en la población anciana: Utilidad y validez de los instrumentos de medida. Vol. 45, Revista Espanola de Geriatria y Gerontologia. Ediciones Doyma, S.L.; 2010. p. 219–28.
16. Janssen-Heijnen MLG, Houterman S, Lemmens VEPP, Louwman MWJ, Maas HAAM, Coebergh JWW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: A population-based approach. Vol. 55, Critical Reviews in Oncology/Hematology. Elsevier Ireland Ltd; 2005. p. 231–40.
17. Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast

- cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jul 20;103(14):1101–11.
18. Hurria A, Leung D, Trainor K, Borgen P, Norton L, Hudis C. Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003 May 1;46(2):121–6.
  19. Jørgensen TL, Hallas J, Friis S, Herrstedt J. Comorbidity in elderly cancer patients in relation to overall and cancer-specific mortality. *Br J Cancer.* 2012 Mar 27;106(7):1353–60.
  20. Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: Five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012 Sep;65(9):989–95.
  21. Nightingale G, Skonecki E, Boparai MK. The Impact of Polypharmacy on Patient Outcomes in Older Adults With Cancer. *Cancer J.* 2017 Jul 1;23(4):211–8.
  22. Turner JP, Shakib S, Singhal N, Hogan-Doran J, Prowse R, Johns S, et al. Prevalence and factors associated with polypharmacy in older people with cancer. *Support Care Cancer.* 2014;22(7):1727–34.
  23. Sedrak MS, Freedman RA, Cohen HJ, Muss HB, Jatoi A, Klepin HD, et al. Older adult participation in cancer clinical trials: A systematic review of barriers and interventions. *CA Cancer J Clin.* 2020 Oct;caac.21638.
  24. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: Known problem, little progress. Vol. 30, *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology; 2012. p. 2036–8.
  25. Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, et al. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults With Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3826–33.
  26. Rocque GB, Williams GR. Bridging the data-free zone: Decision making for older adults with cancer. Vol. 37, *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology; 2019. p. 3469–72.
  27. Soto Perez De Celis E, Li D, Sun C-L, Kim H, Twardowski P, Fakih M, et al. Patient-defined goals and preferences among older adults with cancer starting chemotherapy (CT). *J Clin Oncol* [Internet]. 2018 May 20;36(15\_suppl):10009. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15\\_suppl.10009](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.10009)
  28. Swaminathan D, Swaminathan V. Geriatric oncology: problems with under-treatment within this population. Vol. 12, *Cancer Biology and Medicine.* Cancer Biology and Medicine; 2015. p. 275–83.
  29. Denham MJ. Dr Marjory Warren CBE MRCS LRCP (1897–1960): the Mother of British Geriatric Medicine. *J Med Biogr.* 2011 Aug 2;19(3):105–10.
  30. Warren MW. Care of Chronic Sick. *BMJ.* 1943 Dec 25;2(4329):822–3.
  31. Rubenstein LZ, Siu AL, Wieland D. Comprehensive geriatric assessment: Toward understanding its efficacy. *Aging Clin Exp Res.* 1989 Dec 1;1(2):87–98.
  32. Cohen HJ, Feussner JR, Weinberger M, Carnes M, Hamdy RC, Hsieh F, et al. A Controlled Trial of Inpatient and Outpatient Geriatric Evaluation and Management. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):905–12.
  33. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, Langhorne P, Burke O, Harwood RH, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2017.
  34. Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department - The DEED II study. *J Am*

- Geriatr Soc. 2004 Sep;52(9):1417–23.
35. Frese T, Deutsch T, Keyser M, Sandholzer H. In-home preventive comprehensive geriatric assessment (CGA) reduces mortality-A randomized controlled trial. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012 Nov;55(3):639–44.
  36. Keeler EB, Robalino DA, Frank JC, Hirsch SH, Maly RC, Reuben DB. Cost-effectiveness of outpatient geriatric assessment with an intervention to increase adherence. *Med Care.* 1999;37(12):1199–206.
  37. Extermann M. Geriatric Oncology: An Overview of Progresses and Challenges. *Cancer Res Treat.* 2010;42(2):61.
  38. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982 Jan 1;5(6):649–55.
  39. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer.* 1948;1(4):634–56.
  40. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, et al. Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):494–502.
  41. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *Journal of Clinical Oncology.* 2011 Sep 1;29(25):3457–65.
  42. Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol.* 1998;16(4):1582–7.
  43. Giantin V, Valentini E, Iasevoli M, Falci C, Siviero P, De Luca E, et al. Does the multidimensional prognostic index (MPI), based on a comprehensive geriatric assessment (CGA), predict mortality in cancer patients? Results of a prospective observational trial. *J Geriatr Oncol.* 2013 Jul;4(3):208–17.
  44. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, Blanc JF, Ceccaldi J, Mertens C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol.* 2012 May 20;30(15):1829–34.
  45. Ommundsen N, Wyller TB, Nesbakken A, Jordhøy MS, Bakka A, Skovlund E, et al. Frailty Is an Independent Predictor of Survival in Older Patients With Colorectal Cancer. *Oncologist.* 2014 Dec;19(12):1268–75.
  46. Brunello A, Fontana A, Zafferri V, Panza F, Fiduccia P, Basso U, et al. Development of an oncological-multidimensional prognostic index (Onco-MPI) for mortality prediction in older cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 May 1;142(5):1069–77.
  47. Kanesvaran R, Li H, Koo KN, Poon D. Analysis of prognostic factors of comprehensive geriatric assessment and development of a clinical scoring system in elderly Asian patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3620–7.
  48. Kenis C, Decoster L, Bastin J, Bode H, Van Puyvelde K, De Grève J, et al. Functional decline in older patients with cancer receiving chemotherapy: A multicenter prospective study. *J Geriatr Oncol.* 2017 May 1;8(3):196–205.
  49. RA A, D P, HS R, R G, BL van L, C W, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. Vol. 65, *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* Crit Rev Oncol Hematol; 2008. p. 156–63.
  50. Hurria A, Mohile S, Gajra A, Klepin H, Muss H, Chapman A, et al. Validation of

- a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016 Jul 10;34(20):2366–71.
51. Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, et al. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Jan 14;JCO.20.02063.
  52. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012 Jul 1;118(13):3377–86.
  53. Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, O'Dwyer PJ, Bonomi P, Benson AB. MAX2 - A convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity: Validation in ECOG trials. *Eur J Cancer*. 2004 May;40(8):1193–8.
  54. Lee SJ, Lindquist K, Segal MR, Covinsky KE. Development and validation of a prognostic index for 4-year mortality in older adults. *J Am Med Assoc*. 2006 Feb 15;295(7):801–8.
  55. Lee SJ, Boscardin WJ, Kirby KA, Covinsky KE. Individualizing life expectancy estimates for older adults using the gompertz law of human mortality. *PLoS One*. 2014 Sep 29;9(9).
  56. Schonberg MA, Davis RB, McCarthy EP, Marcantonio ER. External Validation of an Index to Predict Up to 9-Year Mortality of Community-Dwelling Adults Aged 65 and Older. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Aug 1;59(8):1444–51.
  57. Suemoto CK, Ueda P, Beltrán-Sánchez H, Lebrão ML, Duarte YA, Wong R, et al. Development and validation of a 10-year mortality prediction model: Meta-analysis of individual participant data from five cohorts of older adults in developed and developing countries. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(3):410–6.
  58. Hamaker ME, Schiphorst AH, Ten Bokkel Huinink D, Schaar C, Van Munster BC. The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients—a systematic review. Vol. 53, *Acta Oncologica*. Informa Healthcare; 2014. p. 289–96.
  59. Molina Garrido María José GPC. Oncogeriatría: una forma de optimizar la atención global del paciente anciano con cáncer. *Nutr Hosp*. 2016;33(Suppl 1):31–9.
  60. Balducci L, Beghe C. The application of the principles of geriatrics to the management of the older person with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2000 Sep;35(3):147–54.
  61. Balducci L, Extermann M. Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *Oncologist*. 2000 Jun 1;5(3):224–37.
  62. Droz JP, Balducci L, Bolla M, Emberton M, Fitzpatrick JM, Joniau S, et al. Management of prostate cancer in older men: Recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Vol. 106, *BJU International*. Blackwell Publishing Ltd; 2010. p. 462–9.
  63. Droz JP, Aapro M, Balducci L, Boyle H, Van den Broeck T, Cathcart P, et al. Management of prostate cancer in older patients: Updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. Vol. 15, *The Lancet Oncology*. Lancet Publishing Group; 2014. p. e404–14.
  64. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, Hughes S, Mottet N, Oudard S, et al. Management of Prostate Cancer in Elderly Patients: Recommendations of a Task

- Force of the International Society of Geriatric Oncology. Vol. 72, European Urology. Elsevier B.V.; 2017. p. 521–31.
65. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, et al. Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012 Aug;23(8):2166–72.
  66. Ferrat E, Audureau E, Paillaud E, Liuu E, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Four distinct health profiles in older patients with cancer: Latent class analysis of the prospective elcapa cohort. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(12):1653–60.
  67. Ferrat E, Paillaud E, Caillet P, Laurent M, Tournigand C, Lagrange JL, et al. Performance of four frailty classifications in older patients with cancer: Prospective elderly cancer patients cohort study. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 1;35(7):766–77.
  68. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: An update on SIOG recommendations. Vol. 26, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2015. p. 288–300.
  69. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999 Feb;15(2):116–22.
  70. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Curé H, Rousselot H, et al. Screening for Vulnerability in Older Cancer Patients: The ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014 Dec 11;9(12):e115060.
  71. van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. Vol. 10, *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 847–58.
  72. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: A systematic review. Vol. 13, *The Lancet Oncology*. Elsevier; 2012. p. e437–44.
  73. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, et al. The vulnerable elders survey: A tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1691–9.
  74. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP, et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):802–10.
  75. Luciani A, Ascione G, Bertuzzi C, Marussi D, Codecà C, Di Maria G, et al. Detecting disabilities in older patients with cancer: Comparison between comprehensive geriatric assessment and vulnerable elders survey-13. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2046–50.
  76. Stokoe\* JM, Pearce J, Sinha R, Ring A. G8 and VES-13 scores predict chemotherapy toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2012 Oct 1;3:S81.
  77. Huisman MG, Audisio RA, Ugolini G, Montroni I, Vigano A, Spiliotis J, et al. Screening for predictors of adverse outcome in onco-geriatric surgical patients: A multicenter prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jul 1;41(7):844–51.
  78. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Blanco R, Saldaña J, Feliú J, Antonio M, et al. Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding

- comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol*. 2018 Jul 1;9(4):337–45.
79. Yokom DW, Alibhai SMH, Sattar S, Krzyzanowska MK, Puts MTE. Geriatric oncology screening tools for CGA-based interventions: results from a phase II study of geriatric assessment and management for older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2018 Nov 1;9(6):683–6.
  80. World Health Organization. WHO | Men, ageing and health: Achieving health across the life span [Internet]. Geneva; 2008 [cited 2020 Nov 20]. Available from: <https://www.who.int/ageing/publications/men/en/>
  81. Mohile SG, Velarde C, Hurria A, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, et al. Geriatric assessment-guided care processes for older adults: A Delphi consensus of geriatric oncology experts. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2015 Sep 1;13(9):1120–30.
  82. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: Asco guideline for geriatric oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2326–47.
  83. Walter LC, Chair V, Baumgartner J, Browner IS, Burhenn P, Jay Cohen H, et al. Continue NCCN Guidelines Version 1.2020 Older Adult Oncology [Internet]. 2020 [cited 2020 Oct 1]. Available from: <https://moffitt.org/eforms/>
  84. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International society of geriatric oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. Vol. 32, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2014. p. 2595–603.
  85. Sarrió RG, Rebollo · M Antonio, Molina Garrido · M J, Guillén-Ponce · C, Blanco · R, Gonzalez Flores · E, et al. General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force’s position statement. *Clin Transl Oncol*. 2018;(20):1246–51.
  86. O’Donovan A, Mohile SG, Leech M. Expert consensus panel guidelines on geriatric assessment in oncology. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2015 Jul 1;24(4):574–89.
  87. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965 Feb 1;14:61–5.
  88. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged: The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA J Am Med Assoc*. 1963 Sep 21;185(12):914–9.
  89. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Jan 1;9(3):179–86.
  90. Richardson S. The Timed “Up & Go”: A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb 1;39(2):142–8.
  91. Stafford RS, Cyr PL. The impact of cancer on the physical function of the elderly and their utilization of health care. *Cancer*. 1997 Nov 15;80(10):1973–80.
  92. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med*. 1994 Jan 15;120(2):104–10.
  93. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
  94. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH, et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: Application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res*.

- 1992;41(3):237–48.
95. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer’s disease. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Nov;53(11):1897–904.
  96. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
  97. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695–9.
  98. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short orientation-memory-concentration test of congestive impairment. *Am J Psychiatry.* 1983;140(6):734–9.
  99. Pfeiffer E. A Short Portable Mental Status Questionnaire for the Assessment of Organic Brain Deficit in Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23(10):433–41.
  100. Sunderland T, Hill JL, Mellow AM, Lawlor BA, Gundersheimer J, Newhouse PA, et al. Clock Drawing in Alzheimer’s Disease: A Novel Measure of Dementia Severity. *J Am Geriatr Soc.* 1989;37(8):725–9.
  101. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: A cognitive “vital signs” measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(11):1021–7.
  102. Kok RM, Reynolds CF. Management of depression in older adults: A review. Vol. 317, *JAMA - Journal of the American Medical Association.* American Medical Association; 2017. p. 2114–22.
  103. Kua J. The prevalence of psychological and psychiatric sequelae of cancer in the elderly - how much do we know? *Ann Acad Med Singapore.* 2005 Apr;34(3):250–6.
  104. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: Geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):380–6.
  105. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: A preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982;17(1):37–49.
  106. Alexandre J, Gross-Goupil M, Falissard B, Nguyen ML, Gornet JM, Misset JL, et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Ann Oncol.* 2003 Jan 1;14(1):36–41.
  107. Pressoir M, Desné S, Berchery D, Rossignol G, Poiree B, Meslier M, et al. Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in french comprehensive cancer centres. *Br J Cancer.* 2010 Mar;102(6):966–71.
  108. Aaldriks AA, van der Geest LGM, Giltay EJ, le Cessie S, Portielje JEA, Tanis BC, et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol.* 2013 Jul;4(3):218–26.
  109. Kroenke CH, Kubzansky LD, Schernhammer ES, Holmes MD, Kawachi I. Social networks, social support, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol.* 2006 Mar 1;24(7):1105–11.
  110. Palacios M, Puente O, García G. Resultados de la aplicación de una escala de valoración socio familiar en Atención Primaria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 1994;(29):239–45.

111. Mohile SG, Fan L, Reeve E, Jean-Pierre P, Mustian K, Peppone L, et al. Association of cancer with geriatric syndromes in older medicare beneficiaries. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1458–64.
112. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1453–9.
113. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O’Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person’s Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72–83.
114. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med*. 1991 Sep 1;151(9):1825–32.
115. Festen S, Kok M, Hopstaken JS, van der Wal-Huisman H, van der Leest A, Reyners AKL, et al. How to incorporate geriatric assessment in clinical decision-making for older patients with cancer. An implementation study. *J Geriatr Oncol*. 2019 Nov 1;10(6):951–9.
116. Kalsi T, Babic-Illman G, Ross PJ, Maisey NR, Hughes S, Fields P, et al. The impact of comprehensive geriatric assessment interventions on tolerance to chemotherapy in older people. *Br J Cancer*. 2015 Apr 28;112(9):1435–44.
117. Kenis C, Heeren P, Decoster L, Van Puyvelde K, Conings G, Cornelis F, et al. A Belgian survey on geriatric assessment in oncology focusing on large-scale implementation and related barriers and facilitators. *J Nutr Heal Aging*. 2016 Jan 1;20(1):60–70.
118. To THM, Soo WK, Lane H, Khattak A, Steer C, Devitt B, et al. Utilisation of geriatric assessment in oncology - a survey of Australian medical oncologists. *J Geriatr Oncol*. 2019 Mar 1;10(2):216–21.
119. Puts MTE, Strohschein FJ, Del Giudice ME, Jin R, Loucks A, Ayala AP, et al. Role of the geriatrician, primary care practitioner, nurses, and collaboration with oncologists during cancer treatment delivery for older adults: A narrative review of the literature. *J Geriatr Oncol*. 2018 Jul 1;9(4):398–404.
120. McKenzie GAG, Bullock AF, Greenley SL, Lind MJ, Johnson MJ, Pearson M. Implementation of geriatric assessment in oncology settings: A systematic realist review. *J Geriatr Oncol*. 2020 Jan 1;12(1):22–33.
121. Gironés R, Morilla I, Guillen-Ponce C, Torregrosa MD, Paredero I, Bustamante E, et al. Geriatric oncology in Spain: survey results and analysis of the current situation. *Clin Transl Oncol*. 2018 Aug 1;20(8):1087–92.
122. Mohile SG, Magnuson A, Pandya C, Velarde C, Duberstein P, Hurria A, et al. Community oncologists’ decision-making for treatment of older patients with cancer. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2018 Mar 1;16(3):301–9.
123. Magnuson A, Dale W, Mohile S. Models of Care in Geriatric Oncology. *Curr Geriatr Reports*. 2014 Sep;3(3):182–9.
124. Hurria A, Lichtman SM, Gardes J, Li D, Limaye S, Patil S, et al. Identifying vulnerable older adults with cancer: Integrating geriatric assessment into oncology practice. *J Am Geriatr Soc*. 2007 Oct;55(10):1604–8.
125. Hurria A, Cirrincione CT, Muss HB, Kornblith AB, Barry W, Artz AS, et al. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1290–6.

126. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, Del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer*. 1996 Jan 15;77(2):395–401.
127. Williams GR, Deal AM, Jolly TA, Alston SM, Gordon BBE, Dixon SA, et al. Feasibility of geriatric assessment in community oncology clinics. *J Geriatr Oncol*. 2014 Jul 1;5(3):245–51.
128. Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, et al. Developing a cancer-specific geriatric assessment: A feasibility study. Vol. 104, *Cancer*. Cancer; 2005. p. 1998–2005.
129. Hurria A, Akiba C, Kim J, Mitani D, Loscalzo M, Katheria V, et al. Reliability, validity, and feasibility of a computer-based geriatric assessment for older adults with cancer. *J Oncol Pract*. 2016 Dec 1;12(12):e1025–34.
130. Loh KP, McHugh C, Mohile SG, Mustian K, Flannery M, Klepin H, et al. Using Information Technology in the Assessment and Monitoring of Geriatric Oncology Patients. Vol. 20, *Current Oncology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2018.
131. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to stop saying geriatric assessment is too time consuming. Vol. 35, *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017. p. 2871–4.
132. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. *Cancer Today*, dates from GLOBOCAN 2020 [Internet]. [cited 2020 Dec 26]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
133. Howlader N, Noone AM, Krapcho M et al. (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2017*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
134. INEbase / Sociedad /Salud /Estadística de defunciones según la causa de muerte / Últimos datos [Internet]. [cited 2020 Dec 28]. Available from: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)
135. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the st gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast Cancer 2013. *Ann Oncol*. 2013 Sep 1;24(9):2206–23.
136. Jézéquel P, Sharif Z, Lasla H, Gouraud W, Guérin-Charbonnel C, Champion L, et al. Gene-expression signature functional annotation of breast cancer tumours in function of age. *BMC Med Genomics*. 2015 Nov 23;8(1):80.
137. Sami G. Diab, Richard M. Elledge GMC. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Apr 5;92(7):550–6.
138. Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, et al. Age-Specific Changes in Intrinsic Breast Cancer Subtypes: A Focus on Older Women. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):1076–83.
139. Schonberg MA, Marcantonio ER, Li D, Silliman RA, Ngo L, McCarthy EP. Breast cancer among the oldest old: Tumor characteristics, treatment choices, and survival. *J Clin Oncol*. 2010 Apr 20;28(12):2038–45.
140. de Kruijf EM, Bastiaannet E, Rubertá F, de Craen AJM, Kuppen PJK, Smit VTHBM, et al. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Mol Oncol*. 2014;8(5):1014–25.

141. Grumpelt AM, Ignatov A, Tchaikovski SN, Burger E, Costa SD, Eggemann H. Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 May 1;142(5):1109–16.
142. Louwman WJ, Vulto JCM, Verhoeven RHA, Nieuwenhuijzen GAP, Coebergh JWW, Voogd AC. Clinical epidemiology of breast cancer in the elderly. *Eur J Cancer*. 2007 Oct 1;43(15):2242–52.
143. Bastiaannet E, Liefers GJ, De Craen AJM, Kuppen PJK, Van De Water W, Portielje JEA, et al. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: Stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec 29;124(3):801–7.
144. Durbecq V, Ameys L, Veys I, Paesmans M, Desmedt C, Sirtaine N, et al. A significant proportion of elderly patients develop hormone-dependant “luminal-B” tumours associated with aggressive characteristics. Vol. 67, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2008. p. 80–92.
145. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):783–91.
146. van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Lei Feng L, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, et al. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. Vol. 79, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. *Crit Rev Oncol Hematol*; 2011. p. 315–20.
147. Weggelaar I, Aben KK, Warlé MC, Strobbe LJ, Van Spronsen DJ. Declined guideline adherence in older breast cancer patients: A population-based study in the Netherlands. *Breast J*. 2011 May;17(3):239–45.
148. Sandison AJP, Gold DM, Wright P, Jones PA. Breast conservation or mastectomy: treatment choice of women aged 70 years and older. *Br J Surg*. 1996;83(7):994–6.
149. Hind D, Wyld L, Beverley C, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2006.
150. Morgan J, Wyld L, Collins KA, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). Vol. 2014, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
151. Wyld L, Reed MWR, Morgan J, Collins K, Ward S, Holmes GR, et al. Bridging the age gap in breast cancer. Impacts of omission of breast cancer surgery in older women with oestrogen receptor positive early breast cancer. A risk stratified analysis of survival outcomes and quality of life. *Eur J Cancer*. 2021 Jan 1;142:48–62.
152. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, Whitworth PW, Blumencranz P, Leitch AM, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American college of surgeons oncology group z0011 randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(3):426–32.
153. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: Overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Oct 1;11(10):927–33.
154. Liang S, Hallet J, Simpson JS, Tricco AC, Scheer AS. Omission of axillary staging in elderly patients with early stage breast cancer impacts regional control but not survival: A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd; 2017. p. 140–7.

155. Poodt IGM, Schipper RJ, Vugts G, Woensdregt K, van der Sangen M, Voogd AC, et al. The rationale for and long-term outcome of incomplete axillary staging in elderly women with primary breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2018 Nov 1;44(11):1714–9.
156. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):509–18.
157. Joerger M, Thürlimann B, Savidan A, Frick H, Rageth C, Lütolf U, et al. Treatment of breast cancer in the elderly: A prospective, Population-based Swiss study. *J Geriatr Oncol.* 2013 Jan 1;4(1):39–47.
158. Smith BD, Gross CP, Smith GL, Galusha DH, Bekelman JE, Haffty BG. Effectiveness of radiation therapy for older women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006 May 17;98(10):681–90.
159. Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, et al. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. Vol. 123, *Radiotherapy and Oncology.* Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 1–9.
160. Smith BD, Bentzen SM, Correa CR, Hahn CA, Hardenbergh PH, Ibbott GS, et al. Fractionation for whole breast irradiation: An American society for radiation oncology (ASTRO) evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Sep 1;81(1):59–68.
161. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett J, Barrett-Lee PJ, et al. The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) trials of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: 10-year follow-up results of two randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1086–94.
162. Calle R, Pilleron JP, Schlienger P, Vilcoq JR. Conservative management of operable breast cancer. Ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer.* 1978;42(4):2045–53.
163. Wu LM, Amidi A. Cognitive impairment following hormone therapy: current opinion of research in breast and prostate cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2017 Mar 1;11(1):38–45.
164. Puts MTE, Tu HA, Tourangeau A, Howell D, Fitch M, Springall E, et al. Factors influencing adherence to cancer treatment in older adults with cancer: A systematic review. Vol. 25, *Annals of Oncology.* Elsevier; 2014. p. 564–77.
165. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol.* 2013 Jul 25;4:91.
166. Van De Water W, Markopoulos C, Van De Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012 Feb 8;307(6):590–7.
167. Muss HB, Woolf S, Berry D, Cirincione C, Weiss RB, Budman D, et al. Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node-positive breast cancer. Vol. 293, *Journal of the American Medical Association.* JAMA; 2005. p. 1073–81.
168. Tamirisa N, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Sri Karuturi M, Giordano SH, et al. Association of Chemotherapy with Survival in Elderly Patients with Multiple Comorbidities and Estrogen Receptor-Positive, Node-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1548–54.
169. Crozier JA, Pezzi TA, Hodge C, Janeva S, Lesnikoski BA, Samiian L, et al.

- Addition of chemotherapy to local therapy in women aged 70 years or older with triple-negative breast cancer: a propensity-matched analysis. *Lancet Oncol.* 2020 Dec 1;21(12):1611–9.
170. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, Zhang Y, Buchholz TA, Elting LS, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014 Jul 1;32(19):2010–7.
  171. Wishart GC, Azzato EM, Greenberg DC, Rashbass J, Kearins O, Lawrence G, et al. PREDICT: A new UK prognostic model that predicts survival following surgery for invasive breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2010 Jan 6;12(1).
  172. De Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, De Craen AJM, Putter H, Van De Velde CJH, et al. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: A population-based study. *Br J Cancer.* 2016 Feb 1;114(4):395–400.
  173. Harris LN, Ismaila N, McShane LM, Andre F, Collyar DE, Gonzalez-Angulo AM, et al. Use of biomarkers to guide decisions on adjuvant systemic therapy for women with early-stage invasive breast cancer: American Society of clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2016 Apr 1;34(10):1134–50.
  174. Kizy S, Altman AM, Marmor S, Denbo JW, Jensen EH, Tuttle TM, et al. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Geriatr Oncol.* 2019 Mar 1;10(2):322–9.
  175. Leone J, Leone BA, Leone JP. Adjuvant systemic therapy in older women with breast cancer. Vol. 8, *Breast Cancer: Targets and Therapy.* Dove Medical Press Ltd.; 2016. p. 141–7.
  176. Albain K, Anderson S, Arriagada R, Barlow W, Bergh J, Bliss J, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: Meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012 Feb 4;379(9814):432–44.
  177. Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, Janni W, Elling D, Kaufmann M, et al. Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients: Analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. *Breast Cancer Res.* 2008 Sep 16;10(5):R77.
  178. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, Budman DR, Henderson IC, Citron ML, et al. Toxicity of older and younger patients treated with adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: The Cancer and Leukemia Group B experience. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 20;25(24):3699–704.
  179. Muss HB, Berry DA, Cirrincione CT, Theodoulou M, Mauer AM, Kornblith AB, et al. Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2009 May 14;360(20):2055–65.
  180. von Minckwitz G, Reimer T, Potenberg J, Conrad B, Schürer U, Eidtmann H, et al. Abstract S3-04: The phase III ICE study: Adjuvant Ibandronate with or without capecitabine in elderly patients with moderate or high risk early breast cancer. In: *Cancer Research. American Association for Cancer Research (AACR); 2015.* p. S3-04-S3-04.
  181. Perrone F, Nuzzo F, Di Rella F, Gravina A, Iodice G, Labonia V, et al. Weekly docetaxel versus CMF as adjuvant chemotherapy for older women with early breast cancer: Final results of the randomized phase III ELDA trial. *Ann Oncol.* 2015 Apr 1;26(4):675–82.
  182. Shulman LN, Berry DA, Cirrincione CT, Becker HP, Perez EA, O'Regan R, et al. Comparison of doxorubicin and cyclophosphamide versus single-agent paclitaxel as adjuvant therapy for breast cancer in women with 0 to 3 positive axillary nodes: CALGB 40101 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014 Aug 1;32(22):2311–7.

183. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, Wildiers H, Brain E. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. Vol. 43, *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2016. p. 19–26.
184. Aapro M, Bernard-Marty C, Brain EGC, Batist G, Erdkamp F, Krzemieniecki K, et al. Anthracycline cardiotoxicity in the elderly cancer patient: A SIOG expert position paper. Vol. 22, *Annals of Oncology*. *Ann Oncol*; 2011. p. 257–67.
185. Jones S, Holmes FA, O’Shaughnessy J, Blum JL, Vukelja SJ, McIntyre KJ, et al. Docetaxel with cyclophosphamide is associated with an overall survival benefit compared with doxorubicin and cyclophosphamide: 7-year follow-up of us oncology research trial 9735. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1177–83.
186. Do T, Medhekar R, Bhat R, Chen H, Niravath P, Trivedi M V. The risk of febrile neutropenia and need for G-CSF primary prophylaxis with the docetaxel and cyclophosphamide regimen in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Oct 3;153(3):591–7.
187. Freyer G, Campone M, Peron J, Facchini T, Terret C, Berdah JF, et al. Adjuvant docetaxel/cyclophosphamide in breast cancer patients over the age of 70: Results of an observational study. Vol. 80, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. *Crit Rev Oncol Hematol*; 2011. p. 466–73.
188. Blum JL, Flynn PJ, Yothers G, Asmar L, Geyer CE, Jacobs SA, et al. Anthracyclines in early breast Cancer: The ABC Trials—USOR 06-090, NSABP B-46-I/USOR 07132, and NSABP B-49 (NRG Oncology). In: *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017. p. 2647–55.
189. Lindeman GJ, Boyages J, Driessen C, Langlands AO. INTRAVENOUS OR ORAL ADJUVANT CMF FOR NODE-POSITIVE BREAST CANCER. *Aust N Z J Surg*. 1992;62(7):556–62.
190. Crivellari D, Bonetti M, Castiglione-Gertsch M, Gelber RD, Rudenstam CM, Thürlimann B, et al. Burdens and benefits of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil and tamoxifen for elderly patients with breast cancer: The International Breast Cancer Study Group Trial VII. *J Clin Oncol*. 2000;18(7):1412–22.
191. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, et al. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: A systematic review of randomized controlled trials. Vol. 39, *Cancer Treatment Reviews*. *Cancer Treat Rev*; 2013. p. 44–50.
192. Shenoy C, Klem I, Crowley AL, Patel MR, Winchester MA, Owusu C, et al. Cardiovascular Complications of Breast Cancer Therapy in Older Adults. *Oncologist*. 2011 Aug;16(8):1138–43.
193. 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.
194. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant Trastuzumab in HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2011 Oct 6;365(14):1273–83.
195. Jones SE, Collea R, Paul D, Sedlacek S, Favret AM, Gore I, et al. Adjuvant docetaxel and cyclophosphamide plus trastuzumab in patients with HER2-amplified early stage breast cancer: A single-group, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013 Oct;14(11):1121–8.
196. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, Yardley DA, Moy B, Marcom PK, et al.

- Adjuvant Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jan 8;372(2):134–41.
197. Vaz-Luis I, Keating NL, Lin NU, Lii H, Winer EP, Freedman RA. Duration and toxicity of adjuvant trastuzumab in older patients with early-stage breast cancer: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 20;32(9):927–34.
  198. Eiger D, Franzoi MA, Pondé N, Brandão M, De Angelis C, Schmitt Nogueira M, et al. Cardiotoxicity of trastuzumab given for 12 months compared to shorter treatment periods: A systematic review and meta-analysis of six clinical trials. *ESMO Open*. 2020 Feb 19;5(1).
  199. Sawaki M, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Kawashima H, Tsuneizumi M, et al. Evaluation of trastuzumab without chemotherapy as a postoperative adjuvant therapy in HER2-positive elderly breast cancer patients: Randomized controlled trial (RESPECT). *J Clin Oncol*. 2018 May 20;36(15\_suppl):510–510.
  200. Cai S, Zuo W, Lu X, Gou Z, Zhou Y, Liu P, et al. The Prognostic Impact of Age at Diagnosis Upon Breast Cancer of Different Immunohistochemical Subtypes: A Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Population-Based Analysis. *Front Oncol*. 2020 Sep 23;10:1729.
  201. Beadle BM, Woodward WA, Buchholz TA. The Impact of Age on Outcome in Early-Stage Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol*. 2011 Jan;21(1):26–34.
  202. Torregrosa MD, Escudero MJ, Paredero I, Carrasco E, Bermejo B, Gavila J, et al. Evolution of older patients diagnosed with early breast cancer in Spain between 1998 and 2001 included in El Alamo III project. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019 Dec 5; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02189-6>
  203. Brandt J, Garne PP, Tengrup I, Manjer J. Age at diagnosis in relation to survival following breast cancer: A cohort study. *World J Surg Oncol*. 2015 Feb 7;13(1).
  204. Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: Meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 1;378(9804):1707–16.
  205. Ji J, Hemminki K. Risk for contralateral breast cancers in a population covered by mammography: Effects of family history, age at diagnosis and histology. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Oct;105(2):229–36.
  206. Buist DSM, Bosco JLF, Silliman RA, Gold HT, Field T, Yood MU, et al. Long-term surveillance mammography and mortality in older women with a history of early stage invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(1):153–63.
  207. Freedman RA, Keating NL, Partridge AH, Muss HB, Hurria A, Winer EP. Surveillance mammography in older patients with breast cancer-can we ever stop? a review. Vol. 3, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2017. p. 402–9.
  208. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50)
  209. Woodward M. Formulae for Sample Size, Power and Minimum Detectable Relative Risk in Medical Studies. *Stat*. 1992;41(2):185.
  210. J L Fleiss, A Tytun, H K Ury. A simple approximation for calculating sample sizes for comparing independent proportions. *Biometrics*. 1980 Jun;36(2):343–6.
  211. Pierga J-Y, Girre V, Laurence V, Asselain B, Diéras V, Jouve M, et al. Characteristics and outcome of 1755 operable breast cancers in women over 70

- years of age. *The Breast*. 2004 Oct 1;13(5):369–75.
212. SH G, Z D, YF K, GN H, JS G. Use and outcomes of adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2750–6.
  213. L B, NML B, H W, A M, G C, IH K, 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*. 2021 Jul 1;22(7):e327–40.
  214. Molino A, Giovannini M, Auriemma A, Fiorio E, Mercanti A, Mandarà M, et al. Pathological, biological and clinical characteristics, and surgical management, of elderly women with breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Sep 1;59(3):226–33.
  215. Crivellari D, Aapro M, Leonard R, Von Minckwitz G, Brain E, Goldhirsch A, et al. Breast cancer in the elderly. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1882–90.
  216. R G, G C, N R, C R, M C, S Z, et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004 Sep 15;101(6):1302–10.
  217. American Cancer Society. *American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer*. 2021.
  218. Verduzco-Aguirre HC, Gomez-Moreno C, Chavarri-Guerra Y, Soto-Perez-de-Celis E. Predicting Life Expectancy for Older Adults with Cancer in Clinical Practice: Implications for Shared Decision-making. Vol. 21, *Current Oncology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
  219. CD M, Q Z, XQ N, GY L, GH D, J W, et al. Breast cancer in Chinese elderly women: pathological and clinical characteristics and factors influencing treatment patterns. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009 Sep;71(3):258–65.
  220. Daidone MG, Coradini D, Martelli G, Veneroni S. Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003 Mar 1;45(3):313–25.
  221. R S, S H, R H. The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*. 2004 May 1;100(9):1807–13.
  222. SM E, SS T, DS B, T F, F F, AM G, et al. Breast cancer treatment of older women in integrated health care settings. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 20;24(27):4377–83.
  223. C B, E R, G F, P L, I N-C, P S, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3580–7.
  224. NA B, LL P. Age-related disparities in older women with breast cancer. *Adv Cancer Res*. 2020 Jan 1;146:23–56.
  225. HB M. Coming of age: breast cancer in seniors. *Oncologist*. 2010 Nov;15 Suppl 5(S5):57–65.
  226. BM S, W A-K, SJ J, DW W, L W, H K, et al. Long-term clinical outcome of oestrogen receptor-positive operable primary breast cancer in older women: a large series from a single centre. *Br J Cancer*. 2011 Apr 26;104(9):1393–400.
  227. Robles J, Weiss A, Ward E, Unkart J, Blair S. Treatment of Breast Cancer in Women Aged 80 and Older: A Systematic Review. *Breast Cancer Curr Res* 2016 14. 2016 Nov 12;1(4):1–9.
  228. A MB, JS H, DA W, MA S, A A, DJ B, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2020 May 23;395(10237):1613–26.
  229. 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.
230. IH K, LJ W, WJ J, DA C, JM D. 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 1;16(3):266–73.
  231. V S, OJ O, G H, D K-D, H K, T M, et al. 5-year results of accelerated partial breast irradiation using sole interstitial multicatheter brachytherapy versus whole-breast irradiation with boost after breast-conserving surgery for low-risk invasive and in-situ carcinoma of the female breast: a randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016 Jan 16;387(10015):229–38.
  232. Coles CE, Griffin CL, Kirby AM, Titley J, Agrawal RK, Alhasso A, et al. Partial-breast radiotherapy after breast conservation surgery for patients with early breast cancer (UK IMPORT LOW trial): 5-year results from a multicentre, randomised, controlled, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017 Sep 9;390(10099):1048–60.
  233. EB E, A H, N M, D S, KS P. Adjuvant chemotherapy and survival in older women with hormone receptor-negative breast cancer: assessing outcome in a population-based, observational cohort. *J Clin Oncol*. 2006 Jun 20;24(18):2757–64.
  234. Brunello A, Basso U, Pogliani C, Jirillo A, Ghiotto C, Koussis H, et al. Adjuvant chemotherapy for elderly patients ( $\geq 70$  years) with early high-risk breast cancer: a retrospective analysis of 260 patients†. *Ann Oncol*. 2005 Aug 1;16(8):1276–82.
  235. Vlastos G, Mirza NQ, Meric F, Hunt KK, Kuerer HM, Ames FC, et al. Breast Conservation Therapy as a Treatment Option for the Elderly. *Cancer*. 2001 Sep;92:1092–100.
  236. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Empleo subóptimo de la quimioterapia adyuvante en mujeres de 70 años de edad o más diagnosticadas de cáncer de mama en un hospital universitario. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012 Jan 1;47(1):15–8.
  237. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, Fehrenbacher L, Sedlacek SM, Fisher B, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3686–96.
  238. M S, N T, Y U, T S, S B, K K, et al. Randomized Controlled Trial of Trastuzumab With or Without Chemotherapy for HER2-Positive Early Breast Cancer in Older Patients. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 10;38(32):3743–52.
  239. Muss HB, Polley MYC, Berry DA, Liu H, Cirrincione CT, Theodoulou M, et al. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol*. 2019 Sep 10;37(26):2338–48.
  240. Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2015 Oct 3;386(10001):1341–52.
  241. LM S, A G, KL R, MA G, LW E, SJ I, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2016 Nov 1;2(11):1477–86.
  242. Feliu Batlle J, Pinto A, Basterretxea L, Paredero Pérez I, Llabres E, Jimenez-Munarriz B, et al. Development and validation of an early death risk score for older patients treated with chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15\_suppl):12030.
  243. Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, Defelice J, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012 Jul

- 1;118(13):3377–86.
244. Okonji DO, Sinha R, Phillips I, Fatz D, Ring A. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 2017 Sep 26;117(7):925–31.
  245. Molina-Garrido MJ, Guillen-Ponce C. Comparison of two frailty screening tools in older women with early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Jul;79(1):51–64.
  246. Kenis C, Milisen K, Flamaing J, Wildiers H, Decoster L, Van Puyvelde K, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Jan 1;32(1):19–26.
  247. Luciani A, Biganzoli L, Colloca G, Falci C, Castagneto B, Floriani I, et al. Estimating the risk of chemotherapy toxicity in older patients with cancer: The role of the Vulnerable Elders Survey-13 (VES-13). *J Geriatr Oncol*. 2015 Jul 1;6(4):272–9.
  248. Nishijima TF, Deal AM, Williams GR, Guerard EJ, Nyrop KA, Muss HB. Frailty and inflammatory markers in older adults with cancer. *Aging (Albany NY)*. 2017;9(3):650–64.
  249. Giri S, Dahal S, Bal S, Godby KN, Richman J, Olszewski AJ, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio as a biomarker of frailty and predictor of survival among older adults with multiple myeloma. *J Geriatr Oncol*. 2021 Dec;
  250. Takahashi M, Takahashi M, Komine K, Yamada H, Kasahara Y, Chikamatsu S, et al. The G8 screening tool enhances prognostic value to ECOG performance status in elderly cancer patients: A retrospective, single institutional study. *PLoS One*. 2017 Jun 1;12(6).
  251. Serraino D, Fratino L, Zagonel V. Prevalence of functional disability among elderly patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2001;39(3):269–73.
  252. Williams GR, Dunham L, Chang YK, Deal AM, Pergolotti M, Lund JL, et al. Geriatric Assessment Predicts Hospitalization Frequency and Long-Term Care Use in Older Adult Cancer Survivors. *J Oncol Pract*. 2019 May 1;15(5):E399–409.
  253. Marinac C, Patterson RE, Villasenor A, Flatt SW, Pierce JP. Mechanisms of association between physical functioning and breast cancer mortality: evidence from the Women’s Healthy Eating and Living Study. *J Cancer Surviv*. 2014;8(3):402–9.
  254. Pergolotti M, Deal AM, Williams GR, Bryant AL, Bensen JT, Muss HB, et al. Activities, function, and health-related quality of life (HRQOL) of older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017 Jul 1;8(4):249–54.
  255. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994;49(2).
  256. Hartigan I. A comparative review of the Katz ADL and the Barthel Index in assessing the activities of daily living of older people. *Int J Older People Nurs*. 2007 Sep;2(3):204–12.
  257. Bruijnen CP, van Harten-Krouwel DG, Koldenhof JJ, Emmelot-Vonk MH, Witteveen PO. Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: A systematic review. Vol. 10, *Journal of Geriatric Oncology*. Elsevier Ltd; 2019. p. 859–73.
  258. Owusu C, Margevicius S, Schluchter M, Koroukian SM, Berger NA. Short Physical Performance Battery, usual gait speed, grip strength and Vulnerable Elders Survey each predict functional decline among older women with breast

- cancer. *J Geriatr Oncol*. 2017 Sep 1;8(5):356–62.
259. Hollenberg DC, Menjak IB, Mehta R, Bristow B, Trudeau ME, Gibson L, et al. Gait Speed vs. VES-13: A Pilot Study Comparing Screening Tools to Determine the Need for a Comprehensive Geriatric Assessment in Senior Women with Breast Cancer. *J Med Imaging Radiat Sci*. 2019 Dec 1;50(4):551–6.
  260. Gironés R, Torregrosa D, Díaz-Beveridge R. Comorbidity, disability and geriatric syndromes in elderly breast cancer survivors. Results of a single-center experience. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2010 Mar;73(3):236–45.
  261. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*. 2017 Oct 1;36(5):1187–96.
  262. Hurria A, Soto-Perez-de-Celis E, Allred JB, Cohen HJ, Arsenyan A, Ballman K, et al. Functional Decline and Resilience in Older Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2019 May 1;67(5):920–7.
  263. Soto-Perez-De-Celis E, Kim H, Rojo-Castillo MP, Sun CL, Chavarri-Guerra Y, Navarrete-Reyes AP, et al. A pilot study of an accelerometer-equipped smartphone to monitor older adults with cancer receiving chemotherapy in Mexico. *J Geriatr Oncol*. 2018 Mar 1;9(2):145–51.
  264. Bergman L, Dekker G, van Kerkhoff EH, Peterse HL, van Dongen JA, van Leeuwen FE. Influence of age and comorbidity on treatment choice and survival in elderly patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1991 Aug;18(3):189–98.
  265. WG van der P-K, AZ de B, P de J, E B, F van den B, SP M, et al. Predicting disease-related and patient-reported outcomes in older patients with breast cancer - a systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2021 Jun 1;12(5):696–704.
  266. De Boer AZ, Bastiaannet E, Putter H, Marang-van de Mheen PJ, Siesling S, De Munck L, et al. Prediction of Other-Cause Mortality in Older Patients with Breast Cancer Using Comorbidity. *Cancers* 2021, Vol 13, Page 1627. 2021 Apr 1;13(7):1627.
  267. De Glas NA, Van de Water W, Engelhardt EG, Bastiaannet E, De Craen AJM, Kroep JR, et al. Validity of adjuvant! Online program in older patients with breast cancer: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jun 1;15(7):722–9.
  268. Radner H, Smolen JS, Aletaha D. Comorbidity affects all domains of physical function and quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2011 Feb 1;50(2):381–8.
  269. Chaves PHM, Siegartel LR, Mody SH, Woodman RC. Anemia and Associated Comorbidities among the Elderly. *Blood*. 2004 Nov 16;104(11):5315–5315.
  270. Bjerager M, Palshof T, Dahl R, Vedsted P, Olesen F. Delay in diagnosis of lung cancer in general practice. *Br J Gen Pract*. 2006 Nov;56(532):863.
  271. Schonberg MA, Silliman RA, McCarthy EP, Marcantonio ER. Factors Noted to Affect Breast Cancer Treatment Decisions of Women Aged 80 and Older. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Mar 1;60(3):538–44.
  272. Houterman S, Janssen-Heijnen MLG, Verheij CDGW, Louwman WJ, Vreugdenhil G, Van Der Sangen MJC, et al. Comorbidity has negligible impact on treatment and complications but influences survival in breast cancer patients. *Br J Cancer*. 2004 Jun 14;90(12):2332–7.
  273. Marshall KM, Loeliger J, Nolte L, Kelaart A, Kiss NK. Prevalence of malnutrition and impact on clinical outcomes in cancer services: A comparison of two time points. *Clin Nutr*. 2019 Apr 1;38(2):644–51.
  274. Zhang X, Edwards BJ. Malnutrition in Older Adults with Cancer. *Curr Oncol Rep*.

- 2019 Sep 1;21(9).
275. Torbahn G, Strauss T, Sieber CC, Kiesswetter E, Volkert D. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA)<sup>®</sup> as potential prognostic factor for health and treatment outcomes in patients with cancer - a systematic review. *BMC Cancer*. 2020 Jun 26;20(1):594.
  276. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021 [Internet]. 2021 [cited 2021 Nov 22]. Available from: [https://seom.org/images/Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Espnaha\\_2021.pdf](https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf)
  277. Herlevic VC, Mowad R, Miller JK, Darensburg NA, Li BDL, Kim RH. Breast cancer outcomes in a population with high prevalence of obesity. *J Surg Res*. 2015 Oct 1;198(2):371–6.
  278. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Support Care Cancer*. 2018 Mar 1;26(3):861–8.
  279. Arce-Salinas C, Aguilar-Ponce JL, Villarreal-Garza C, Lara-Medina FU, Olvera-Caraza D, Alvarado Miranda A, et al. Overweight and obesity as poor prognostic factors in locally advanced breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;146(1):183–8.
  280. von Drygalski A, Tran TB, Messer K, Pu M, Corringham S, Nelson C, et al. Obesity is an independent predictor of poor survival in metastatic breast cancer: retrospective analysis of a patient cohort whose treatment included high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *Int J Breast Cancer*. 2011;2011:1–8.
  281. Prado CM, Cushen SJ, Orsso CE, Ryan AM. Sarcopenia and cachexia in the era of obesity: clinical and nutritional impact. *Proc Nutr Soc*. 2016 May 1;75(2):188–98.
  282. Cespedes Feliciano E, Chen WY. Clinical implications of low skeletal muscle mass in early-stage breast and colorectal cancer. *Proc Nutr Soc*. 2018 Nov 1;77(4):382–7.
  283. Cannioto RA, Hutson A, Dighe S, McCann W, McCann SE, Zirpoli GR, et al. Physical Activity Before, During, and After Chemotherapy for High-Risk Breast Cancer: Relationships With Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(1):54–63.
  284. Zemlin C, Stuhler C, Schleicher JT, Wörmann C, Altmayer L, Lang M, et al. Longitudinal Assessment of Physical Activity, Fitness, Body Composition, Immunological Biomarkers, and Psychological Parameters During the First Year After Diagnosis in Women With Non-Metastatic Breast Cancer: The BEGYN Study Protocol. *Front Oncol*. 2021 Oct 19;11.
  285. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr*. 2021 May 1;40(5):2898–913.
  286. Pergolotti M, Battisti NML, Padgett L, Sleight AG, Abdallah M, Newman R, et al. Embracing the complexity: Older adults with cancer-related cognitive decline-A Young International Society of Geriatric Oncology position paper. *J Geriatr Oncol*. 2020 Mar 1;11(2):237–43.
  287. Tuch G, Soo WK, Luo KY, Frearson K, Oh EL, Phillips JL, et al. Cognitive Assessment Tools Recommended in Geriatric Oncology Guidelines: A Rapid Review. *Curr Oncol*. 2021 Oct 1;28(5):3987–4003.
  288. Loh KP, Soto-Perez-De-Celis E, Hsu T, De Glas NA, Luca Battisti NM, Baldini C, et al. What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older Patients With Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *J Oncol Pract*. 2018 Feb 1;14(2):85–94.

289. Desideri I, Pilleron S, Battisti NML, Gomes F, de Glas N, Neuendorff NR, et al. Caring for older patients with cancer during the COVID-19 pandemic: A Young International Society of Geriatric Oncology (SIOG) global perspective. *J Geriatr Oncol*. 2020;
290. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Older Adult Oncology Version 1.2021.
291. Matuoka JY, Kurita GP, Nordly M, Sjøgren P, de Mattos-Pimenta CA. Validation of a Battery of Neuropsychological Tests for Patients With Metastatic Cancer. *Clin Nurs Res*. 2020 Nov 1;29(8):607–15.
292. Lycke M, Ketelaars L, Boterberg T, Pottel L, Pottel H, Vergauwe P, et al. Validation of the Freund Clock Drawing Test as a screening tool to detect cognitive dysfunction in elderly cancer patients undergoing comprehensive geriatric assessment. *Psychooncology*. 2014 Oct 1;23(10):1172–7.
293. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, McGuckin M, Clapp JD, Hurria A, et al. Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: is there an interaction between cancer and comorbidity? *J Clin Oncol*. 2014 Jun 20;32(18):1909–18.
294. Crouch A, Champion VL, Unverzagt FW, Pressler SJ, Huber L, Moser LR, et al. Cognitive dysfunction prevalence and associated factors in older breast cancer survivors. *J Geriatr Oncol*. 2021;
295. Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs MS, et al. Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):925–31.
296. Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A, Jim H, McDonald BC, et al. Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2018 Nov 10;36(32):3211–22.
297. Caba Y, Dharmarajan K, Gillezeau C, Ornstein KA, Mazumdar M, Alpert N, et al. The Impact of Dementia on Cancer Treatment Decision-Making, Cancer Treatment, and Mortality: A Mixed Studies Review. *JNCI cancer Spectr*. 2021 May 6;5(3).
298. Auyeung TW, Kwok T, Lee J, Leung PC, Leung J, Woo J. Functional Decline in Cognitive Impairment – The Relationship between Physical and Cognitive Function. *Neuroepidemiology*. 2008 Oct;31(3):167.
299. Clouston SAP, Brewster P, Kuh D, Richards M, Cooper R, Hardy R, et al. The dynamic relationship between physical function and cognition in longitudinal aging cohorts. *Epidemiol Rev*. 2013 Jan 1;35(1):33–50.
300. MACKENZIE L, MARSHALL K. Effective non-pharmacological interventions for cancer related cognitive impairment in adults (excluding central nervous system or head and neck cancer): systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021 Sep;
301. Alatawi Y, Hansen RA, Chou C, Qian J, Suppiramaniam V, Cao G. The impact of cognitive impairment on survival and medication adherence among older women with breast cancer. *Breast Cancer*. 2021 Mar 1;28(2):277–88.
302. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Vol. 13, *The Lancet Oncology*. *Lancet Oncol*; 2012.

303. Canoui-Poitrine F, Reinald N, Laurent M, Guery E, Caillet P, David JP, et al. Geriatric assessment findings independently associated with clinical depression in 1092 older patients with cancer: the ELCAPA Cohort Study. *Psychooncology*. 2016 Jan 1;25(1):104–11.
304. Tometich DB, Small BJ, Carroll JE, Zhai W, Luta G, Zhou X, et al. Pretreatment Psychoneurological Symptoms and Their Association With Longitudinal Cognitive Function and Quality of Life in Older Breast Cancer Survivors. *J Pain Symptom Manage*. 2019 Mar 1;57(3):596–606.
305. Jacobsen PB, Donovan KA WM. Distinguishing fatigue and depression in patients with cancer. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003;Oct; 8(4):229–40.
306. Durá-Ferrandis E, Mandelblatt JS, Clapp J, Luta G, Faul LA, Kimmick G, et al. Personality, coping, and social support as predictors of long-term quality-of-life trajectories in older breast cancer survivors: CALGB protocol 369901 (Alliance). *Psychooncology*. 2017 Nov 1;26(11):1914–21.
307. Mausbach BT, Schwab RB, Irwin SA. Depression as a predictor of adherence to adjuvant endocrine therapy (AET) in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015 Jun 16;152(2):239–46.
308. Cavazza M, Banks H, Ercolanoni M, Cukaj G, Bianchi G, Capri G, et al. Factors influencing adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer-treated women: using real-world data to inform a switch from acute to chronic disease management. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Aug 1;183(1):189–99.
309. D’Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening, detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: The acceptability and performance of the 15 item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract*. 1994;11(3):260–6.
310. Bartlett DB, Broadwater G, White HK, Shelby R, Zullig LL, Robertson J, et al. Factors associated with falls in older women with breast cancer: the use of a brief geriatric screening tool in clinic. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Nov 1;184(2):445–57.
311. Whooley MA, Browner WS. Association between depressive symptoms and mortality in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med*. 1998 Oct 26;158(19):2129–35.
312. Blazer DG, Hybels CF, Pieper CF. The Association of Depression and Mortality in Elderly Persons A Case for Multiple, Independent Pathways. *Journals Gerontol Ser A*. 2001 Aug 1;56(8):M505–9.
313. Wang X, Wang N, Zhong L, Wang S, Zheng Y, Yang B, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients. *Mol Psychiatry*. 2020 Dec 1;25(12):3186–97.
314. Goodwin JS, Zhang DD, Ostir G V. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Jan;52(1):106–11.
315. Lin N, Dean A, Ensel W. Conceptualizing social support. Social support, life events, and depression. Academic Press. Nueva York: FL.: Academic.; 1986. 17–30 p.
316. Kenig J, Olszewska U, Zychiewicz B, Barczynski M, Mituś-Kenig M. Cumulative deficit model of geriatric assessment to predict the postoperative outcomes of older patients with solid abdominal cancer. *J Geriatr Oncol*. 2015 Sep 1;6(5):370–9.
317. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, Silliman RA. Older breast cancer survivors: Geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of

- treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 20;28(3):380–6.
318. Seeman TE, Kaplan GA, Knudsen L, Cohen R, Guralnik J. Social network ties and mortality among the elderly in the Alameda County Study. *Am J Epidemiol*. 1987;126(4):714–23.
  319. Ritvo PG, Fischer JS, Miller DM, Andrews H, Paty DW, LaRocca NG. MSQLI Multiple Sclerosis Quality of Life Inventory: A User’s Manual Developed by: The Consortium of Multiple Sclerosis Centers Health Services Research Subcommittee. *New York Natl Mult Scler Soc*. 1997;65.
  320. Bakhshandeh Bavarsad M, Foroughan M, Zanjari N, Jorjoran Shushtari Z, Ghaedamini Harouni G. Psychometric properties of modified MOS social support survey 5-item (MSSS-5-item) among Iranian older adults. *BMC Geriatr*. 2021 Dec 1;21(1).
  321. Garcia-Caselles P, Miralles R, Arellano M, Torres RM, Aguilera A, Pi-Figueras M, et al. Validation of a modified version of the Gijon’s social-familial evaluation scale (SFES): the “Barcelona SFES Version”, for patients with cognitive impairment. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*. 2004;38(9):201–6.
  322. Moonesar R, Sammy I, Nunes P, Paul J. Social support in older people: lessons from a developing country. *Qual Life Res*. 2016 Jan 1;25(1):233–6.
  323. Chaïbi P, Magné N, Breton S, Chebib A, Watson S, Duron JJ, et al. Influence of geriatric consultation with comprehensive geriatric assessment on final therapeutic decision in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Sep;79(3):302–7.
  324. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3636–42.
  325. R. S. Functional Status, Social Support and Quality of Life as Determinants of Successful Aging. *Gerontol Geriatr Res*. 2020;6(1):1041.
  326. Guida JL, Holt CL, Dallal CM, He X, Gold R, Liu H. Social Relationships and Functional Impairment in Aging Cancer Survivors: A Longitudinal Social Network Study. *Gerontologist*. 2020 May 15;60(4):607–16.
  327. Goodwin JS, Hunt WC, Samet JM. A Population-Based Study of Functional Status and Social Support Networks of Elderly Patients Newly Diagnosed With Cancer. *Arch Intern Med*. 1991 Feb 1;151(2):366–70.
  328. Hajek A, Brettschneider C, Eisele M, Mallon T, Oey A, Wiese B, et al. Social Support and Functional Decline in the Oldest Old. *Gerontology*. 2021;1–9.
  329. Mohamed MR, Ramsdale E, Loh KP, Xu H, Patil A, Gilmore N, et al. Association of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications With Physical Functional Impairments in Older Adults With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Mar 1;19(3):267–74.
  330. Magnuson A, Sattar S, Nightingale G, Saracino R, Skonecki E, Trevino KM. A Practical Guide to Geriatric Syndromes in Older Adults With Cancer: A Focus on Falls, Cognition, Polypharmacy, and Depression. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2019 Jan 17;39(39):e96–109.
  331. Choukroun C, Leguelinel-Blache G, Roux-Marson C, Jamet C, Martin-Allier A, Kinowski JM, et al. Impact of a pharmacist and geriatrician medication review on drug-related problems in older outpatients with cancer. *J Geriatr Oncol [Internet]*. 2021 Jan 1 [cited 2021 Nov 13];12(1):57–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32800700/>
  332. Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The Association Between Geriatric

- Syndromes and Survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012 May 1;60(5):896–904.
333. Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, Anderson BO, Blair SL, et al. NCCN Guidelines Version 1.2021 Breast Cancer. 2021.
  334. Shachar SS, Hurria A, Muss HB. Breast cancer in women older than 80 years. *J Oncol Pract*. 2016 Feb 1;12(2):123–32.
  335. Muss HB. Adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer: who and what? *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):1996–2000.
  336. Kirkhus L, Benth JS, Rostoft S, Grønberg BH, Hjermsstad MJ, Selbæk G, et al. Geriatric assessment is superior to oncologists' clinical judgement in identifying frailty. *Br J Cancer*. 2017 Aug 8;117(4):470.
  337. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489–95.
  338. Basso U, Tonti S, Bassi C, Brunello A, Pasetto LM, Scaglione D, et al. Management of Frail and Not-Frail elderly cancer patients in a hospital-based geriatric oncology program. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 May;66(2):163–70.
  339. Kristjansson SR, Rønning B, Hurria A, Skovlund E, Jordhøy MS, Nesbakken A, et al. A comparison of two pre-operative frailty measures in older surgical cancer patients. *J Geriatr Oncol*. 2012 Jan 1;3(1):1–7.
  340. Sourdret S, Brechemier D, Steinmeyer Z, Gerard S, Balardy L. Impact of the comprehensive geriatric assessment on treatment decision in geriatric oncology. *BMC Cancer*. 2020 May 6;20(1).
  341. Wang S, Yang T, Qiang W, Shen A, Zhao Z, Yang H, et al. The prevalence of frailty among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021 Oct 25;
  342. Oiwa K, Fujita K, Lee S, Morishita T, Tsukasaki H, Negoro E, et al. Utility of the Geriatric 8 for the Prediction of Therapy-Related Toxicity in Older Adults with Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist*. 2021 Mar 1;26(3):215–23.
  343. Aparicio T, Jouve JL, Teillet L, Gargot D, Subtil F, Le Brun-Ly V, et al. Geriatric factors predict chemotherapy feasibility: ancillary results of FFCD 2001-02 phase III study in first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer in elderly patients. *J Clin Oncol*. 2013 Apr 10;31(11):1464–70.
  344. Jayani R V., Magnuson AM, Sun CL, Ma H, Tew WP, Mohile SG, et al. Association between a cognitive screening test and severe chemotherapy toxicity in older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020 Mar 1;11(2):284–9.
  345. Zauderer M, Patil S, Hurria A. Feasibility and toxicity of dose-dense adjuvant chemotherapy in older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Sep;117(1):205–10.
  346. Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga ANM, Van Tinteren H, Nortier JWR, Maartense E, et al. Baseline comprehensive geriatric assessment is associated with toxicity and survival in elderly metastatic breast cancer patients receiving single-agent chemotherapy: Results from the OMEGA study of the Dutch Breast Cancer Trialists' Group. *Breast*. 2014 Feb 1;23(1):81–7.
  347. Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, Feng T, Tew WP, Mohile SG, et al. Polypharmacy and potentially inappropriate medication use in older adults with cancer undergoing chemotherapy: Effect on chemotherapy-related toxicity and hospitalization during treatment. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(8):1505–12.
  348. Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jun 1;26(6):1091–101.

349. Puts MTE, Monette J, Girre V, Pepe C, Monette M, Assouline S, et al. Are frailty markers useful for predicting treatment toxicity and mortality in older newly diagnosed cancer patients? Results from a prospective pilot study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 May;78(2):138–49.
350. Jatoi A, Hillman S, Stella PJ, Mailliard JA, Sloan J, Vanone S, et al. Daily activities: exploring their spectrum and prognostic impact in older, chemotherapy-treated lung cancer patients. *Support Care Cancer*. 2003 Jul;11(7):460–4.
351. Ortland I, Mendel Ott M, Kowar M, Sippel C, Jaehde U, Jacobs AH, et al. Comparing the performance of the CARG and the CRASH score for predicting toxicity in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2020 Jul 1;11(6):997–1005.
352. Zanuso V, Fregoni V, Gervaso L. Side effects of adjuvant chemotherapy and their impact on outcome in elderly breast cancer patients: a cohort study. *Futur Sci OA*. 2020 Oct 1;6(9).
353. Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, et al. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021 Nov;0(0).

# **ANEXOS**

## **1. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Se le ofrece la posibilidad de participar en el estudio de investigación titulado **“Cáncer de mama localizado en la población anciana: características diferenciales, importancia de la valoración geriátrica y predicción de toxicidad al tratamiento. Estudio prospectivo”** que está siendo llevado a cabo por el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Dr. Peset y cuya investigadora principal es la Dra. Irene Paredero Pérez.

### **Descripción del estudio:**

El envejecimiento es un proceso complejo que implica múltiples cambios en el organismo y afecta a la capacidad de adaptación y de respuesta del individuo a la enfermedad y sus tratamientos. Cada persona envejece de diferente manera y la edad únicamente no es suficiente para evaluar la situación de cada paciente, por ello en este estudio realizamos una valoración geriátrica a través de una serie de preguntas con la finalidad de conocer mejor su estado de salud y detectar aquellos problemas que puedan interferir con el pronóstico o la tolerancia a los tratamientos.

### **Objetivo del estudio:**

El objetivo del estudio es conocer las características geriátricas y clínicas de las pacientes ancianas (de 70 o más años) diagnosticadas de cáncer de mama localizado en el Hospital Universitario Dr. Peset. La finalidad es conocer mejor su estado de salud, así como identificar aquellas características que pueden influir en el pronóstico de la enfermedad o la tolerancia a los tratamientos.

### **¿En qué consiste su participación?**

La participación en el estudio es voluntaria y no conlleva modificación alguna en el tratamiento o seguimiento que va a recibir. Usted puede decidir no participar o retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que ello modifique la relación con su médico, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Se le solicita permiso para acceder a sus datos clínicos y realizarle una serie de preguntas que nos ayudarán a definir mejor su estado de salud, así como su capacidad física,

psicológica y su situación social y utilizarlos con la finalidad investigadora que aquí se le propone.

### **¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

Dado que no supone ninguna modificación del tratamiento habitual, no supone ningún riesgo para usted la participación en el presente estudio.

### **¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Con el estudio no se obtienen beneficios económicos ni usted obtiene un beneficio directo de la participación en el mismo, no obstante, está contribuyendo a la profundización del conocimiento en el tema investigado, pudiendo beneficiar a próximos pacientes.

### **¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre su participación en el estudio y sus implicaciones a lo largo de su seguimiento, contactando su oncólogo habitual.

### **Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como la información médica relacionada con su enfermedad serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Los datos serán codificados y anonimizados.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones científicas, pero en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Como se contempla en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

Este documento ha sido autorizado por el CEIC (Comité Ético Investigaciones Clínicas), cuya misión es verificar que se respetan todos sus derechos y se toman las medidas necesarias para su seguridad.

## 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del estudio:** "CÁNCER DE MAMA LOCALIZADO EN LA POBLACIÓN ANCIANA: CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES, IMPORTANCIA DE LA VALORACIÓN GERIÁTRICA Y PREDICCIÓN DE TOXICIDAD AL TRATAMIENTO. ESTUDIO PROSPECTIVO"

**Centro:** Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Dr. Peset.

**Investigador principal:** Dra. Irene Paredero Pérez.

Yo, D/D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_ he sido informado/a personalmente, y declaro que:

- ✓ He leído la hoja de información que se me ha entregado y he recibido información suficiente sobre el estudio.
- ✓ He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido respuestas a las mismas.
- ✓ Comprendo que mi participación es voluntaria.
- ✓ Comprendo que mis datos serán tratados confidencialmente, según la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, y la declaración de Helsinki de Fortaleza de 2013, y que los datos serán codificados y anonimizados.
- ✓ Comprendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento y por cualquier razón sin que ello repercuta en mi tratamiento médico futuro.
- ✓ Entiendo que el objetivo del estudio es conocer mejor la patología que padezco y que no espero recibir nada a cambio.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y consiento expresamente a que el personal investigador pueda acceder a mis datos sanitarios.

Fecha:

Firma del paciente:

### 3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

INICIALES		NHC		FECHA DE NACIMIENTO		FECHA DE DIAGNÓSTICO	
VES-13				G8			
PS	KATZ	BARTHEL	LAWTON Y BRODY		MMSE	RELOJ	
GDS	PFEIFFER	CHARLSON	CIRS-G	MNA	PESO	IMC	
					TALLA		
LINFOCITOS (mm3)		HB (g/dL)		PLAQUETAS (g/dL)		ALBÚMINA (mg/dL)	
ESTADO NUTRICIONAL		DESNUTRICIÓN (tipo)		NO DESNUTRICIÓN			
Desnutrido    Nutrido				Obesidad    Sobrepeso Normopeso			
SÍNDROMES GERIÁTRICOS: Nº _____							
Inmovilidad		Inestabilidad y Caídas		Incontinencia urinaria		Incontinencia fecal	
Demencia		Síndrome Confusional Agudo		Infecciones		Desnutrición	
Alteraciones en vista		Alteraciones en oído		Depresión		Insomnio	
SPPB			POLIFARMACIA			GIJÓN	
CLASIFICACIÓN ICO				CLASIFICACIÓN BALDUCCI			
1	2	3	4	FIT	VULNERABLE	FRÁGIL	

**TNM:** cT \_\_\_\_\_ cN \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_

**CIRUGÍA:** NO / CONSERVADORA / RADICAL

**HISTOLOGÍA:** Carcinoma ductal infiltrante / Carcinoma lobulillar infiltrante /

Otros \_\_\_\_\_

**TAMAÑO (mm):** \_\_\_\_\_ **GANGLIOS (n°):** \_\_\_\_\_ **GRADO**

**Receptores Estrógenos:** Intensidad \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_

**Receptores Progesterona:** Intensidad \_\_\_\_\_ % \_\_\_\_\_

**HER2:** \_\_\_\_\_ **Ki-67:** \_\_\_\_\_

**QUIMIOTERAPIA :**

- SI / NO (Decisión medica/ del paciente/ No indicación)
- TIPO: Poliquimioterapia / Monoterapia
- ESQUEMA: \_\_\_\_\_
- REDUCCIÓN DE DOSIS: SI / NO
- USO DE FACTORES ESTIMULADORES DE COLONIAS: SI / NO
- TOXICIDAD:
  - Hematológica: SI (grado \_\_\_\_\_) / NO
  - Digestiva (mucositis): SI (grado \_\_\_\_\_) / NO
  - Digestiva (diarrea): SI (grado \_\_\_\_\_) / NO
  - Cardíaca: SI (grado \_\_\_\_\_) / NO
  - Neurotoxicidad: SI (grado \_\_\_\_\_) / NO
  - Otras: \_\_\_\_\_ (grado \_\_\_\_\_)
- ¿COMPLETÓ EL TRATAMIENTO? SI / NO (CAUSA: \_\_\_\_\_)

**HORMONOTERAPIA:**

- SI / NO (Decisión medica/ del paciente/ No indicación)
- TIPO \_\_\_\_\_

**RADIOTERAPIA:**

- SI / NO (Decisión medica/ del paciente/ No indicación)

**RECIDIVA:** NO / SI: Fecha \_\_\_\_\_ Localización \_\_\_\_\_

**FECHA ÚLTIMO SEGUIMIENTO:** \_\_\_\_\_ **PERDIDA:** SI / NO

**EXITUS:** NO / SI Fecha \_\_\_\_\_

**CAUSA:** Tumoral / Iatrogénica / Otra \_\_\_\_\_

**ESCALA DE TOXICIDAD CARG(41) (Cancer and Aging Research Group):**

Cálculo online: [http://www.mycarg.org/Chemo\\_Toxicity\\_Calculator](http://www.mycarg.org/Chemo_Toxicity_Calculator)

**GÉNERO:** Masculino / Femenino

**EDAD:** \_\_\_\_\_

**PESO:** \_\_\_\_\_ **TALLA:** \_\_\_\_\_

**TIPO DE CÁNCER:** Gastrointestinal / Genitourinario / Otros

**DOSIS DE QUIMIOTERAPIA:** Estándar / Reducida

**NÚMERO DE FÁRMACOS:** Poli-quimioterapia / Mono-quimioterapia

**HEMOGLOBINA:** \_\_\_\_\_

**AUDICIÓN:** Excelente / Buena / Justa / Pobre / Totalmente sorda

**Nº DE CAÍDAS EN LOS ÚLTIMOS 6 MESES:** 1 o más / Ninguna

**CAPACIDAD DE TOMAR SU MEDICACIÓN:**

- Sin ayuda (a dosis correcta y en el horario correcto)
- Con algo de ayuda (capaz de tomarla si alguien se la prepara o le recuerda tomarla)
- Completamente incapaz

**CAPACIDAD PARA CAMINAR UNA CALLE:** Un poco limitada / Muy limitada / Nada limitada

**DURANTE LAS ÚLTIMAS 4 SEMANAS ¿CUÁNTO HA INTERFERIDO SU SALUD FÍSICA O SUS PROBLEMAS EMOCIONALES CON SUS ACTIVIDADES SOCIALES (COMO VISITAR AMIGOS, PARIENTES...)?:** Todo el tiempo / La mayoría / Algo / Un poco / Nada

**CREATININA SÉRICA:** \_\_\_\_\_

**RESULTADO:**

PUNTUACIÓN \_\_\_\_\_

RIESGO DE TOXICIDAD CON LA QT \_\_\_\_\_

## ESCALAS DE SCREENING:

### VES-13(73) (Vulnerable Elders Survey – 13)

<b>Edad</b>	
75-84 años	1
≥85 años	3
<b>Autopercepción del estado de salud</b>	
Bueno o excelente	0
Regular o malo	1
<b>Actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. ¿Necesita ayuda para?</b>	
Ir de compras	1
Utilizar dinero	1
Realizar trabajos ligeros en casa	1
Transportarse	1
Bañarse	1
<b>Actividades adicionales. ¿Necesita ayuda para?</b>	
Agacharse, ponerse en cuclillas o de rodillas	1
Levantar o cargar un objeto de 4.5 Kg	1
Escribir o manipular objetos pequeños	1
Extender los brazos por encima de los hombros	1
Caminar 500 metros	1
Realizar trabajos pesados en casa	1
<b>PUNTUACIÓN DE VULNERABILIDAD =</b>	

### Escala G8(65)

<b>1. ¿Ha disminuido la ingesta de alimentos durante los últimos 3 meses debido a la pérdida de apetito, problemas digestivos o dificultades para masticar o tragar?</b>	0: disminución severa en la ingesta de alimentos
	1: disminución moderada en la ingesta de alimentos
	2: no hay disminución en la ingesta de alimentos
<b>2. Pérdida de peso durante los últimos 3 meses</b>	0: pérdida de peso >3 kg
	1: no lo sabe
	2: pérdida de peso entre 1 y 3 kg
<b>3. Movilidad</b>	3: sin pérdida de peso
	0: vida cama o sillón
	1: capaz salir de la cama o el sillón, pero no lo hace
<b>4. Problemas neuropsicológicos</b>	2: sale
	0: demencia o depresión severas
	1: demencia o depresión leves
<b>5. Índice de masa corporal (IMC (peso en kg) / (altura en m<sup>2</sup>))</b>	2: sin problemas psicológicos
	0: IMC <19
	1: IMC = 19 a IMC <21
	2: IMC = 21 a IMC <23
<b>6. En comparación con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el paciente su estado de salud?</b>	3: IMC = 23 y >23
	0: no tan bueno
	0.5: no lo sabe
	1: igual de bueno
<b>7. Edad</b>	2: mejor
	0: >85
	1: 80-85
<b>Puntuación total (0-17):</b>	

## CAPACIDAD FUNCIONAL

### Escala de estado general (performance status) del Eastern Cooperative Oncology Group(38) (ECOG)

<b>ECOG 0</b>	Paciente totalmente asintomático. Trabajo y actividades normales
<b>ECOG 1</b>	Paciente con síntomas. Trabajo y actividades normales
<b>ECOG 2</b>	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para realizar esfuerzos pesados. Encamado menos del 50% del día
<b>ECOG 3</b>	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para el cuidado personal. Encamado más del 50% del día
<b>ECOG 4</b>	Encamado todo el día. Incapaz de realizar actividades de autocuidado
<b>ECOG 5</b>	Paciente moribundo o que morirá en horas

## Índice de Barthel(87)

<b>Comer</b>
(10) Independiente. Capaz de usar cualquier instrumento necesario. Come en un tiempo razonable. (5) Necesita ayuda para cortar la carne o el pan, extender la mantequilla, etc. (0) Dependiente.
<b>Lavarse</b>
(5) Independiente. Capaz de lavarse entero usando la ducha o baño. Entra y sale solo del baño. Puede hacerlo sin estar otra persona presente. (0) Dependiente.
<b>Vestirse</b>
(10) Independiente. Capaz de ponerse y quitarse la ropa, atarse los zapatos, abotonarse y colocarse otros complementos que precise sin ayuda. (5) Necesita ayuda, pero realiza sólo al menos la mitad de la tarea en un tiempo razonable. (0) Dependiente.
<b>Arreglarse</b>
(5) Independiente. Incluye lavarse la cara y las manos, peinarse, maquillarse, afeitarse y limpiarse los dientes. (0) Dependiente.
<b>Deposición (valorar la semana anterior)</b>
(10) Continente. Ningún episodio de incontinencia. Si necesita enema o supositorio se lo administra él mismo. (5) Ocasional. Un episodio de incontinencia. Necesita ayuda para administrarse enema o supositorio. (0) Incontinente.
<b>Micción (valorar la semana anterior)</b>
(10) Continente. Ningún episodio de incontinencia. Si necesita sonda o colector es capaz de atender sólo su cuidado. (5) Ocasional. Como máximo un episodio de incontinencia en 24 horas. Necesita ayuda para el cuidado de la sonda o el colector. (0) Incontinente.
<b>Usar el retrete</b>
(10) Independiente. Usa retrete, bacinilla o cuña sin ayuda y sin manchar. Si va al retrete se quita y pone la ropa, se sienta y se levanta sin ayuda, se limpia y tira de la cadena. (5) Necesita ayuda pequeña para mantener el equilibrio, quitar y ponerse la ropa, pero se limpia solo. (0) Dependiente.
<b>Trasladarse (sillón /cama /sillón)</b>
(15) Independiente. (10) Mínima ayuda física o supervisión verbal. (5) Gran ayuda (persona fuerte o entrenada). Es capaz de permanecer sentado sin ayuda. (0) Dependiente. Necesita grúa o ayuda de dos personas; no permanece sentado.
<b>Deambular</b>
(15) Independiente. Camina solo 50 m, puede ayudarse de bastón, muletas o andador sin ruedas. Si utiliza prótesis es capaz de quitársela y ponérsela. (10) Necesita ayuda física o supervisión para andar 50 m. (5) Independiente en silla de ruedas sin ayuda ni supervisión. (0) Dependiente.
<b>Escalones</b>
(10) Independiente para subir y bajar un piso sin supervisión ni ayuda de otra persona. (5) Necesita ayuda física de otra persona o supervisión. (0) Dependiente.

**Puntuación orientadora del grado de dependencia: <20 = dependencia total; entre 20-40 = dependencia grave; entre 45-55 = dependencia moderada; 60 o más = dependencia leve.**

## Índice de Katz(88)

<b>Bañarse (con esponja, ducha o bañera):</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Independiente: necesita ayuda para lavarse una sola parte (como la espalda o una extremidad incapacitada) o se baña completamente sin ayuda.</li><li>• Dependiente: necesita ayuda para lavarse más de una parte del cuerpo, necesita ayuda para salir o entrar en la bañera o no se lava solo.</li></ul>
<b>Vestirse:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Independiente: coge la ropa de armarios y cajones, se pone la ropa, se pone adornos y abrigos, utiliza cremalleras, se excluye el atarse los zapatos.</li><li>• Dependiente: no se viste solo o permanece vestido parcialmente.</li></ul>
<b>Usar el retrete:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Independiente: accede al retrete, entra y sale de él, se arregla la ropa, se limpia los órganos excretores (puede utilizar o no soportes mecánicos).</li><li>• Dependiente: usa orinal o cuña o precisa ayuda para acceder y utilizar el retrete.</li></ul>
<b>Movilidad:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Independiente: entra y sale de la cama, y se sienta y levanta de la silla independientemente (puede usar o no soportes mecánicos).</li><li>• Dependiente: precisa ayuda para utilizar la cama y/o la silla; no realiza uno o más desplazamientos.</li></ul>
<b>Continencia:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Independiente: control completo de micción y de defecación.</li><li>• Dependiente: incontinencia urinaria y/o fecal parcial o total; control total o parcial mediante enemas, sondas, o el uso reglado de orinales y/o cuñas.</li></ul>
<b>Alimentación:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Independiente: lleva la comida del plato o su equivalente a la boca (se excluye de la evaluación el cortar la carne y la preparación de la comida, como untar mantequilla en pan).</li><li>• Dependiente: precisa ayuda para el acto de alimentarse (véase arriba); no come en absoluto o requiere nutrición parenteral.</li></ul>

**Independiente significa sin supervisión, dirección o ayuda personal activa, con las excepciones que se indican. Se basan en el estado actual y no en la capacidad para hacerlas. Se considera que un paciente que se niega a realizar una función no hace esa función, aunque se considere capaz.**

- A. Independiente para alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse.
  - B. Independiente para todas las funciones anteriores excepto una.
  - C. Independiente para todas excepto bañarse y otra función adicional.
  - D. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional.
  - E. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función adicional.
  - F. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete, movilidad y otra función adicional.
  - G. Dependiente en las seis funciones.
- Otros: Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

## Escala de Lawton y Brody(89)

	Hombres	Mujeres
<b>Capacidad para usar el teléfono</b>	1	1
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	0	0
No utiliza el teléfono		
<b>Hacer compras</b>	1	1
Realiza todas las compras necesarias independientemente	0	0
Realiza independientemente pequeñas compras	0	0
Necesita ir acompañado para realizar cualquier compra	0	0
Totalmente incapaz de comprar		
<b>Preparación de la comida</b>	-	1
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	-	0
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan ingredientes	-	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	-	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas		
<b>Cuidado de la casa</b>	-	1
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	-	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	-	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel	-	1
Necesita ayuda en todas las labores de la casa	-	0
No participa en ninguna labor de la casa		
<b>Lavado de la ropa</b>	-	1
Lava por sí solo toda su ropa	-	1
Lava por sí solo pequeñas prendas	-	0
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro		
<b>Uso de medios de transporte</b>	1	1
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	0	0
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	0	0
Utiliza el taxi o el automóvil sólo con ayuda de otros	0	0
No viaja en absoluto		
<b>Responsabilidad respecto a su medicación</b>	1	1
Es capaz de tomar su medicación a la hora y dosis correcta	0	0
Toma su medicación si la dosis es preparada previamente	0	0
No es capaz de administrarse su medicación		
<b>Manejo de sus asuntos económicos</b>	1	1
Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras y en los bancos	0	0
Incapaz de manejar dinero		

## Short Physical Performance Battery(255) (SPPB)

- 1) **Equilibrio en bipedestación:** Para cada prueba se le explica al paciente la tarea, después le apoya con un brazo mientras el paciente se coloca. Le pregunta si está preparado y cuando lo esté le suelta el apoyo y empieza a cronometrar. Hay que detener el cronómetro si el paciente mueve los pies o se agarra del entrevistador o cuando pasen 10 segundos.

Un pie a cada lado:
< 10 segundos: 0 puntos (pasar a Velocidad de la mancha) ≥ 10 segundos: 1 punto
Semitándem: (el talón de un pie se coloca al lado del primer dedo del otro pie)
< 10 segundos: 0 puntos (pasar a Velocidad de la mancha) ≥ 10 segundos: 1 punto
Tándem: (el talón de un pie justo delante de los dedos del otro pie)
< 3 segundos: 0 puntos 3 a 9,99 segundos: 1 punto ≥ 10 segundos: 2 puntos

- 2) **Velocidad de la marcha:** Se mide el tiempo que el paciente tarda en recorrer una distancia de 4 metros con salida parada y caminando a su velocidad normal “como si estuviera yendo a comprar a la tienda”. El paciente puede usar sus ayudas habituales si las necesita. Se repite 2 veces y se anota la más rápida de ambas.

≤ 4,82 segundos: 4 puntos 4,81 a 6,20 segundos: 3 puntos 6,21 a 8,51 segundos: 2 puntos ≥ 8,52 segundos: 1 punto No puede: 0 puntos
---

- 3) **Levantarse de una silla:** El paciente sentado en una silla de respaldo recto, con los brazos cruzados y se le pide que se levante una vez sin apoyarse. Si lo hace bien, se le pide que se levante y se siente 5 veces lo más rápido que pueda. Se cronometra el tiempo desde cuando está sentado la primera vez hasta que está de pie la quinta vez.

≤ 11,1 segundos: 4 puntos 11,2 a 13,6 segundos: 3 puntos 13,7 a 16,6 segundos: 2 puntos ≥ 16,7 segundos: 1 punto No puede: 0 puntos
---

**PUNTUACIÓN TOTAL (entre 0 y 12): \_\_\_\_\_**

## COMORBILIDAD

### Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)(93):

<b>Infarto de miocardio:</b> 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
<b>Insuficiencia cardíaca:</b> 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. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
<b>Enfermedad arterial periférica:</b> 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
<b>Enfermedad cerebrovascular:</b> pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio.	1
<b>Demencia:</b> pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.	1
<b>Enfermedad respiratoria crónica:</b> 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
<b>Enfermedad del tejido conectivo:</b> incluye lupus, polimiositis, enf. Mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. Gigantes y artritis reumatoide.	1
<b>Úlcera gastroduodenal:</b> incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras.	1
<b>Hepatopatía crónica leve:</b> sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
<b>Diabetes:</b> incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta.	1
<b>Hemiplejia:</b> evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición.	2
<b>Insuficiencia renal crónica moderada/severa:</b> incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas >3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida.	2
<b>Diabetes con lesión en órganos diana:</b> evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar.	2
<b>Tumor o neoplasia sólida:</b> incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
<b>Leucemia:</b> incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas.	2
<b>Linfoma:</b> incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma.	2
<b>Hepatopatía crónica moderada/severa:</b> con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas encefalopatía).	3
<b>Tumor o neoplasia sólida con metástasis.</b>	6
<b>Sida definido:</b> no incluye portadores asintomáticos.	6
ÍNDICE DE COMORBILIDAD (SUMA PUNTUACIÓN TOTAL) =	

Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 0 = 3 puntos.

### Escala CIRS-G(94) (Cumulative Illness Rating Scale - Geriatric)

ÓRGANO-SISTEMA	SEVERIDAD
1. Cardíaco	0 – 1 – 2 – 3 – 4
2. Vascular	0 – 1 – 2 – 3 – 4
3. Hematológico	0 – 1 – 2 – 3 – 4
4. Respiratorio	0 – 1 – 2 – 3 – 4
5. Oftalmológico y ORL	0 – 1 – 2 – 3 – 4
6. Gastrointestinal alto	0 – 1 – 2 – 3 – 4
7. Gastrointestinal bajo	0 – 1 – 2 – 3 – 4
8. Hepático y pancreático	0 – 1 – 2 – 3 – 4
9. Renal	0 – 1 – 2 – 3 – 4
10. Genito-urinario	0 – 1 – 2 – 3 – 4
11. Musculoesquelético y cutáneo	0 – 1 – 2 – 3 – 4
12. Neurológico	0 – 1 – 2 – 3 – 4
13. Endocrino, metabólico, mamario	0 – 1 – 2 – 3 – 4
14. Psiquiátrico	0 – 1 – 2 – 3 – 4

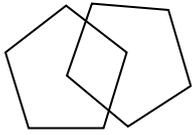
**Comorbilidad: Ausente: 0 puntos; Baja: 1 punto; Moderada: 2 puntos; Severa 3 puntos; Muy severa: 4 puntos**

**MNA(69) (Mini Nutritional Assessment)****Peso:****Talla:**

<b>CRIBAJE</b>
<b>A. ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?</b> 0 = ha comido mucho menos 1 = ha comido menos 2 = ha comido igual
<b>B. Pérdida reciente de peso &lt;3 meses</b> 0 = pérdida de peso >3 kg 1 = no lo sabe 2 = pérdida de peso entre 1 y 3 kg 3 = no ha habido pérdida de peso
<b>C. Movilidad</b> 0 = de la cama al sillón 1 = autonomía en el interior 2 = sale del domicilio
<b>D. ¿Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?</b> 0 = sí      2 = no
<b>E. Problemas neuropsicológicos</b> 0 = demencia o depresión grave 1 = demencia moderada 2 = sin problemas psicológicos
<b>F1. Índice de masa corporal (IMC) = peso en kg / (talla en m)<sup>2</sup></b> 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC <21 2 = 21 ≤ IMC <23 3 = IMC ≥ 23
<b>Evaluación del cribado (máx. 14 puntos)</b> 12-14 puntos: estado nutricional normal 8-11 puntos: riesgo de malnutrición 0-7 puntos: malnutrición

## CAPACIDAD COGNITIVA:

### Mini-mental state examination(96) (MMSE)

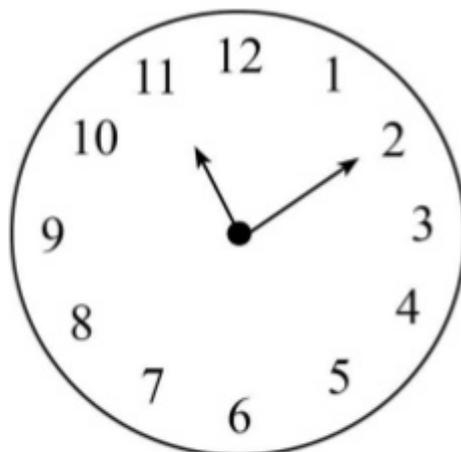
<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL</b> Día..... Fecha..... Mes..... Estación..... Año..... (0-5 puntos)
<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL</b> Hospital (o lugar)..... Planta..... Ciudad..... Provincia..... Nación..... (0-5 puntos)
<b>FIJACIÓN</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Repita estas tres palabras: Papel, bicicleta, cuchara (hasta que se las aprenda) (0-3 puntos)</li></ul>
<b>CONCENTRACIÓN Y CÁLCULO (sólo una de las 2 opciones)</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Restar desde 100 de 7 en 7 (0-5 puntos)</li><li>Deletree la palabra MUNDO al revés (0-3 puntos)</li></ul>
<b>MEMORIA</b> <ul style="list-style-type: none"><li>¿Recuerda las tres palabras de antes? (0-3 puntos)</li></ul>
<b>LENGUAJE Y CONSTRUCCIÓN</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Mostrar un bolígrafo. ¿Qué es esto? (0-1 punto)</li><li>Repetirlo con un reloj (0-1 punto)</li><li>Repita esta frase : “Ni si, ni no, ni peros” (0-1 punto)</li><li>Coja este papel con la mano derecha dóblelo y póngalo encima de la mesa (0-3 puntos)</li><li>Lea esto y haga lo que dice:<ul style="list-style-type: none"><li>- CIERRE LOS OJOS (0-1 punto)</li><li>- Escriba una frase (0-1 punto)</li><li>- Copie este dibujo (0-1 punto)</li></ul></li></ul> 
<b>TOTAL:</b> <b>AÑOS DE ESCOLARIZACIÓN =</b> <b>DETERIORO COGNITIVO:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>&lt;18 puntos en analfabetos</li><li>&lt;21 puntos en escolaridad baja (no estudios primarios)</li><li>&lt;24 puntos en escolaridad alta (estudios primarios o más)</li></ul>

(Grado de deterioro cognitivo: 19-23 = leve; 14-18 = moderado; <14 = grave)

## Cuestionario abreviado del estado mental de Pfeiffer(99)

1. ¿Qué día es hoy? (día del mes, mes y año).	
2. ¿Qué día de la semana es hoy?	
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?	
4. ¿Cuál es su número de teléfono? (si no tiene teléfono, preguntar su dirección)	
5. ¿Qué edad tiene?	
6. ¿Cuándo nació?	
7. ¿Quién es ahora el presidente del gobierno?	
8. ¿Quién fue el presidente anterior?	
9. ¿Cuál es el primer apellido de su madre?	
10. Reste de 3 en 3 a partir de 20.	
<p><b>Anotar 1 punto por cada ítem no respondido correctamente en su totalidad.</b></p> <p><b>0-2 errores: normal.</b> <b>3-7 errores: deterioro mental leve-moderado.</b> <b>8-10 errores: deterioro mental severo.</b></p> <p><b>Con baja escolarización se permite un error más.</b></p>	

## Test del dibujo del reloj(100)



<b>1. ESFERA DEL RELOJ (MÁXIMO 2 PUNTOS).</b>	
<b>2</b>	Dibujo normal. Esfera circular u ovalada con pequeñas distorsiones por temblor.
<b>1</b>	Incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica.
<b>0</b>	Ausencia o dibujo totalmente distorsionado.
<b>2. PRESENCIA O SECUENCIA DE LOS NÚMEROS (MÁXIMO 4 PUNTOS).</b>	
<b>4</b>	Todos los números presentes y en el orden correcto. Sólo "pequeños errores" en la localización espacial en menos de 4 números (pe. colocar el número 8 en el espacio del número 9).
<b>3,5</b>	Cuando los "pequeños errores" en la colocación espacial se dan en 4 o más números pequeños.
<b>3</b>	Todos presentes con error significativo en la localización espacial (pe. colocar el número 3 en el espacio del número 6).
	Números con algún desorden de secuencia (menos de 4 números).
<b>2</b>	Omisión o adición de algún número, pero sin grandes distorsiones en los números restantes.
	Números con algún desorden de secuencia (4 o más números).
	Los 12 números colocados en sentido anti horario (rotación inversa). Todos los números presentes, pero con gran distorsión espacial (números fuera del reloj o dibujados en media esfera, etc...).
<b>1</b>	Ausencia o exceso de números con gran distorsión espacial. Alineación numérica con falta o exceso de números. Rotación inversa con falta o exceso de números.
<b>0</b>	Ausencia o escasa representación de números (menos de 6 números dibujados).
<b>3. PRESENCIA Y LOCALIZACIÓN DE LAS MANECILLAS (MÁXIMO 4 PUNTOS).</b>	
<b>4</b>	Las manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas de tamaño (la de la hora más corta).
<b>3,5</b>	Las manecillas en posición correcta, pero ambas de igual tamaño.
<b>3</b>	Pequeños errores en la localización de las manecillas (situar una de las agujas en el espacio destinado al número anterior o posterior). Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta horaria correcta.
<b>2</b>	Gran distorsión en la localización de las manecillas (incluso si marcan las once y diez, cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial).
	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta.
<b>1</b>	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan una hora incorrecta. Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos.
<b>0</b>	Ausencia de manecillas o perseveración en el dibujo de las mismas.
	Efecto en forma de "rueda de carro".

## ESTADO EMOCIONAL:

### Escala Geriátrica de Depresión (GDS) de Yesavage (versión reducida)(309)

	<b>SÍ</b>	<b>NO</b>
<b>1.</b> ¿Está básicamente satisfecho/a con su vida?	0	1
<b>2.</b> ¿Ha renunciado a muchas actividades y aficiones?	1	0
<b>3.</b> ¿Siente que su vida está vacía?	1	0
<b>4.</b> ¿Se siente a menudo aburrido/a?	1	0
<b>5.</b> ¿Tiene a menudo buen ánimo?	0	1
<b>6.</b> ¿Tiene miedo de que le ocurra algo malo?	1	0
<b>7.</b> ¿Se siente contento/a la mayor parte del tiempo?	0	1
<b>8.</b> ¿Se siente a menudo indefenso/a?	1	0
<b>9.</b> ¿Prefiere quedarse en casa más que salir y hacer cosas nuevas?	1	0
<b>10.</b> ¿Cree que tiene más problemas de memoria que la mayoría de las personas de su edad?	1	0
<b>11.</b> ¿Cree que es maravilloso estar vivo?	0	1
<b>12.</b> ¿Se siente bastante inútil tal y como está ahora?	1	0
<b>13.</b> ¿Se siente lleno/a de energía?	0	1
<b>14.</b> ¿Piensa que su situación es desesperada?	1	0
<b>15.</b> ¿Cree que la mayoría de la gente está mejor que usted?	1	0
<b>Resultados: 0-5 = Normal; 6-9 = Depresión leve; ≥10 Depresión establecida.</b>		

## CONDICIONES SOCIOECONÓMICAS:

### Escala de valoración socio-familiar de Gijón (versión de Barcelona)(321)

<b>Situación familiar</b>	
1. Vive con pareja y/o familia sin conflicto.	1
2. Vive con pareja de similar edad.	2
3. Vive con pareja y/o familia y/o otros, pero no pueden o no quieren atenderlo.	3
4. Vive solo, hijos y/o familiares próximos que no cubren todas las necesidades.	4
5. Vive solo, familia lejana, desatendido, sin familia.	5
<b>Relaciones y contactos sociales</b>	
1. Mantiene relaciones sociales fuera del domicilio.	1
2. Sólo se relaciona con familia/vecinos/otros, sale de casa.	2
3. Sólo se relaciona con familia, sale de casa.	3
4. No sale de su domicilio, recibe familia o visitas (>1 por semana).	4
5. No sale del domicilio, ni recibe visitas (<1 por semana).	5
<b>Apoyos red social</b>	
1. No necesita ningún apoyo.	1
2. Recibe apoyo de la familia y/o vecinos.	2
3. Recibe apoyo social formal suficiente (centro de día, trabajador/a familiar, vive en residencia, etc.).	3
4. Tiene soporte social, pero es insuficiente.	4
5. No tiene ningún soporte social y lo necesita.	5
<b>PUNTUACIÓN:</b>	
<p>&lt;7 puntos: situación social buena (bajo riesgo institucionalización).            8-9 puntos: situación intermedia.            &gt;10 puntos: deterioro social severo (alto riesgo institucionalización).</p>	

### Valoración de la actividad social (escala de MOS abreviada-SS 5)(320)

<b>¿Con qué frecuencia dispone cuando lo necesita de los siguientes apoyos?</b>	<b>Nunca</b>	<b>Pocas veces</b>	<b>Ni mucho ni poco</b>	<b>Casi siempre</b>	<b>Todo el tiempo</b>
1. Alguien en quien confiar o hablar de sus problemas	1	2	3	4	5
2. Alguien con quien pueda relajarse	1	2	3	4	5
3. Alguien que le ayude en sus tareas diarias si cae enfermo	1	2	3	4	5
4. Alguien que le aconseje cómo resolver sus problemas personales	1	2	3	4	5
5. Alguien a quien amar y sentirse querido	1	2	3	4	5
<b>Puntuación (≤15 vs ≥15):</b>					

## SÍNDROMES GERIÁTRICOS

INMOVILIDAD	
INESTABILIDAD Y CAÍDAS (últimos 6 meses)	
INCONTINENCIA URINARIA Y FECAL	
DEMENCIA O SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO	
INFECCIONES	
DESNUTRICIÓN	
ALTERACIONES EN VISTA Y OÍDO	
DEPRESIÓN O INSOMNIO	

## POLIFARMACIA

¿CUÁNTOS MEDICAMENTOS TOMA?	
-----------------------------	--

## EXPECTATIVA DE VIDA

Índice combinado Lee-Schomberg(54-56)

Cálculo online: <https://eprognosis.ucsf.edu/leeschonberg.php>

## CLASIFICACIÓN ICO

### **Dominio funcional** (suman):

- Índice de Barthel  $\leq 90$
- Escala de Lawton y Brody  $\leq 4$
- ECOG (PS)  $\geq 2$
- Índice de Karnofsky  $< 70$

### **Dominio morbilidad** (no suman):

- N°  $> 3$
- Índice de Charlson  $> 3$

### **Dominio fármacos:** $\geq 5$

### **Dominio vulnerabilidad:** VES-13 $\geq 4$

### **Dominio cognitivo-emocional** (suman):

- Cuestionario de Pfeiffer  $\geq 4$
- Escala de depresión de Yesavage  $\geq 6$

### **Dominio socio-familiar** (no suman)

- Institucionalizado
- Sin cuidador efectivo

### **Dominio nutrición:** pérdida ponderal $> 10\%$ en los últimos 3 meses

### **Síndromes geriátricos** $\geq 2$

### **Dominio de la información:** No maneja la información

### **Dolor:** EVA $> 5/10$ , no reversible.

## CLASIFICACIÓN BALDUCCI(60,61)

**“Fit”:**  $\leq 85$  años, independiente para ABVD e instrumentales, sin comorbilidades G3-4 y sin síndromes geriátricos.

**Vulnerable:**  $\leq 85$  años, con índice de Katz  $> 5$ , sin síndromes geriátricos, con 1-2 comorbilidades G3-4 o con índice de Lawton  $\leq 7$ .

**Frágil:**  $> 85$  años,  $\geq 3$  comorbilidades G2-3, y/o índice de Katz  $\leq 5$  y/o  $\geq 1$  síndrome geriátrico.