

TESIS DOCTORAL

*NEOADYUVANCIA EN PACIENTES ANCIANAS DIAGNOSTICADAS DE
CÁNCER DE MAMA. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE
TOXICIDAD Y RESPUESTA*

Autora:

BEATRIZ LOSADA VILA

Directores:

SONIA DEL BARCO BERRÓN

ANTONIO ZAPATERO GAVIRIA

Programa de Doctorado en CIENCIAS DE LA SALUD

Escuela Internacional de Doctorado

2019

D^o Sonia Del Barco Berrón, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Girona,

D. Antonio Zapatero Gaviria, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Rey Juan Carlos de Madrid,

CERTIFICO

Que el trabajo titulado ***“NEOADYUVANCIA EN PACIENTES ANCIANAS DIAGNOSTICADAS DE CÁNCER DE MAMA. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE TOXICIDAD Y RESPUESTA “***

Ha sido realizado por D^o Beatriz Losada Vila, licenciada en Medicina, bajo mi dirección, reuniendo el rigor académico y los requisitos formales exigibles. Considerando este trabajo apto para su presentación y defensa como Tesis Doctoral.

Y para que conste a todos los efectos, firmo el presente

En Fuenlabrada, a 6 de Junio de 2019

Fdo. Prof. Sonia Del Barco Berrón

Fdo. Prof. Antonio Zapatero Gaviria

Agradecimientos

Escribiendo estas líneas, pensaba que este momento no iba a llegar. Fue ya hace 2 años, en el último año de la residencia, en el que la inquietud y las ganas de realizar un trabajo en mi población “favorita” se adueñaron de mí. Cuando me embarqué en esta aventura de la mano de la Dra. Del Barco pensé: qué afortunada soy de haber conocido a gente como ella. Es sin duda la persona de la que más he aprendido a nivel médico, y a la que estaré profundamente agradecida toda la vida. Brillante en metodología, excepcional en conocimientos oncológicos, siempre buscando el facilitarme el trabajo incluso sacrificando su tiempo personal.

Agradecida también a mis compañeros: Laura, Diego, Iñaki, Julia y David. Por la paciencia que habéis tenido y las facilidades que me habéis dado para presentar esta tesis. Gracias Laura y Diego por dejarme analizar las características de vuestras pacientes. Gracias a mi jefe, Juan Guerra, por haber confiado en mí.

A Carlos y Antonio, el primero dejándome recoger datos de su Hospital, sin ningún tipo de interés a cambio y a Antonio, por facilitarme recursos y su experiencia para desarrollar esta tesis. A Stefan, de la Unidad de Apoyo Estadístico del Hospital de Fuenlabrada, por su interés y horas explicándome el razonamiento de cada análisis en SPSS.

A mis amigas, en especial a Mariví, Carmen, Laura y María, porque me habéis perdonado el “no estar” muchas veces porque tenía que estar encerrada con la estadística, con la redacción, con el artículo... Un sinfín de excusas que nos han hecho vernos menos este tiempo.

A mi familia, a mis padres principalmente, porque me habéis apoyado siempre en este duro camino. Sin duda, la constancia que ha implicado esta tesis ha sido fruto de vuestra educación y sin vosotros como apoyo no hubiera sido posible.

Y como no, a Ricardo, mi “pilar”. El que más ha resentido mis fines de semana, mis cambios de humor, mis “no puedo hacer este plan”, mis madrugones para poder dedicarle luego un rato y poder compatibilizar vida personal y profesional...

A las pacientes, porque sin ellas esto no hubiera sido posible. Creo que la base de un oncólogo es recoger qué le ocurre a las personas que trata, con el ánimo de mejorar en ellas y en las que por desgracia, están por llegar, los errores cometidos y cómo mejorar su vida.

Gracias.

ÍndicePágina	7
Índice de figurasPágina	9
GlosarioPágina	13
ResumenPágina	19
1. IntroducciónPágina	29
1.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA:		
1.2 CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACIÓN ANCIANA :		
1.3 ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA:		
1.4 ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA Y CÁNCER DE MAMA EN ANCIANOS		
1.5 EVIDENCIA DE FACTORES CLÍNICOS QUE PODRÍAN PREDECIR RESPUESTA/TOXICIDAD Y SUPERVIVENCIA:		
1.6 FACTORES ANALÍTICOS/ HISTOLÓGICOS PARA PREDECIR RESPUESTA/TOXICIDAD y SUPERVIVENCIA:		
1.7 TRATAMIENTOS RECIBIDOS COMO FACTORES DE RESPUESTA/TOXICIDAD:		
1.8 SEGUIMIENTO NO ONCOLÓGICO TRAS QT NEOADYUVANTE:		
2. JustificaciónPágina	73
3. HipótesisPágina	77
4. ObjetivosPágina	81
5. Material y métodosPágina	85
5.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:		
5.2 INSTRUMENTOS DE MEDIDA:		
5.3 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:		
5.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS:		
6. ResultadosPágina	101
6.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO:		
6.2 ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES:		
6.2.1: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD:		
6.2.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA HISTOLÓGICA:		
6.2.3: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN:		
6.3 PREDICCIÓN MULTIVARIANTE:		
6.3.1 MODELO MULTIVARIANTE PARA TOXICIDAD:		

6.3.2 MODELO MULTIVARIANTE PARA RESPUESTA HISTOLÓGICA:

6.3.3 MODELO MULTIVARIANTE PARA SUPERVIVENCIA

7.DiscusiónPágina	163
8.ConclusionesPágina	205
9.BibliografíaPágina	209
10.AnexosPágina	229

Índice de Figuras

FIGURAS:

Figura 1: <i>AJCC Clasificación 8ª edición</i>Página	34
Figura 2: Esquema general de estadificación y opciones de tratamiento tras neoadyuvanciaPágina	37
Figura 3: Calculadora para riesgo de recidiva: Adjuvant OnlinePágina	44
Figura 4: <i>Calculadoras para predecir riesgo mortalidad por cáncer en ancianos</i>Página	44
Figura 5: <i>Algoritmo elección tratamiento cáncer de mama en población anciana</i>Página	48
Figura 6: <i>Dominios analizados en los estudios de valoración geriátrica:</i> <i>Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) o Valoración Geriátrica Integral (VGI)</i>Página	51
Figura 7: <i>Escala ECOG</i>Página	52
Figura 8: <i>Karnofsky Performance Status Scale</i>Página	53
Figura 9: <i>G8 Screening tool</i>Página	55
Figura 10: <i>Ítems de la VGI que predicen toxicidad según tipo tumoral</i>Página	57
Figura 11: <i>Ítems de la VGI que predicen mortalidad según tipo tumoral</i>Página	58
Figura 12: <i>Score Hurria</i>Página	59
Figura 13: <i>Score CRASH</i>Página	60
Figura 14: <i>Score para predecir toxicidad en estudio de población asiática</i>Página	60
Figura 15: <i>Distribución de la población por edad</i>Página	103
Figura 16: <i>Estadificación axilar pre neoadyuvante</i>Página	107
Figura 17: <i>Correlación entre la respuesta completa patológica y la respuesta radiológica del total de pacientes con respuesta completa patológica (pCR, n=25)</i>Página	112
Figura 18: <i>Esquemas de QT en cada subtipo IHQ</i>Página	116
Figura 19: <i>Reducción, retraso y suspensión de QT por rango de edad</i>Página	118

Figura 20: Tipos de toxicidad y su relación en función de los rangos de edadPágina 121
Figura 21: Correlación escala de Hurria y toxicidadPágina 124
Figura 22: Distribución de la recaída en base a subtipo IHQ y edadPágina 127
Figura 23: Número de exitus por rango de edadPágina 128
Figura 24: Respuesta patológica obtenida en función del subtipo IHQPágina 144
Figura 25: SLE y su asociación con número de comorbilidades, afectación linfovascular, régimen de quimioterapia (1 o varios fármacos) e infratratamientoPágina 148
Figura 26: SLE y su asociación con subtipo en población globalPágina 148
Figura 27: Modelo predictivo de supervivencia en función a toxicidad hematológicaPágina 161
Figura 28: Estudio ASTER 70sPágina 193

TABLAS:

Tabla 1: Puntos de corte en los dominios del CGAPágina 51
Tabla 2: Características más importantes por rango de edadPágina 107
Tabla 3: Asociación entre pCR, subtipo IHQ y edad.Página 110
Tabla 4: Pacientes que consiguen pCR tras tratamiento neoadyuvante en base a NLR, PLR, LMR and NMRPágina 110
Tabla 5: Descripción de variables basales en función de la edadPágina 113
Tabla 6: Esquemas y dosis de QT en neoadyuvancia ordenados por la frecuencia de uso en nuestra poblaciónPágina 115
Tabla 7: Tipo cirugía y rangos edadPágina 122
Tabla 8: Análisis univariante de las variables que pueden influir en la toxicidadPágina 129
Tabla 9: Rangos de edad y neutropenia grado 2-4 según esquema de QTPágina 134
Tabla 10: Análisis univariante de las variables que pueden influir en la neutropenia febrilPágina 136
Tabla 11: Análisis univariante de las variables que pueden influir en las HospitalizacionesPágina 138
Tabla 12: Análisis univariante de las variables que pueden influir en la pCRPágina 140
Tabla 13: Relación entre pCR y supervivencia según perfil IHQPágina 145
Tabla 14: Kaplan Meyer análisis de SLE y SG en población global y TNBC de acuerdo con NLR, PLR, LMR y NMRPágina 151
Tabla 15: Análisis univariante de la SLE y SG estimado a 1, 3 y 5-años según NLR, PLR, LMR y NMRPágina 152
Tabla 16: Análisis univariante de SLE a 3 años de los 69 pacientes con seguimiento Superior a 3 añosPágina 153
Tabla 17: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en el riesgo de desarrollar toxicidad generalPágina 155

Tabla 18: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en el riesgo de desarrollar neutropenia febrilPágina 156
Tabla 19: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en el riesgo de hospitalizaciones durante QTPágina 156
Tabla 20: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en pCR durante el tratamiento de QTPágina 157
Tabla 21: Modelo de regresión multivariante de Cox para supervivencia libre de recaída en población globalPágina 158
Tabla 22: Modelo de regresión multivariante de Cox para supervivencia libre de recaída en TNBCPágina 159
Tabla 23: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en la SLE a 3 años.Página 160

Glosario

AC: Antraciclina+ Ciclofosfamida

ADL O ABVD: Actividades básicas de la vida diaria (0, independiente, >0: dependiente)

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO: Sociedad Americana de Oncogeriatría

AST: Aspartato aminotransferasa (transaminasa hepática)

BAG: biopsia con aguja gruesa

BFI: 0-3: no/ mínima fatiga, >4: moderada/ severa fatiga

CDI: Carcinoma ductal infiltrante

CGA: Comprehensive Geriatric Assessment

CIRS-G: Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics

Cl Cr: Aclaramiento de creatinina

CLI: Carcinoma lobulillar infiltrante

CMF: Ciclofosfamida oral, Metotrexato, 5Fluoracilo

CRASH Score: Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age patients

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

DM: Diabetes Mellitus

DL: Dislipemia

DS: Desviación estándar

E: Especificidad

EBCTCG: Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group

ECOG: Eastern Cooperative Oncologic Group

ESMO: European Society for Medical Oncology

ER+: Receptores estrógenos positivos

ER-: Receptores estrógenos negativos

EUSOMA: European Society of Breast Cancer Specialists

FEC: Fluoracilo, Epirubicina, Ciclofosfamida

FEVI: Fracción eyección ventrículo izquierdo

FG: Filtrado glomerular

FISH: Fluorescence in situ hybridization

G: Grado

GCSF: Granulocyte colony-stimulating factor o factor estimulante de colonias de granulocitos

GDS: 0-4 no deprimido, >4: deprimido

Hb: Hemoglobina

HER2: Expresión de human epidermal growth factor receptor

HTA: Hipertensión arterial

IA: Inhibidores de aromatasa

IADL o AIVD: Actividades instrumentales de la vida diaria (8 independiente, <8 dependiente)

IC: Intervalo de confianza

IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IHQ: Inmunohistoquímica

IK: Karnofsky Performance Status Scale

IMC: Índice de masa corporal

IQR: Rango intercuartílico

IVL: Invasión vasculolinfática

LMR: Ratio linfocitos/ monocitos

MiniGDS: Mini Geriatric Depression Scale

MNA: Mini Nutritional Assessment

MOS: Medical Outcome Study

MMS: Mini Mental Status (24-30 normal, 18-23 anormal)

MyP: Miller Payne criterios de respuesta

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NF: Neutropenia febril

NPI: Nottingham Prognostic Index

NLR: Ratio neutrófilos/linfocitos

NMR: Ratio neutrófilos/monocitos

NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds Ratio

PAAF: Punción aspiración con aguja fina

PACE: Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly

PCR: Proteína C reactiva

pCR: Respuesta patológica completa

PET: Tomografía por emisión de positrones

PFS: Progression free survival (SLE)

PNI: Prognostic Nutritional Index

PLR: Ratio plaquetas/linfocitos

Poli QT: Poliquimioterapia

PR: Receptor de progesterona

PS: Performance Status

PSA: Antígeno prostático específico

PTCH: Docetaxel + Ciclofosfamida+ Pertuzumab+ Trastuzumab

QT: Quimioterapia

QTRT: Quimio radioterapia

RC: Respuesta completa

RCB: Carga tumoral residual

rCR: Respuesta completa radiológica

RECIST: Response Evaluación Criteria In Solid Tumors

RM: Resonancia magnética

rPR: Respuesta parcial radiológica

RRHH+: expresa receptores hormonales (hormonosensible)

RRHH-: no expresa receptores hormonales

RT: Radioterapia

S: Sensibilidad

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SIOG: International Society of Geriatric Oncology

SLE: Supervivencia libre de enfermedad (DFS: Disease Free Survival)

SG: Supervivencia global (OS: Overall Survival)

TAC: Taxano+ Antraciclina+ Ciclofosfamida

TC: Taxano+ Ciclofosfamida

TC: Tomografía computarizada

TCH: Trastuzumab + Docetaxel + Ciclofosfamida

TEP: Tromboembolismo pulmonar

TIM: Tasa de incidencia de mortalidad

TNBC: Cáncer de mama triple negativo

TIR: Tasa de incidencia de recaída

VES 13: Vulnerable elders Survey

VGI: Valoración geriátrica integral

VPN: Valor predictivo negativo

Resumen

Resumen:

INTRODUCCIÓN:

Aproximadamente el 50% de los tumores se diagnostican en la población ≥ 65 años. Sin embargo, estos pacientes no se incluyen en los ensayos clínicos y se extrapolan resultados de la población adulta, desconociendo la eficacia y tolerancia a los tratamientos.

Dado que el cáncer de mama es uno de los más frecuentes en nuestra sociedad y el tratamiento neoadyuvante es cada vez más empleado, mi objetivo es describir las características de una población anciana y analizar si existe algún factor clínico, analítico y/o social que pueda influir en la tasa de respuesta y toxicidad. El estudio es pertinente ante una población anciana creciente en la que disponemos de pocos/ningún dato sobre el tratamiento neoadyuvante.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y multicéntrico de 113 pacientes ≥ 65 años diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado en tratamiento neoadyuvante en el Hospital Universitario de Fuenlabrada y Fundación Hospital Alcorcón de Madrid desde 01/enero/2005 a 31/enero/2018. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de ambos centros. Se analizaron variables clínicas, analíticas, histológicas y radiológicas de la población al diagnóstico; al igual que parámetros de toxicidad tras recibir el tratamiento de quimioterapia (QT), dividida en toxicidad hematológica y no hematológica y graduada por la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Se calculó el puntaje en base a las escalas de CRASH y Hurria que predecían toxicidad previa al inicio del tratamiento y se comparó con lo que sucedió en la realidad. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante criterios radiológicos de resonancia magnética (RM) e histológicos (clasificación Miller Payne). Se analizó la supervivencia en forma de supervivencia libre de progresión (SLE) mediante el análisis multivariante de Cox en población general, en el subtipo triple negativo (TNBC), con un punto de corte a 3 años y mediante el test de Kaplan Meyer. No se pudo calcular la mediana de supervivencia global (SG) ya que la mitad de los pacientes todavía no habían fallecido. Los test estadísticos χ^2 , T Student y varianza (en caso de >3 categorías) se usaron para comparar las variables categóricas y cuantitativas. Para todo ello se empleó el programa estadístico SPSS versión 19.

RESULTADOS:

De los 113 pacientes, 104 (92%) recibieron QT como tratamiento neoadyuvante. El 39.8% presentaba tumores >5 cm y el 61.9% afectación axilar; así mismo el 52.2% expresaba receptores hormonales (HR) con Ki 67>20%. A medida que aumentaba la edad, disminuía el grado histológico y el valor de Ki67 por lo que se usaba más hormonoterapia (HT), una monoterapia o se omitía la cirugía tras la neoadyuvancia. El análisis univariante demuestra que existe una asociación estadísticamente significativa entre edad, número de comorbilidades, estadiaje clínico, subtipo inmunohistoquímico (IHQ), invasión vasculolinfática (IVL) y Ki67. De tal forma que a mayor edad hay más comorbilidades, el estadiaje clínico es superior con un perfil IHQ luminal A, mayor IVL y menor Ki67.

En cuanto al esquema de QT, los fármacos más empleados fueron las antraciclinas y taxanos que precisaron en global una reducción de dosis en un 31%, retraso en un 35% y suspensión definitiva en 19.4%; sin embargo, estos eventos no se relacionaron con tener mayor edad.

Las variables que se relacionaron con una mayor toxicidad fueron la pérdida de peso, el tipo de tratamiento, valores bajos de neutrófilos al finalizar QT o elevados de LDH (sin claro punto de corte). No se demostró una relación entre la toxicidad y el aumento de edad o número de comorbilidades.

Si correlacionamos la toxicidad grado 3-4 con el puntaje obtenido por la escala de CRASH tenemos que del total de pacientes que presentan toxicidad grado 3-4 (n=37), en 24 (64.5%) el puntaje era ≤ 4 . O lo que es lo mismo, el puntaje de 6 fue en 15 (22.8%) para el grupo que no presentó toxicidad y de 13 (35.5%) para el grupo que sí la presentó. Para el score de CRASH el puntaje fue en todas de 1 punto por lo que no pudimos comparar la toxicidad.

La tasa de respuestas clínicas (44.2%) fue inferior a mayor edad ($p=0,00$) sin embargo la respuesta completa histológica (pCR) fue menor que la clínica (24%) y no presentó relación con la edad. La correlación entre respuesta clínica y patológica fue superior para la población luminal B. Entre los factores que se asocian a pCR destaca un valor de Ki67 >20%, grado histológico alto, no presentar una pérdida de peso >10% durante el tratamiento de QT, ausencia de IVL, un valor elevado de hemoglobina basal o un valor bajo de linfocitos tras el primer ciclo; no fueron significativos el grado histológico, la edad, subtipo IHQ tumoral o tipo de tratamiento recibido.

No podemos calcular la mediana de supervivencia porque no ha fallecido el 50% de la población, pero para el 75%, la SLE fue de 61 meses. Están vivos sin enfermedad un 83.1% de los tratados con poli QT, disminuyendo al 71.4% en los que reciben 1 citostático ($p=0,06$).

Las variables que permanecieron en el modelo multivariante de Cox y predicen una peor SLE fueron la IVL, afectación ganglionar, cifra de linfocitos tras el primer ciclo bajas así como la suspensión del tratamiento de QT antes de lo previsto. Si el tratamiento citostático ocasionó toxicidad la supervivencia fue mejor, sin embargo, si esta toxicidad conllevó una suspensión definitiva del tratamiento la SLE empeoró. Para el subtipo TNBC se añade como variable de mal pronóstico presentar un ratio de plaquetas/ linfocitos (PLR) > 150. A 3 años, un ratio neutrófilo/ linfocito (NLR) bajo tradujo una mejor SLE (71.6 vs. 0%; $p = 0,03$). Los factores que predijeron una mejor SLE a 3 años fueron la polifarmacia, el esquema de QT con varios citostáticos y un valor elevado de linfocitos previo al inicio del tratamiento de QT.

CONCLUSIONES:

VARIABLES CLÁSICAS COMO LA EDAD O NÚMERO DE COMORBILIDADES NO HAN DEMOSTRADO UNA RELACIÓN CON LA TOXICIDAD, AUNQUE PROBABLEMENTE PUEDAN ACTUAR COMO FACTOR CONFUSOR PARA TOXICIDAD AL EMPLEAR EN BASE A ELAS ESQUEMAS MENOS TÓXICOS QUE NO NOS PERMITAN DEMOSTRAR QUÉ PASARÍA SI PAUTAMOS ESQUEMAS MÁS TÓXICOS EN POBLACIÓN DE >80 AÑOS. LAS VARIABLES QUE SE RELACIONARON CON UNA MAYOR TOXICIDAD INCLUÍAN EL ASPECTO NUTRICIONAL COMO LA PÉRDIDA DE PESO, EL TIPO DE TRATAMIENTO O PARÁMETROS ANALÍTICOS COMO EL VALOR DE NEUTRÓFILOS, NLR O LDH.

Las escalas de Hurria y CRASH validadas para predecir toxicidad por QT no fueron útiles en nuestra población.

La tasa de pCR global fue del 24% y al igual que para toxicidad, no hubo relación con edad y parece que la pérdida de peso, el ratio NLR, o parámetros histológicos como IVL y el grado histológico influyen en pCR, sobre todo en población TNBC.

La SLE para el 75% de los pacientes fue de 61 meses. Del mismo modo que para lo previo, se confirma que la presencia de IVL, suspensión definitiva del tratamiento de QT, o afectación ganglionar, predijeron una peor SLE. A 3 años se añaden factores como la polifarmacia o analíticos como un valor elevado de linfocitos previo al inicio del tratamiento de QT.

A medida que aumenta la edad, aumentan el número de comorbilidades, tamaño tumoral o afectación ganglionar, mientras que disminuye el valor de Ki67, por ello el subtipo luminal A es el más frecuente.

Este estudio no puede establecer relaciones de causalidad ni tampoco extrapolar los resultados a otras poblaciones, pero sí sirve como generador de hipótesis, y en nuestra población parece que los factores que influyen en la toxicidad, respuesta y supervivencia no dependen de la edad, sino a datos incluidos en la valoración geriátrica integral (VGI) y analíticos como son PLR/NLR. Se necesitan estudios más homogéneos para confirmarlo, pero puede que las decisiones a la hora de elegir el mejor tratamiento deban realizarse en base a estos parámetros y calculadoras que nos ayudaran a predecir mejor el riesgo de recurrencia de cada tumor y a la esperanza de vida por causas no oncológicas.

Abstract:

INTRODUCTION:

Approximately 50% of tumors are diagnosed in the population ≥ 65 years. However, these patients are not included in clinical trials and results are extrapolated from the adult population, ignoring the efficacy of and tolerance to treatments.

Given that breast cancer is one of the most frequent in our society and neoadjuvant treatment is increasingly used, my objective is to describe the characteristics of an elderly population and analyze if there is any clinical, analytical and / or social factor that can influence the response rate and toxicity. The study is relevant to a growing elderly population in which we have little/no data on neoadjuvant treatment.

MATERIAL AND METHODS:

This is a longitudinal, multicenter, descriptive study of 113 patients ≥ 65 years diagnosed with locally advanced breast cancer under neoadjuvant treatment at the University Hospital of Fuenlabrada and Fundación Hospital Alcorcón in Madrid from January 1, 2005 to January 31, 2018. The study was approved by the Ethics and Clinical Research Committee of both centers. Clinical, analytical, histological and radiological variables of the population at diagnosis were analyzed; as well as toxicity parameters after receiving chemotherapy treatment (CT), divided into hematological and non-hematological toxicity and graded by the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). The score was calculated based on the CRASH and Hurria scales that predicted toxicity prior to the start of treatment and compared with what actually happened. The response to treatment was evaluated using radiological magnetic resonance (MR) and histological criteria (Miller and Payne classification). Survival in the form of progression-free survival (DFS) was analyzed by multivariate Cox analysis in the general population, in the negative triple subtype (TNBC), with a 3-year cut-off point and by the Kaplan Meyer test. The median overall survival (OS) could not be calculated since half of the patients had not yet died. The statistical tests χ^2 , Student's T and variance (in case of > 3 categories) were used to compare the categorical and quantitative variables.

Due to the above mentioned, the statistical program SPSS version 19 was used.

RESULTS:

Of the 113 patients, 104 (92%) received CT as neoadjuvant therapy. 39.8% had tumors > 5 cm and 61.9% axillary involvement; Likewise, 52.2% expressed hormone receptors (HR) with Ki

67 > 20%. As age increased, the histological grade and Ki67 value decreased, so more hormone therapy (HT), monotherapy, or surgery after neoadjuvant was omitted. The univariate analysis shows that there is a statistically significant association between age, number of comorbidities, clinical staging, immunohistochemical subtype (IHC), vasculolymphatic invasion (LVI) and Ki67, in such a way that at higher age there are more comorbidities. The clinical staging is higher with a luminal A profile, higher LVI and lower Ki67.

As for the CT scheme, the most commonly used drugs were the anthracyclines and taxanes, which generally required a dose reduction of 31%, delay of 35% and definitive suspension of 19.4%; however, these events were not related to being older.

The variables that were associated with greater toxicity were weight loss, type of treatment, low values of neutrophils at the end of CT or elevated LDH levels (without a clear cut-off point). No relationship was shown between toxicity and the increase in age or number of comorbidities. If we correlate the grade 3-4 toxicity with the score obtained by the CRASH scale, we have that of the total number of patients with grade 3-4 toxicity (n = 37), in 24 (64.5%) the score was ≤ 4 . As for what is the same, the score of 6 was in 15 (22.8%) for the group that did not present toxicity and 13 (35.5%) for the group that did present it. As regards the CRASH score, it was a bit confusing, in all of them with 1 point, so we could not compare toxicity.

The rate of clinical responses (44.2%) was lower at older age (p= 0.00); however, the complete histological response (pCR) was lower than the clinical response (24%) and was not related to age. The correlation between clinical and pathological response was higher for the luminal population B. Among the factors that are associated with pCR, a Ki67 value > 20%, high histological grade, no weight loss > 10% during CT treatment, absence of LVI, a high value of basal hemoglobin or a low value of lymphocytes after the first cycle; while histological grade, age, IHC subtype or type of treatment received were not significant.

We can not calculate the median survival because 50% of the population has not died, but for 75%, DFS was 61 months. 83.1% of those treated with several cytostatics are alive without disease, decreasing to 71.4% in those receiving 1 cytostatic (p= 0.06).

The variables that remained in the Cox multivariate model and predicted a worse DFS were the LVI, lymph node involvement, lymphocyte count after the first low cycle as well as the suspension of CT earlier than expected. If the cytostatic treatment causes toxicity, the survival was better, yet if this toxicity leads to a definitive suspension of the treatment, DFS worsened. For the TNBC subtype, a platelet / lymphocyte ratio (PLR) > 150 is added as a variable of poor prognosis. At 3 years, a low neutrophil / lymphocyte ratio (NLR) was the one that translated the best DFS

(71.6% vs. 0%; $p = 0.03$). At 3 years, the factors that predicted a better DFS were polypharmacy, CT scheme with several cytostatics and a high lymphocyte value prior to the start of treatment.

CONCLUSIONS:

Classical variables such as age or number of comorbidities have not shown a relationship with toxicity, although they can probably act as a confounding factor for toxicity when using less toxic schemes that do not allow us to show what would happen if we prescribed more toxic schemes in the population of > 80 years. The variables that were associated with greater toxicity included the nutritional aspect such as weight loss, the type of treatment or analytical parameters such as the neutrophil value, NLR or LDH.

Hurria and CRASH scales validated to predict CT toxicity were not useful in our population.

pCR rate was 24% and as for toxicity, there was no relationship with age and it seems that the weight loss, NLR ratio, or histological parameters such as IVL and histological grade influence pCR, especially in population TNBC.

DFS for 75% of the patients was 61 months. In the same way as for the previous, it is confirmed that the presence of IVL, definitive suspension of the treatment of CT, or lymph node involvement, predicted a worse DFS. After 3 years, factors such as polypharmacy or analytical factors such as a high lymphocyte value prior to the start of CT treatment.

As age increases, the number of comorbidities, tumor size or lymph node involvement increases, while the value of Ki67 decreases, therefore the luminal subtype A is the most frequent.

This study can not establish causal relationships or extrapolate the results to other populations, but it does serve as a hypothesis generator, and in our population it seems that the factors that influence toxicity, response and survival do not depend on age, but rather on data included in the comprehensive geriatric assessment (CGA) and analytical data such as PLR / NLR. More homogeneous studies are needed to confirm this, but it may be that the decisions to choose the best treatment should be made based on these parameters and calculators that will help us to better predict the risk of recurrence of each tumor and life expectancy due to non oncological causes.

1. Introducción

1. Introducción:

En esta sección se abordará el cáncer de mama, tratamiento neoadyuvante, población anciana, fragilidad, valoración geriátrica y los factores que pueden relacionarse con la toxicidad y respuesta al tratamiento.

1.1 GENERALIDADES DEL CÁNCER DE MAMA:

Incidencia:

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres de los países desarrollados (representa el 20-25%) siendo la causa de mayor mortalidad general y por cáncer entre los 35-55 años. A nivel mundial, según datos de GLOBOCAN la incidencia de cáncer de mama en 2018 fue de 2.088.489 casos mientras que en 2012 se habían descrito 1.671.000 (1), por lo que se prevé que para los próximos años continúe en aumento debido en gran parte a la mejora de las técnicas de screening que permiten un diagnóstico en un estadio más precoz (2). En España la incidencia aumenta pasando de 27000 nuevos casos en 2015 a una previsión de 30.000 para 2025; sin embargo existe una mejora en la supervivencia debido a una detección temprana y de los nuevos tratamientos logrando que el 90% de las pacientes estén libres de enfermedad a los 5 años del diagnóstico (3). Por otro lado, la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama aumenta exponencialmente con la edad, siendo del 1.86% en las <50 años y aumentando al 7.88 % en <80 años (4).

Clasificación tumoral:

La clasificación más usada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que divide los tumores de mama en no invasivo (intraductal y lobular in situ) e invasivos o infiltrantes(5), siendo objeto de este trabajo los segundos. Los subtipos histológicos descritos son: ductal infiltrante (CDI), el más frecuente, y lobular infiltrante (CLI) el segundo en frecuencia representando el 2-15%; otras histologías menos frecuentes son el mucinoso, medular y papilar, entre otros (3). El CDI forma nódulos bien delimitados e histológicamente las células se disponen en cordones, túbulos o glándulas con frecuente infiltración de los espacios perivasculares y perineurales, así como de los vasos sanguíneos y linfáticos. El CLI es un tumor difuso, con una imagen radiológica en forma de masa o densidad asimétrica (6). Existen controversias en si difieren o no las tasas de supervivencia global (SG), lo que sí está claro es que la frecuencia de las localizaciones metastásicas son diferentes y, por ejemplo, la diseminación peritoneal y

ginecológica es más frecuente para el CLI, mientras que la afectación ósea y visceral (sea pulmonar o hepática) es más común en el CDI (7).

La clasificación que se emplea en la actualidad y sobre la que depende el tipo de tratamiento se empezó a desarrollar en el año 2000, cuando Charles Perou y su equipo identificaron cuatro subtipos de cáncer de mama en base a perfiles de expresión génica. Dividieron los tumores en receptores hormonales positivos (RRHH+), human epidermal growth factor receptor 2 positivo (HER2+/ERBB-2), basal-like con mutación frecuente en p53 o ninguna de las previas (8). Hoy en día se consideran RRHH+ si la tinción de las células tumorales es superior al 1% para el receptor de estrógenos y/o progesterona. Los receptores HER2+ se expresan en las células del epitelio mamario y desempeñan un papel muy importante en las señales que controlan el crecimiento celular. Para analizar el estado de HER2 se valora el grado de tinción de la membrana con inmunohistoquímica (IHQ) utilizando una escala de puntos del 0 al 3+; si es 0 y 1+ se considera HER2 negativo (existe una tinción en <10% de las células tumorales o esta es débil en más del 10%), si es 2+ se dice que el estatus es indeterminado o borderline (hay una tinción débil o moderada de toda la membrana en más del 10% de las células tumorales) y si es 3+ es cuando se informa de HER2 positivo (presenta una tinción fuerte en toda la membrana en más del 10% de las células tumorales). Cuando este resultado es dudoso se emplea el estudio del ADN mediante fluorescence in situ hybridization (FISH). Aquellos que muestran por IHQ un HER2 3+ o FISH + son candidatos a recibir un tratamiento específico con anticuerpos monoclonales contra esta proteína como trastuzumab y pertuzumab (9).

Fue en 2003 cuando se perfeccionó esta clasificación y posteriormente se ha ido modificando llegando a la actualidad en definirse 4 grupos por IHQ (10) :

- Luminal A: expresión del receptor de estrógenos (ER) y/o progesterona (PR) >1%, negatividad de expresión de HER-2 e índices proliferativos bajos (Ki67 <20%).
- Luminal B: expresión de ER y/o PR >1% con índices proliferativos altos (Ki 67 >20%) y puede o no estar expresado HER-2.
- Tipo Basal-like no expresa RRHH ni HER-2.
- HER2 enriquecido: expresión de HER-2 en ausencia de RRHH.

Existe una correlación entre los diferentes subtipos con la evolución clínica y así los tumores Basal-like son los de peor pronóstico y los del tipo luminal A los que tienen una mayor supervivencia (11).

Como luego detallaremos, la hormonoterapia (HT) es el tratamiento adyuvante de elección para los subtipos luminal A. Para los luminales B se prefiere la combinación de quimioterapia (QT) y HT, mientras que para los tipos HER2+ en la adyuvancia se usan fármacos anti-diana contra la proteína HER2. Los basal-like no tienen tratamiento diana.

Estadíaie:

La estadificación se ha de realizar mediante exploración clínica, pero es con la mamografía +/- ecografía +/- resonancia magnética (RM) mamaria donde se localiza la lesión. Esta última técnica puede identificar tumores contralaterales y ayuda a definir mejor el tamaño del tumor permitiendo planificar una mejor cirugía (12). Una vez se visualiza la masa o nódulo, se confirma el diagnóstico con una biopsia con aguja gruesa (BAG) para determinar además en ella los marcadores IHQ ya descritos: ER, PR, HER2, Ki67. La evaluación axilar se realiza en base a la exploración física y ecografía; en caso de sospecha se realiza una citología con una punción aspiración con aguja fina (PAAF) del ganglio. Si la citología es negativa o no se localiza ninguna lesión, se plantea la biopsia del ganglio centinela que aunque está más validada previa al inicio del tratamiento neoadyuvante, también puede realizarse después del mismo (13).

El sistema del American Joint Committee on Cancer (AJCC) es un método de clasificación en estadios clínicos y anatomopatológicos basado en la clasificación TNM, en el que T se refiere a tamaño tumoral, N al estado ganglionar linfático y M a la presencia o ausencia de metástasis (Figura 1)(14). El TNM se definirá tras la cirugía del tumor pero si ésta se lleva a cabo tras neoadyuvancia, es preciso utilizar el prefijo "y" con la clasificación TNM, es decir ypTNM (14).

Tumor primario (T)	Definición
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	Sin pruebas de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Dimensión máxima ≤ 2 cm
T2	Dimensión máxima >2 pero <5 cm
T3	Dimensión máxima >5 cm
T4	Cualquier dimensión, afectación pared torácica, piel, carcinoma inflamatorio

Afectación ganglionar	Definición
Nx	No pueden evaluarse los ganglios linfáticos
N0	Sin afectación de los ganglios linfáticos
N1	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales móviles
N2	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales o en mama interna ipsilaterales
N3	Metástasis en ganglios axilares ipsilaterales infra claviculares, supraclaviculares o axilares + mama interna ipsilateral

Estadio	TNM
<i>Estadio 0</i>	<i>T0 N0 M0</i>
<i>Estadio I</i>	<i>Tis N0 M0</i>
<i>Estadio IIA</i>	<i>T0-T1 N1 M0</i> <i>T2 N0 M0</i>
<i>Estadio IIB</i>	<i>T2 N1 M0</i> <i>T3 N0 M0</i>
<i>Estadio IIIA</i>	<i>T0-T1-T2 N2 M0,</i> <i>T3 N1 M0, T3 N2 M0</i>
<i>Estadio IIIB</i>	<i>T4 N0-N1-N2 M0</i>
<i>Estadio IIIC</i>	<i>Cualquier T, N3, M0</i>
<i>Estadio IV</i>	<i>Cualquier T, cualquier N, M1</i>

Figura 1: AJCC Clasificación 8ª edición(14)

El estudio de extensión para descartar metástasis se lleva a cabo en tumores ≥ 2 cm o con afectación axilar. Suele consistir en la realización de una tomografía computarizada (TC) +/- gammagrafía ósea si la paciente presenta clínica de dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina. El estudio con tomografía por emisión de positrones (PET-TC) no está indicado de forma rutinaria (14).

Factores pronósticos en cáncer de mama:

Los factores pronósticos proporcionan información sobre la evolución de las pacientes en ausencia de un tratamiento sistémico a diferencia de los factores predictivos que reflejan la probabilidad de respuesta a un agente terapéutico. El estadio de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante de la supervivencia libre de enfermedad (SLE o PFS) y global (SG u OS) en pacientes con cáncer de mama seguido del tamaño tumoral y el grado histológico (15). El estado del ER aunque es un buen factor predictivo de la respuesta al tratamiento hormonal resulta un factor pronóstico relativamente débil; mientras que la presencia de HER2 es el siguiente factor predictivo en orden de importancia para cáncer de mama (16).

Tratamiento neoadyuvante y pCR:

Una vez realizado el diagnóstico histológico con una correcta estadificación clínica se planifica el tratamiento más adecuado. Si se demuestra enfermedad operable (estadio I) el tratamiento local consistirá en cirugía conservadora seguida de Radioterapia (RT) para disminuir el riesgo de recaída local, o mastectomía. Se ha de evaluar previamente si hay afectación axilar, ya que si es positiva la cirugía también ha de incluir linfadenectomía axilar y RT, mientras que, en caso de ser negativa, se procederá a la realización de la biopsia del ganglio centinela (seguida o no de linfadenectomía si se confirma afectación axilar). Sin embargo, en estadios I, II y < 3 ganglios axilares positivos después de la biopsia de ganglio centinela, se puede plantear RT y evitar la linfadenectomía sin un impacto negativo en SLE ni en la SG con un nivel de evidencia II, lo cual traduce que la información no procede de ensayos clínicos sino de estudios clínicos metodológicamente correctos (17).

Si existe afectación linfática o el tumor mide > 2 cm (es decir, a partir de un estadio \geq IIA) se puede realizar un tratamiento sistémico neoadyuvante con el objetivo de disminuir el tamaño tanto del tumor como negativizar los ganglios y con ello evitar la mastectomía y/o linfadenectomía, controlar la enfermedad en caso de haberse producido micro metástasis y conseguir respuesta patológica completa (pCR) (Figura 2).

En relación a ello, el ensayo NSABP-27 demostraba que 4 ciclos de QT neoadyuvante con doxorubicina + ciclofosfamida (AC) seguido de docetaxel antes o después de la cirugía no mostraba diferencias en supervivencia y por tanto la QT neoadyuvante no era inferior al tratamiento adyuvante (18). A la hora de elegir entre ambas opciones debemos valorar el riesgo de toxicidad y la tasa de respuesta que esperamos con QT. Así pues, las indicaciones para recibir un tratamiento neoadyuvante serían: tumor >2 cm y/o afectación ganglionar en tumores triple negativos (TNBC) o HER2+; mientras que para los tumores luminales se restringe a tumores grandes o ulcerados y/o con gran afectación ganglionar donde se busca conseguir una cirugía conservadora ya que la tasa de respuesta completa es muy escasa y su relación con la supervivencia es también inferior.

El metaanálisis de Cortázar y col. demostró que la pCR puede ser un subrogado de la SG para tumores TNBC y HER2 2+ mientras que en los tumores con perfil luminal las respuestas completas (RC) son escasas y su asociación con la supervivencia es menos clara, por lo que el beneficio del tratamiento neoadyuvante es más dudoso. Dicho de otra forma: no está claro que conseguir una pCR en un tumor con RRHH+ tenga un impacto en la SG (19).

La pCR es, por tanto, el factor pronóstico más importante, sin embargo, existe una escasa correlación con la respuesta clínica. Existen diversos sistemas de clasificación de la respuesta patológica como son la gradación de la carga residual (RCB) del MD Anderson y el sistema de Miller&Payne, siendo este último el empleado para nuestro trabajo, el cual estratifica la respuesta en base a la proporción entre tumor viable y cambios post QT tanto en el tumor mamario como en la axila (20).

En cuanto a la evaluación de la mama según Miller Payne se define el grado 1 como ausencia de respuesta, grado 2: respuesta menor del 30%, grado 3: reducción 30-90%, grado 4: reducción >90%, grado 5: ausencia de cáncer infiltrante residual, aunque puede haber carcinoma in situ. Para la evaluación axilar, divide en grado A si ganglios negativos desde el diagnóstico, B: ganglios positivos sin cambios por el tratamiento de QT, C: ganglios positivos con respuesta parcial al tratamiento de QT o D: ganglios negativos con cambios secundarios al tratamiento de QT. La clasificación del MD Anderson describe el grado 0 o pCR como ausencia de tumor primario y ganglionar, I: respuesta parcial, II: respuesta parcial, III: quimio resistencia. Se halla poca correlación entre la clasificación de Miller- Payne y RCB porque por ejemplo RCB grado II que es la respuesta más objetivada, se correlaciona con una gradación en Miller Payne que puede oscilar desde grados 1 a 4 (14).

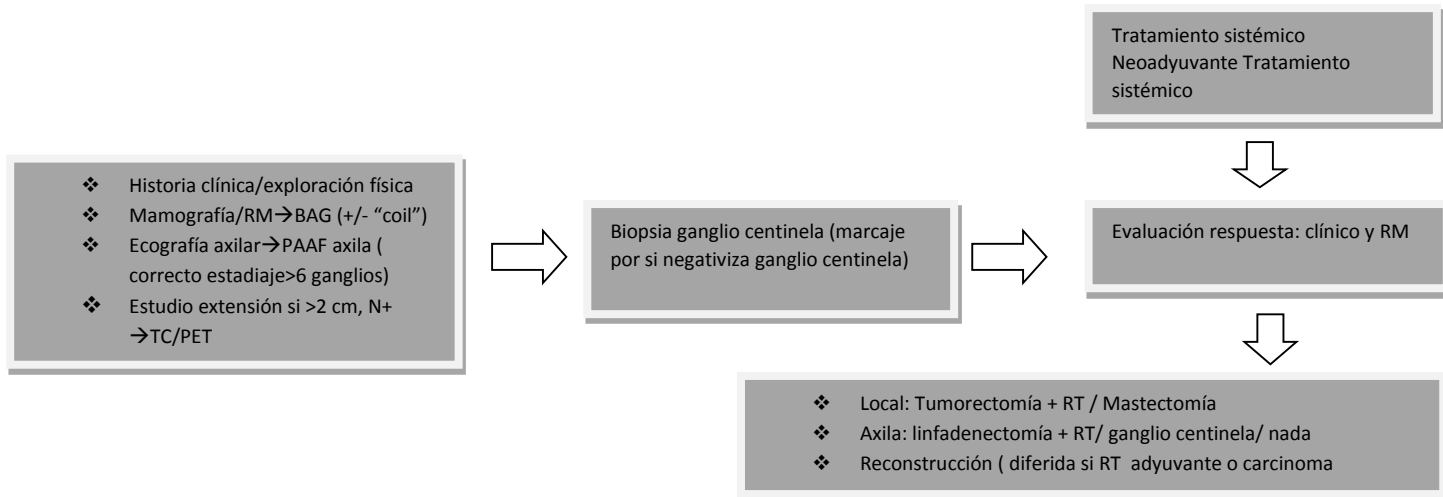


Figura 2: Esquema general de estadificación y opciones de tratamiento tras neoadyuvancia (elaborada por B. Losada)

Detallamos a continuación los esquemas de tratamiento más empleados en cada uno de los subtipos IHQ.

Tratamiento neoadyuvante en tumores RRHH+, HER2-:

Las indicaciones de tratamiento neoadyuvante son la afectación ganglionar positiva extensa, un tumor localmente avanzado ulcerado o que invada el músculo pectoral, puesto que como hemos dicho previamente la probabilidad de conseguir una pCR es inferior al resto de subtipos por lo que en algunos casos se plantea una cirugía de entrada seguida de un tratamiento adyuvante (19). Cabrían dos opciones:

- HT neoadyuvante: la gran mayoría de estudios se ha realizado en la población postmenopáusica sobre todo con un inhibidor de aromatasa (anastrozol, letrozol o exemestano) ya que obtiene una mayor tasa de respuesta clínica y un mayor número de cirugías conservadoras que tamoxifeno (21). En base a los estudios con HT, el periodo mínimo que se aconseja para conseguir respuesta es de un mínimo de 4 meses pero no está claro si más de 6 meses aporta un beneficio (22). Esta opción ha sido más empleada en pacientes ancianas que no se someterán a una cirugía con objetivo de control de enfermedad (21). Sin embargo, estudios recientes defienden la HT como un tratamiento también para disminuir el tamaño tumoral, sobre todo en pacientes con alta expresión de RRHH ya que consigue la misma tasa de respuesta clínica y tasa de cirugía conservadora que con QT siendo la correlación de pCR y supervivencia menos importante que en tumores HER2+ o TNBC (23).

- El tratamiento de QT para tumores luminal B o en pacientes premenopáusicas se basa en antraciclinas y taxanos. Se ha demostrado que AC x 4 ciclos seguido de docetaxel x4 ciclos/3 semanas o paclitaxel semanal x 12 ciclos, la tasa de pCR aumenta (24%) respecto a AC sola (14%) o con dosis densas de AC, con un mejor perfil de toxicidad (24). Por extrapolación de los datos en adyuvancia, donde se comparaba la eficacia de docetaxel y ciclofosfamida (TC) x 4 ciclos cada 3 semanas vs. AC, con un beneficio del primero en términos de supervivencia, es una opción para considerar. Este esquema se ha estudiado para tumores HER2- en neoadyuvancia con unos resultados superiores (25).

Tratamiento para tumores RRHH+/-, HER2+:

Las indicaciones de tratamiento neoadyuvante son las mismas que para los tumores luminales: un tamaño superior a 2 cm y/o afectación ganglionar incluso cuando se prevea un mal resultado estético. El tratamiento consiste en el doble bloqueo antiHER2 con dos anticuerpos: trastuzumab y pertuzumab.

Los primeros estudios combinaban trastuzumab + AC x 4 ciclos/21 días seguido de paclitaxel semanal x 12 ciclos (26) o evitaban las antraciclinas con la combinación de docetaxel + carboplatino+ trastuzumab (TCH) x 6 ciclos / 21 días (27). El objetivo de evitar antraciclinas en tumores HER2+ era debida a su cardiotoxicidad que se sumaba a la que también podría producir trastuzumab.

Posteriormente, el objetivo se centró en la duración de trastuzumab y por ello en el estudio NOAH comparó el tratamiento neoadyuvante seguido de 1 año de trastuzumab tras la cirugía vs. no trastuzumab, demostrándose un beneficio en SLE de 71% vs. 56% a 3 años, y de ahí la elección de mantener 1 año de trastuzumab adyuvante (28).

Pertuzumab es otro anticuerpo monoclonal de tipo Ig G humanizado que actúa uniéndose a la proteína receptor 2 del factor del HER2 bloqueando así la hetero dimerización dependiente del ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER2 como EGFR, HER3 y HER4. Se comprobó que el doble bloqueo antiHER2 con pertuzumab y trastuzumab obtenía una tasa de pCR superior (29). Los estudios que avalan el empleo de pertuzumab en neoadyuvancia son los siguientes:

- Ensayo clínico NEOSPHERE: incluía a pacientes con tumores de >2 cm y comparaba docetaxel + trastuzumab vs. Docetaxel + pertuzumab + trastuzumab vs. el doble bloqueo sin QT (trastuzumab + pertuzumab) y la combinación de docetaxel con pertuzumab, pero sin trastuzumab. El brazo del doble bloqueo con QT era el que conseguía más tasa de pCR (45.8% vs. 29% sin pertuzumab), con

una tasa de respuesta superior si además era RRHH- (doble bloqueo + QT: 63.2% si RRHH- vs. 26% si RRHH+). Incluso el brazo sin QT alcanzaba una tasa de pCR del 16.8% por lo que es otra opción a considerar en pacientes más frágiles para recibir QT (30).

- Se puede sustituir el tratamiento de docetaxel por paclitaxel en base al estudio BERENICE o a la cohorte de HER2+ dentro del estudio GeparSepto (31,32). El ensayo clínico BERENICE estudiaba 2 cohortes en las que se empleaban 4 ciclos de AC seguido de 12 ciclos de paclitaxel combinados con pertuzumab y trastuzumab (4 ciclos/21 días), mientras que la segunda cohorte consistía en 4 ciclos de FEC seguidos de 4 ciclos de docetaxel en combinación con pertuzumab y trastuzumab (4 ciclos/21 días). Las tasas de pCR fueron similares en ambos brazos (61.8% y 60.7%) y el tratamiento con antraciclinas fue seguro en cuanto a que no hubo más toxicidad cardiológica. El estudio GeparSepto combinaba un tratamiento semanal de nab-paclitaxel durante 12 semanas vs. el tratamiento de paclitaxel (+/- pertuzumab y trastuzumab si eran HER2+) seguido de AC durante 4 ciclos. La tasa de pCR fue del 38% para el brazo de nab-paclitaxel vs. 29% para paclitaxel (31).
- Por último, el estudio TRYPHAENA en el que se comparaba el tratamiento con antraciclinas y sin antraciclinas. Un brazo incluía fluoracilo, epirubicina y ciclofosfamida (FEC) durante 3 ciclos seguido de docetaxel (4º a 6º ciclo) combinado desde el ciclo 1 a 6 con pertuzumab y trastuzumab, mientras que los otros dos brazos se diferenciaban en si añadían el doble bloqueo desde el ciclo 4º al 6º con docetaxel + carboplatino trisemanal desde el 1º ciclo al 6º sin emplear antraciclinas (PTCH). La tasa de respuesta fue superior en el brazo sin antraciclinas por lo que PTCH es, en base a este ensayo clínico, el esquema más empleado. En caso de toxicidad a docetaxel se puede sustituir por paclitaxel (33).

Ninguno de los trabajos presentados recogía el porcentaje de población anciana incluida. El estudio NOAH definía un porcentaje del 50-55% de pacientes con >50 años pero no mostraba la edad máxima incluida (28). Para la combinación con pertuzumab, el estudio NEOSPHERE describía una población de pacientes que alcanzaba hasta los 80 años en el brazo del doble bloqueo antiHER2 sin QT y de 77 años en el brazo del doble bloqueo con QT, pero la media de edad en todos los subgrupos era de 49-50 años (30). El estudio BERENICE es el único que recoge que el 10% del estudio lo forman mujeres de más de 65 años, sin especificar cuál es el rango de edad incluido (31), mientras que en el estudio TRYPHAENA sólo describen que la media de edad es de 49-50 años y el rango de edad alcanza hasta los 81 años en el grupo de PTCH y a los 77 años en el grupo de FEC (33).

Guías clínicas internacionales como las NCCN (34) o ESMO (35) así como las nacionales recomiendan el doble bloqueo (36) y no diferencian el tratamiento por edad. Tras la cirugía, las pacientes con tumores HER2+ deben continuar con trastuzumab hasta completar el año de tratamiento y si además expresan RRHH también han de recibir HT (37). En caso de axila afecta o si RRHH- el beneficio de mantener pertuzumab con trastuzumab en la adyuvancia fue superior en el estudio APHYNITI, con una SLE a 3 años del 92% vs. 90.2% en el brazo sin pertuzumab, mientras que el beneficio de mantener pertuzumab es menor si la axila resulta negativa (38).

Tratamiento para tumores RRHH-, HER2- (TNBC):

Las indicaciones de tratamiento neoadyuvante son las mismas que para los tumores luminales y HER2+: un tamaño superior a 2 cm y/o afectación ganglionar. En esta población la tasa de pCR alcanza hasta el 30–40 % por lo que es la población en la que posiblemente más se beneficie de un tratamiento neoadyuvante a pesar de que es el subtipo con peor pronóstico.

Los esquemas previamente comentados con AC o TC eran los más empleados pero conseguían tasas de pCR inferiores al 15 % (24,25). En la actualidad, los fármacos que están revolucionando este escenario son carboplatino, bevacizumab y nab-paclitaxel (39–41). Carboplatino por su mecanismo de acción en la reparación del ADN consigue una tasa de pCR que asciende al 72–83 % en población BRCA1. El ensayo clínico GeparSixto incluye una población con TNBC en el que incluye dos brazos, el primero que combina paclitaxel, antraciclina liposomal y bevacizumab y el segundo con lo mismo añadido a carboplatino. El grupo que recibe carboplatino presenta una tasa de pCR superior, con un 53.2% vs. 36.9% y una diferencia en SLE a 3 años del 85.8 vs. 76.1% respectivamente (39). El ensayo clínico CALGB 40603 tiene un diseño más complejo con 4 brazos que incluyen 1) carboplatino/21 días x 4 ciclos + paclitaxel semanal; 2) el mismo esquema, pero añadiendo bevacizumab; 3) la combinación de paclitaxel y bevacizumab sin carboplatino; 4) monoterapia con paclitaxel; seguidos todos ellos de 4 ciclos de AC/2 semanas. Las tasas de pCR en los brazos que no incluyen carboplatino son inferiores, con un 41% vs. 54% para los subgrupos con carboplatino y sin un beneficio para bevacizumab (41). De todos modos, únicamente en el CALGB40603 refieren un 17% de pacientes >60 años (41). En el estudio GeparSepto se añadía nab-paclitaxel, el tercer fármaco comentado para TNBC que consiste en un tipo de taxano modificado, y comparaba 12 ciclos de paclitaxel semanal vs. 12 ciclos de nab-paclitaxel seguidos de 3 ciclos de epirubicina y ciclofosfamida/ 21 días. Sin embargo el estudio presentaba como críticas que hasta un 50% de las pacientes eran RRHH+ y por tanto, el análisis de subgrupos sólo podía ser generador de hipótesis, aunque consigue una tasa de pCR también superior del 48.2% vs. 25.7% para la población TNBC (39). Recientemente se han presentado los

datos del estudio ETNA que a diferencias del GeparSepto empleaba una dosis inferior de nab-paclitaxel (126 mg/m² en lugar de 150 mg/m²) siendo el resto del diseño del estudio similar con 2 brazos que incluían nab-paclitaxel vs. paclitaxel seguido de 4 ciclos de AC o FEC, y una diferencia en pCR también superior para el brazo de nab-paclitaxel del 41.3 vs. 37.3%, aunque sin diferencias significativas en SLE (40).

Por tanto, en población TNBC, aunque la tasa de pCR es superior con carboplatino, sobre todo en BRCA1+, todavía no disponemos de evidencia de que su uso se traduzca en un beneficio en supervivencia.

1.2 CÁNCER DE MAMA EN LA POBLACION ANCIANA:

A continuación, exponemos las particularidades en cuanto al manejo terapéutico en este grupo de edad.

Subtipos tumorales y perfiles IHQ:

Los subtipos IHQ más frecuentes en población anciana son los luminales, especialmente el subtipo luminal A que aumenta conforme aumenta la edad (42). Los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program presentados en el congreso San Antonio Breast Cancer del año 2000 con >300.000 pacientes de >55 años describían un aumento de la expresión de ER+ con la edad: 83% en pacientes de 55-64 años, 87% en 65-74 años y hasta un 91% en > 85 años. La cifra de HER2- era también superior (90%) (43). Sin embargo datos más recientes usando la firma genética Prosigna (antes llamada *PAM50 test*) parece que la población HER2+, que representa el 11-12% de todos los tumores, permanece estable a pesar de que la edad aumente así como los tumores luminal B que representan el 32-39%; por el contrario el porcentaje de tumores basales disminuía con la edad (26% en mujeres de entre 40-49 años hasta el 9% en aquellas entre 70-93 años) y aumentaba la población luminal A (desde el 15% en 40-49 años hasta el 32% en 70-93 años). En cuanto a histologías se ha descrito que los lobulillares y mucinosos se incrementan con la edad (6% en >85 años vs. 1% en <65 años)(44).

Infratratamiento y riesgo de recurrencia en población anciana:

En la última década ha habido un creciente interés en cuanto al tratamiento del cáncer en pacientes mayores debido al incremento en la esperanza de vida y, por consiguiente, de la incidencia de éste. Así esta reportado que 1 de cada 10 mujeres que lleguen a los 80 años tendrá cáncer de mama (4).

Ahora bien, la evidencia científica en la toma de decisiones en esta población es escasa dado que hasta hace pocos años la inclusión de estas mujeres en ensayos clínicos era anecdótica (45). Por tanto, en la práctica clínica el tratamiento en >65 años se ha basado en la extrapolación de datos de una población más joven. Así, desconocemos si la tasa de respuesta, toxicidad del tratamiento y su beneficio en la supervivencia pueden ser equiparables. En otro trabajo que incluía pacientes con cáncer de mama y ginecológico, el porcentaje de pacientes tratados disminuye conforme aumenta la edad, siendo del 16% entre 65-74 años, 6% entre 75-84 años y sólo el 1% en >85 años (46). En el año 2018 se publica el primer estudio retrospectivo de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama TNBC que incluía exclusivamente a aquellas con > 65 años en estadio III y IV. La gran mayoría presentaban 1 o ninguna comorbilidad y, aunque en hasta un 90% se realizaba cirugía sobre la mama, el porcentaje descendía al 60% para el tratamiento con RT y QT que sólo lo recibía el 63.5% de la población. La supervivencia en el brazo de cirugía y QT fue de 43.6 meses, seguido de cirugía sin QT (29 meses), QT+/- RT (28.1 meses), RT (18.7 meses) y sin tratamiento (11 meses); por lo que se multiplicaba por cuatro la supervivencia si el tratamiento recibido era el óptimo. Aunque desconocemos las características clínicas, sociales y analíticas, sabemos que la gran mayoría no presentaba comorbilidades, por lo que la decisión de tratamiento probablemente se haya realizado únicamente en base a la edad, con una omisión del tratamiento de QT en hasta casi un 40% que conllevó una peor supervivencia. La población anciana además demora más la consulta al médico, hecho que contribuye también a un peor pronóstico (47).

Se considera infratratamiento tanto la omisión de cirugía y linfadenectomía cuando está indicada como el no tratamiento con QT o en forma de monoterapia y la no realización de RT siempre y cuando estuvieran aconsejados en cualquier mujer. No se define como infra tratamiento a la omisión del estudio del ganglio centinela en tumores T1 con axila negativa, por exploración y por ecografía, puesto que el riesgo de recurrencia es < 4% (17). De hecho, en el estudio se incluían pacientes con una edad media de 74 años y se observó que en 473 casos de tumores luminales con axila clínicamente negativa a las que no se realizaba biopsia de ganglio centinela y que posteriormente recibían HT conseguían igual supervivencia. El estudio tiene un seguimiento medio de 6.6 años (17). Si por la presencia de comorbilidades u otros factores clínicos la supervivencia que se espera es menor a 2 años, no existe un beneficio para realizar una

mastectomía y por tanto no debería considerarse infratratamiento, al igual que recibir un único citostático (48). Sin embargo las guías NCCN (34) o ESMO (35) no definen nada al respecto y tenemos que remontarnos a artículos de hace más de 10 años en los que se recoge que la edad, así como las comorbilidades, y estadio clínico provocan que no se lleve a cabo el tratamiento que recomiendan las guías; por lo que debería ser tras la valoración multidimensional del paciente cuando se pueda definir mejor si se ha infra tratado o no (49). Existen además casos aislados en los que la mastectomía está indicada de forma *higiénica* para evitar el riesgo de complicaciones en forma de infecciones y por tanto se trata de una cirugía sin objetivo curativo.

En relación al tratamiento de RT, se creía erróneamente que la toxicidad de RT era superior en ancianos y por eso se las sometía a mastectomía, sin embargo en un estudio se demostró que no era superior y de hecho las pacientes preferían tumorectomía seguida de RT para poder conservar la mama y así no implicar una peor calidad de vida por el cambio físico (50).

Valoración del riesgo de recurrencia:

El patrón de recaída varía en función del patrón IHQ. La probabilidad es superior en los primeros 2-3 años para tumores que no expresan RRHH, mientras que si son RRHH+ el riesgo de recurrencia se suele producir de forma más tardía una vez suspendido el tratamiento de HT (45).

Además, sabemos que en aquellas pacientes que no consiguen pCR tras un tratamiento neoadyuvante, el riesgo de recaída aumenta. De la misma forma que en el metaanálisis de Cortázar (19) previamente comentado, en un estudio nacional de 127 mujeres y con una media de 48 años [26-73] la tasa de pCR fue del 28% pero varió desde el 9% en RRHH+/HER2-, 23% RRHH+/HER2+, 50% RRHH-/HER2+ y 56%RRHH-/HER2- ($p<0.001$). En ellas, tanto el valor de Ki 67, pCR como el subtipo molecular fueron los únicos factores independientes de SLE y SG (51). Sin embargo, en la población *anciana* se desconoce al no estar incluidos en los trabajos y, por tanto, tampoco sabemos si existe correlación entre pCR y SG ni si ésta se mantiene entre los subtipos ya que en adultos la correlación entre supervivencia y pCR es más alta para TNBC y HER2.

Con el fin de ayudar a decidir el beneficio esperable del tratamiento, surgen herramientas que predicen el riesgo de fallecimiento debido al cáncer como son calculadoras online que predicen el riesgo de recaída y supervivencia en pacientes con cáncer de mama y que ayudan a estimar el beneficio de un tratamiento sea citostático u hormonal. Una de ellas fue www.adjuvantonline.com que en la actualidad está siendo modificada (Figura 3) y otras que aparecen en la página web de sociedades como ASCO o SIOG. Destaca también la plataforma Cancer and Aging Research Group (www.mycarg.org) en la que además de predecir el riesgo de toxicidad

relacionada con la QT, basada en la edad y comorbilidades, también pronostica el riesgo de fallecer en los siguientes 5 años (Figura 4).

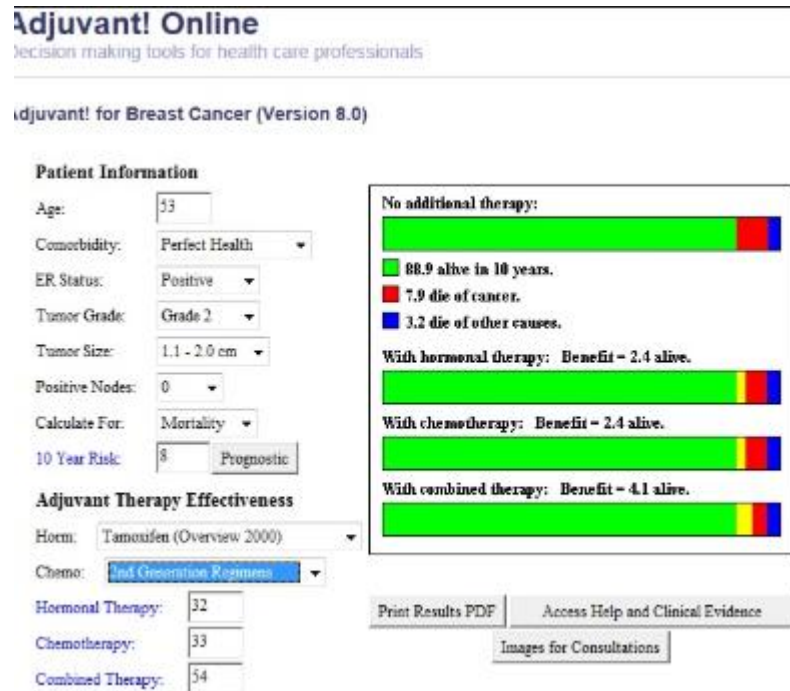


Figura 3: Calculadora para riesgo de recidiva: Adjuvant Online (www.adjuvantonline.com)

Site	Description	Link
ASCO University	Series of online modules exploring different care options for older patients, including those with breast cancer; also has MOC course on geriatric oncology	http://university.asco.org/geriatric-oncology
SIOG	International organization focusing on geriatric oncology; Web site has useful links to geriatric oncology guidelines and other educational materials	http://www.siog.org
Adjuvant! Online	Calculates benefits of adjuvant therapy for patients with breast cancer; can add estimates of comorbidity to calculations	https://www.adjuvantonline.com/index.jsp
PREDICT	UK-derived calculator that calculates benefits of adjuvant therapy for patients with breast cancer; does not allow for comorbidity; can calculate benefits for patients with HER2-positive tumors	http://www.predict.nhs.uk
ePrognosis	Series of calculators based on systematic review of literature allowing for estimation of life expectancy in older adults	http://eprognosis.ucsf.edu/default.php
POGOe	Comprehensive site with free collection of expert-contributed geriatric materials for educators and learners	http://www.pogoe.org/about
CARG	Group of researchers with major interest in geriatric oncology research; opportunities for mentoring; online chemotherapy toxicity calculator and geriatric assessment tools	http://www.mycarg.org
Moffitt Cancer Center Senior Adult Oncology Program Tools	Online tools for estimating chemotherapy toxicity (CRASH score) and other geriatric calculators	http://moffitt.org/cancer-types-treatment/cancers-we-treat/senior-adult-oncology-program-tools
Lineberger Comprehensive Cancer Center Geriatric Oncology	Free PowerPoint slide sets of core lectures in geriatrics as well as resources and links	http://unclineberger.org/geriatric

Abbreviations: ASCO, American Society of Clinical Oncology; CARG, Cancer and Aging Research Group; CRASH, Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; MOC, maintenance of certification; POGOe, Portal of Geriatrics Online Education; SIOG, International Society of Geriatric Oncology; UK, United Kingdom.

Figura 4: Calculadoras para predecir riesgo mortalidad por cáncer en ancianos (52)

QT, ANTICUERPOS MONOCLONALES y HT en ancianos y su perfil de toxicidad:

Describiremos la toxicidad más frecuente para los esquemas de QT más empleados.

Antraciclinas:

Las antraciclinas, como la doxorubicina, son fármacos con potencial cardiotoxicidad contraindicados en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovasculares importantes como síndrome metabólico o antecedentes cardiacos. Además, algunos autores la desaconsejan en aquellos mayores de 80 años (53).

En mama metastásica y población mayor disponemos de dos estudios con antraciclinas. El primero, un ensayo fase II en el que aun usando una dosis de doxorubicina inferior a la estándar de 40 mg/m² el 48% de los pacientes no pudieron completar el tratamiento; un 15% precisaron reducción de dosis y en un 17% se retrasó una semana. Era una muestra pequeña de 60 casos con una edad media de 77 años pero en la que se objetivó que un aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/ min y linfopenia de 1000/mm³ fueron factores de riesgo para toxicidad hematológica mientras que vivir en un geriátrico y no ser independientes para las actividades básicas de la vida diaria (ADL) lo fueron para una peor supervivencia (54).

El ensayo PELICAN buscaba comparar doxorubicina liposomal a dosis también inferior a la estándar (40 mg/m²) vs. capecitabina, demostrándose un aumento en la tasa de leucopenia y mucositis en el brazo de las antraciclinas y de diarrea y eventos tromboembólicos para el de capecitabina, sin un aumento de la toxicidad cardiaca por lo que parece un fármaco seguro en pacientes ancianos. Si bien era también una muestra pequeña (38% de los 210 pacientes tenían >65 años) sirvió para evaluar que la valoración geriátrica y status nutricional podrían influir en la supervivencia (55).

No disponemos de datos en otros escenarios como la neo o adyuvancia pero sí se ha visto que la antraciclina pegilada podría ser una opción como tratamiento neoadyuvante en esta subpoblación al disminuir el riesgo de toxicidad cardiovascular y conseguir una tasa de pCR similar a la conseguida con antraciclinas entorno al 32% (56).

Taxanos:

Los taxanos como paclitaxel o docetaxel presentan otro tipo de toxicidades como neuropatía, mialgias, artralgias y mucositis así como posibles reacciones alérgicas debido a los disolventes en los que van disueltos (57).

Un estudio alemán de más de 4500 ancianas diagnosticadas de cáncer de mama localmente avanzado analizó su toxicidad. El uso de paclitaxel y docetaxel semanal ocasionó un 13.7% de retrasos de dosis (vs. 9% en <60 años) y un 8.7% de reducción de esta (vs. 5.1% en <60 años), debida en gran parte a un aumento de neutropenia (46.9% a 57.4%) sin una mayor tasa de NF. La plaquetopenia fue superior conforme aumentaba de la edad, no mostrando diferencias por edad la anemia e incluso disminuyendo la toxicidad hepática a mayor edad. En función del régimen de taxanos elegido, el esquema de TAC (taxano, antraciclina, ciclofosfamida) presentaba más neutropenias en ancianos que en jóvenes (37.5 vs. 55.2% en ancianos), con un perfil de toxicidad similar entre edades para AC (antraciclina, ciclofosfamida) o el doblete de TC (taxano, ciclofosfamida).

En caso de necesitar el triplete, la toxicidad era menor para el esquema secuencial con AC seguido de paclitaxel. Si comparamos entre sí los taxanos (docetaxel y paclitaxel); paclitaxel producía en ancianos mayor tasa de neutropenia grado 3-4 que, en jóvenes, pero seguía siendo inferior a la que desarrollaba docetaxel (paclitaxel 35% en >65 años vs. 49% <65 años vs. docetaxel 59% en >65 años vs. 69% <65 años). Respecto a la tasa de anemias y trombopenias grado 3-4 así como la toxicidad no hematológica, se mantenía superior para docetaxel que para paclitaxel, a excepción de la neuropatía y hepatopatía donde paclitaxel era superior (58).

Otra alternativa poco estudiada en ancianos es usar un esquema semanal con nab-paclitaxel; este fármaco no necesita premedicación con corticoides, sin embargo, no disponemos de datos de toxicidad en nuestra población a estudio.

Como hemos comentado previamente el tratamiento de elección en los tumores TNBC es un esquema de QT basado en taxanos. Para pacientes frágiles, o con riesgo de recurrencia bajo por ser tumores pequeños (<4 cm) o sin afectación ganglionar el esquema de elección es TC. El estudio que lo avala incluía a un 16% de mujeres >65 años (25). Para pacientes con un estado geriátrico correcto y riesgo de recurrencia alto se prefiere la combinación de AC seguido de paclitaxel semanal o AC seguido de carboplatino y paclitaxel ya que como comentamos en el apartado previo consigue más tasa de respuestas (47).

Trastuzumab:

En los tumores HER2+ trastuzumab adyuvante ha demostrado una reducción del riesgo de mortalidad de hasta el 50% (28). El régimen adyuvante más empleado es taxano + trastuzumab +/- antraciclinas. El régimen de elección con antraciclinas son 4 ciclos de AC seguida de 12 ciclos de paclitaxel + trastuzumab con un mantenimiento de trastuzumab durante 1 año (28). Si preferimos no emplear antraciclinas, el esquema más empleado es docetaxel + carboplatino + trastuzumab, aunque sin evidencia en ancianos (33). Si además el riesgo de recurrencia es bajo y

el paciente es frágil, la combinación de 4 ciclos de TC con trastuzumab también ha sido demostrado en un fase II (59). La combinación única con taxanos proviene de estudios retrospectivos y no hay ningún estudio que avale el uso de trastuzumab en monoterapia en pacientes no candidatos a QT.

En un estudio alemán con 1000 pacientes de >65 años la toxicidad de trastuzumab fue ligeramente superior (3.9% hasta 70 años y 5.7% en >70 años) que en la población más joven teniendo que suspenderse en un 11% de los casos. Los eventos adversos fueron en forma de cardiotoxicidad con un descenso de FEVI de 10 puntos. Sin embargo el beneficio a largo plazo fue comparable al de la población < 65 años (60). Otros autores afirman que la cardiotoxicidad fue más frecuente en aquellas que han recibido antraciclina previas y tienen un índice de masa corporal (IMC) >30 independientemente de la edad; sin embargo, en el análisis multivariante la relación se mantuvo significativa sólo con la obesidad con un Odds ratio (OR) de 4.7. La media de tiempo para la aparición del evento cardíaco en este estudio fue de 10 meses, con un tiempo estimado para la recuperación de 3 meses (61).

Betabloqueantes, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA):

No sólo trastuzumab y antraciclina producen toxicidad cardíaca, sino también el tratamiento en general de QT y RT. La Sociedad de Cardiología recomienda la realización de ecocardiogramas en pacientes de >65 años, con historia de hipertensión, diabetes mellitus (DM) y obesidad ya que la probabilidad de empeorar la función cardíaca en ellos es superior (62). No existe ninguna estrategia para la prevención primaria pero sí disponemos de fármacos como betabloqueantes o IECA en caso de disminuir la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) o presentar síntomas (prevención secundaria). Así pues, a finales del 2017 la Sociedad de Cardiología publicó un SCORE que evaluaba la edad, cifras de tensión arterial, colesterol y tabaquismo, tras el cual obtenía una puntuación que estimaba la probabilidad de morir en los próximos 10 años de una enfermedad cardiovascular. La edad por sí sola se concluye que no es un factor de riesgo para toxicidad cardíaca, pero si se añade a una dosis de >250 mg/m² de antraciclina ó 35 Gy de RT sobre la pared torácica necesitaría un seguimiento por parte de un Cardiólogo (63).

Pertuzumab:

El doble bloqueo antiHER2 es el tratamiento neoadyuvante de elección. Los estudios pivotaes que le dieron esta indicación reportan un aumento de diarrea, cansancio y cardiotoxicidad en un 8%. En el estudio NOAH se describía un descenso de FEVI >10% en el 1-2% de los pacientes que recibieron tratamiento con trastuzumab, mientras que ascendía al 10% en el

estudio BERENICE con el doble bloqueo anti HER2. Sin embargo, ninguno de los trabajos recogió si esta toxicidad se producía en la población más añosa (30,31,33,64).

HT:

Los tumores luminales, como hemos comentado, responden clínicamente muy bien a HT tanto adyuvante como neoadyuvante. No existe evidencia de superioridad para el uso de HT concomitante con QT adyuvante. Los fármacos empleados en la población posmenopáusica son los inhibidores de aromatasa tanto adyuvante como neoadyuvante. En general, el mayor problema, es la toxicidad en forma de artralgias y por ello se reporta una baja adherencia, del 69%, que se incrementa en caso de comorbilidades o polifarmacia (65). En el escenario neoadyuvante consiguen estabilizar la enfermedad, con una tasa de respuesta clínica del 55% (superior a tamoxifeno: 36%), radiológica del 24% mientras que pCR es <5%. La mayor evidencia es con letrozol aunque están desarrollándose otros estudios con otros inhibidores como anastrozol o exemestano; estos ensayos sí suelen incluir población >65 años (21).

En resumen, la elección del tratamiento neoadyuvante se basa en el subtipo tumoral de igual forma que el adyuvante; así mismo se individualiza en caso de comorbilidades y más importante, según la expectativa de vida (Figura 5) (66).

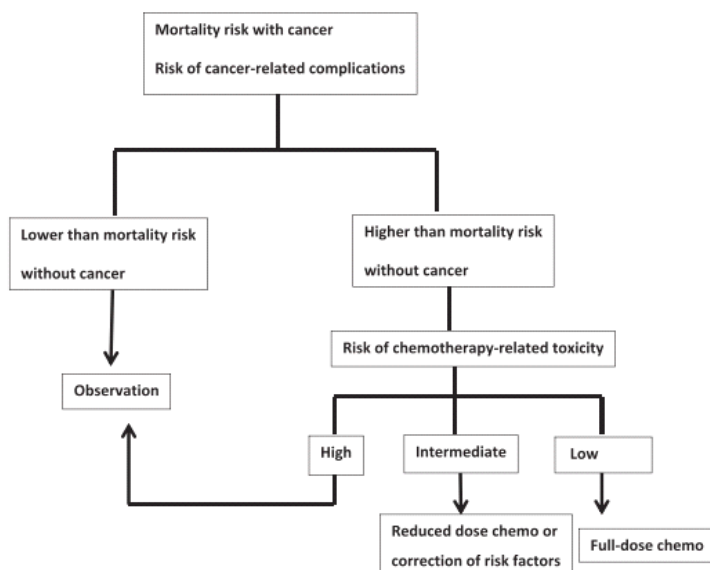


Figura 5: Algoritmo para la elección del tratamiento en *población anciana* aplicable tanto al escenario adyuvante como neoadyuvante (66)

Tratamiento de soporte para mejorar la toxicidad:

La toxicidad hematológica es en forma de anemia, plaquetopenia y neutropenia. Para las dos primeras sólo disponemos de transfusiones o eritropoyetina, mientras que para la neutropenia existen los factores estimulantes de colonias (GCSF). En oncohematología el uso de GCSF se

emplea como profilaxis primaria con el objetivo de disminuir el riesgo de neutropenia o como secundaria en caso de que el paciente ya haya presentado este episodio con el ciclo previo. Las guías elaboradas por SIOG (International Society of Geriatric Oncology) recomiendan administrar GCSF como profilaxis primaria en el esquema AC – paclitaxel semanal sólo durante AC; sin embargo, recomiendan mantener la profilaxis con GCSF si se decide continuar con docetaxel trisemanal tras AC. También recomiendan el uso de GCSF en caso de usar TC o en aquellos pacientes muy frágiles aún con paclitaxel en monoterapia (59). Recordemos que la ASCO (American Society of Clinical Oncology) aconseja el uso de GCSF como profilaxis primaria si el riesgo de neutropenia es entre el 10-20%, sería el caso de TC, y siempre que el riesgo sea >20% (67).

Recomendaciones de las Guías sobre el tratamiento de QT:

Las recomendaciones de la SIOG en el año 2012 sobre la QT en ancianos no soportan un uso diferencial del tipo de QT ni de las dosis. Resaltan únicamente una preferencia del uso de los taxanos sobre las antraciclinas (68). Otro aspecto para tener en cuenta es la nefrotoxicidad ya que muchos pacientes presentan enfermedad renal crónica al diagnóstico. Las guías recomiendan revisar toda la medicación concomitante para evitar el deterioro de la función renal y aunque sin detallar en qué circunstancias se debería realizar, sí defienden el uso de la valoración geriátrica integral (VGI o CGA) (69).

1.3 ESCALAS DE VALORACIÓN GERIÁTRICA:

Generalidades:

Se estima que alrededor del 25% de los diagnósticos de cáncer se realizan en pacientes entre 65- 74 años, un 22% entre 75 -84 años y un 7.5% en >85 años. Debido al aumento de la esperanza de vida se espera que la población de >65 años aumente de un 17.1% en 2008 a 30% en 2060 y por ello también se prevé un incremento en la incidencia de cáncer en pacientes ancianos (45).

Existe un subgrupo de pacientes de >65 años que toleran el tratamiento antitumoral tan bien como los jóvenes mientras otros experimentan una toxicidad severa requiriendo retraso, reducción de dosis o discontinuación del tratamiento. Entre ambos extremos se sitúa un amplio grupo de pacientes que presentan algún criterio de “vulnerabilidad” o “fragilidad”. Este colectivo representa un verdadero desafío tanto para el geriatra como para el oncólogo que sólo dispone, en una gran mayoría de casos, de datos acerca de respuesta a la QT y supervivencia en <65 años.

El concepto de fragilidad y su implicación en el cáncer lo exploran autores como Extermann, Repetto o Balducci desde el año 2002. La fragilidad se define como un síndrome geriátrico en el que tiene poca importancia la edad cronológica y conlleva una pérdida de peso, astenia, dificultad para subir escaleras, y para caminar una determinada distancia así como un aumento del número de comorbilidades (70).

La VGI surge para evaluar cinco dominios del anciano: estado nutricional, apoyo social, grado de independencia para las ADL, estado de ánimo y número de caídas. El resultado de esta valoración podría ayudar a la toma de decisiones pues se sabe que un paciente con un mal estado nutricional y deterioro cognitivo traduce un peor pronóstico y mayor riesgo de complicaciones secundarias al tratamiento; así mismo esta valoración ayuda a planificar la cirugía y se ha visto su impacto como predictora de mortalidad y morbilidad del paciente oncológico (71). No obstante, realizar esta valoración integral consume más de una hora y por ello no se realiza de forma rutinaria.

Para valorar cada uno de los dominios de una VGI se emplean diversas escalas (Figura 6)(72):

- Katz: recoge la independencia para realizar las actividades básicas de la vida diaria
- Lawton: valora las actividades instrumentales
- Índice de comorbilidades de Charlson
- Test de Mini Mental para el estado cognitivo
- Mini Nutritional Assessment (MNA) para la valoración nutricional

Dominio	Número de estudios que incluyeron el dominio	Cuestionario o escala empleada para valorar el dominio más frecuentemente	Frecuencia de uso de la escala más empleada (%)
<i>Actividades de la vida diaria</i>	68	<i>Katz Index</i>	38 (56)
<i>Actividades instrumentales de la vida diaria</i>	65	<i>Escala de Lawton</i>	40 (62)
<i>Comorbilidades</i>	58	<i>Índice de Charlson</i> <i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)</i>	20 (34) 18 (31)

<i>Deterioro cognitivo</i>	53	<i>Mini Mental</i>	41 (77)
<i>Depresión</i>	52	<i>Geriatric Depression Scale</i>	35 (67)
<i>Status nutricional</i>	40	<i>Mini Nutritional Assessment (MNA)</i> <i>Body Mass Index</i>	16 (40) 15(38)
<i>Performance Status</i>	37	<i>Eastern Oncology Cooperative Group</i> <i>Escala de Karnofsky</i>	20 (54) 12(32)
<i>Riesgo de caídas</i>	27	<i>Riesgo de caídas auto reportado</i>	14(52)

Figura 6. Dominios analizados en los estudios de valoración geriátrica: *Comprehensive Geriatric Assessment (CGA)* o *Valoración Geriátrica Integral (VGI)*(72)

En la Tabla 1 recogemos los puntos de corte que se establecen para determinar si el dominio está alterado.

Tabla 1. Puntos de corte en los dominios del CGA

Dominio Geriátrico	Medición	Número de Ítems	Rango del Score	Punto de corte
<i>Función</i>	<i>ADL</i>	6	0-6	≤5
	<i>IADL</i>	8	0-8	≤7
<i>Movilidad</i>	<i>Time up and go test</i>	-	0-90	≥13.5 segundos
<i>Nutrición</i>	<i>Mini Nutritional Assessment</i>	18	0-30	<23
<i>Comorbilidad</i>	<i>Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics (CIRS-G)</i>	14	-	≥1 categoría con un nivel 3 /4 de severidad
<i>Deterioro cognitivo</i>	<i>Mini Mental test</i>	5	0-30	<24
<i>Depresión</i>	<i>Geriatric Depression Scale (GDS-30)</i>	30	0-30	>10
<i>Soporte social</i>	<i>Social Support Survey (MOS-SSS)</i>	19	0-5	<4

Las escalas más empleadas en oncología para decir cómo está el paciente son la Karnofsky Performance Status Scale (IK) o la Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG). Éstas valoran únicamente el tiempo que el paciente permanece al día sentado o levantado o si pueden o no trabajar y el grado de necesidades médicas por lo que no son buenas herramientas para pacientes frágiles y ancianos (Figura 7 y Figura 8). Repetto y col. observaron que entre un 9-38% de pacientes ≥ 65 años y con $ECOG < 2$ (activos la mayor parte del día según la escala ECOG) presentaban limitaciones para las actividades instrumentales de la vida diaria (IADL)(73). Por tanto, en pacientes mayores se necesita analizar si ese ECOG es consecuencia del tumor, y por tanto mejorable con un tratamiento oncoespecífico, o si por el contrario ya lo presentaba antes del diagnóstico y precisamos de algún tipo de intervención para mejorarlo. En el caso de la escala IK presenta las mismas limitaciones que el ECOG para traducir fragilidad aunque en tumores sólidos y sin tener en cuenta la edad sabemos que una puntuación ≤ 50 indica un elevado riesgo de muerte durante los 6 meses siguientes (74).

ECOG	Definición
0	El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas. Sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno.
2	El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. Satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.
3	El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.
4	El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.
5	Fallecido.

Figura 7. Escala ECOG

Puntuación	Situación clínico-funcional
100	Normal, sin quejas, sin indicios de enfermedad.
90	Actividades normales, pero con signos y síntomas leves de enfermedad.
80	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a término actividades normales o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero puede cuidarse a sí mismo.
50	Requiere gran atención, incluso de tipo médico. Encamado menos del 50% del día.
40	Inválido, incapacitado, necesita cuidados y atenciones especiales. Encamado más del 50% del día.
30	Inválido grave, severamente incapacitado, tratamiento de soporte activo.
20	Encamado por completo, paciente muy grave, necesita hospitalización y tratamiento activo.
10	Moribundo.
0	Muerto.

Figura 8. Karnofsky Performance Status Scale

Con el objetivo de mejorar las limitaciones de la escala ECOG y Karnofsky pero a la vez evitar la realización de una VGI por el tiempo que conlleva, surgen cuestionarios de *screening* de fragilidad como Vulnerable Elder Survey (VES-13). Esta escala fue validada en pacientes < 75 años con tumores genitourinarios, se realiza en menos de 10 minutos y valora cómo se siente el paciente respecto al resto de la población de la misma edad así como el grado de independencia para ADL e IADL (como caminar, realizar la limpieza del hogar, comprar, manejar el dinero o ducharse). Define a un paciente como vulnerable si tiene entre 3 y 6 puntos y frágil si ≥ 7 (75).

Idealmente, la valoración conjunta por parte de geriatría solucionaría el problema de la VGI aunque esto no es viable en todos los centros sanitarios; por ello se buscan las herramientas de *screening*, escalas que ayuden a decirnos cómo está el paciente anciano de forma rápida y

permitan cribar qué anciano merece hacer una valoración más completa. Además del cuestionario VES-13 disponemos del Score G8, más completo que el anterior pues añade una valoración nutricional, del estado de ánimo y el número de medicamentos que emplea (Figura 9). Este cuestionario fue validado en población oncológica que incluía varios tipos de tumores (digestivo, pulmón, cabeza y cuello, mama, próstata y linfoma no Hodgkin) en el año 2008 con una sensibilidad (S) del 90% y especificidad (E) del 60% (76); posteriormente en el 2011, con la mitad de pacientes diagnosticadas de cáncer de mama objetivó S 77% y E: 64% (77).

Ítems	Puntuación según respuesta (Score)
¿Pérdida de apetito? Ha disminuido ingesta de comida en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito o problemas digestivos.	0. Anorexia severa 1. Anorexia moderada 2. No anorexia
Pérdida de peso durante los últimos meses	0. Pérdida de peso >3 kg 1. Desconoce pérdida de peso 2. Pérdida de 1-3 kg 3. No pérdida de peso
Movilidad	0. Se mueve de la cama al sillón 1. Sale de la cama y camina por la casa 2. Sale a la calle
Problemas neuropsicológicos	0. Depresión o demencia severa 1. Depresión o demencia moderada 2. Ningún problema psicológico
Índice de masa corporal	0. IMC <18.5 1. IMC 18.5 a < 21 2. IMC 21 a <23 3. IMC ≥23
Toma >3 medicaciones diarias	0. Sí 1. No
En comparación con otra gente de su misma edad, ¿cómo se siente?	0. No tan bien 0.5 No lo sabe

	1. Igual de bien
	2. Mejor
Edad	0. >85 años
	1. 80-85 años
	2. <80 años
TOTAL SCORE	0-17

Figura 9: Screening tool G8

Es en 2013 cuando se comparan entre sí el cuestionario G8 con la VGI. Ambos miden el grado de dependencia funcional, número de caídas, malnutrición, comorbilidades, deterioro neurológico, depresión y estatus social (Figura 1 y 2). Se analizan 170 pacientes, el 15% con cáncer de mama y un 57% metastásicas, pero no se hizo un subanálisis por tipo tumoral ni por estadio. El 64% presentaban un VGI alterado (considerado cuando uno de los dominios era anómalo) mientras que de acuerdo con el cuestionario G8, si se tomaba como punto de corte el valor de ≤ 14 , el porcentaje de paciente frágil aumentaba hasta el 76% por lo que la detección de fragilidad en pacientes con cáncer era superior para G8 que para VGI y por tanto se consideró una buena herramienta de cribado. Como limitaciones destaquemos una vez más la heterogeneidad de la población y la poca estandarización con el comparador o VGI (78). Diferentes autores refieren que la escala G8 como screening es la que tiene mejores datos de sensibilidad y evidencia en la población oncológica; resaltan además que los parámetros más importantes son la pérdida de peso, polifarmacia y problemas cognitivos (79).

Así pues, los cuestionarios de screening al consumir menos tiempo solucionaron en parte el problema de realizar una VGI a todos los pacientes. Por otro lado se necesitaba homogenizar la VGI ante la diversidad de escalas que se usaban. En el año 2007 se publica una revisión en la que se recogen los dominios *obligatorios* que ésta debería incluir: el funcional (incluye ADL e IADL), estado físico (incluye el equilibrio, tiempo en levantarse de una silla y deambular una distancia), número de comorbilidades (evaluado con el índice de Charlson), estado nutricional, soporte social, valoración cognitiva y estado anímico del paciente. Aún con estas mejoras, se mantenían tres limitaciones importantes al seguir sin estar estandarizada las escalas a usar para cada dominio, no ofrecer una visión global del envejecimiento y dar margen a que se pudieran utilizar más de una escala para cada dominio. Dado que también persistía el problema del tiempo, aunque menor al acotar los ítems, se propuso un algoritmo donde únicamente pacientes que tras un cribado tenían un VES-13 ≥ 3 o < 3 con deterioro cognitivo se someterían a una VGI (80).

VGI e impacto en cambios de tratamiento:

Horgan y col. publicaron un estudio piloto en un hospital de Canadá para analizar en cuántos pacientes >70 años diagnosticados de cáncer de pulmón y gastrointestinal necesitaron un cambio en la actitud terapéutica, tras ser evaluados mediante una VGI. Ésta incluía ECOG, número de comorbilidades, estado anímico, valoración de las IADL, número de caídas, status cognitivo, soporte social y pérdida de peso. De 168 pacientes se realizó VGI a 24 a decisión del oncólogo. La mayoría presentaba ECOG (77% ECOG 0-1) y no tenían comorbilidades. A 9 pacientes con buen ECOG no se les recomendó el tratamiento estándar al presentar otros síntomas como depresión, disfagia o presentar un alto riesgo de caídas (81).

En una revisión de más de 100 artículos entre los años 2000 y 2014 que incluyó varios tipos de tumores en pacientes de ≥ 65 años, también se resalta la utilidad de VGI como estrategia para la toma de decisión terapéutica. Logra cambiar la estrategia terapéutica en un 21-49% de casos y es la valoración funcional (ADL, IADL) la variable que aporta más información y resulta más útil (82).

Su aplicabilidad también fue demostrada en una población con 194 pacientes >65 años y cáncer de pulmón en estadio avanzado. En este caso se comparaba la secuencia de QT seguida de erlotinib con la secuencia inversa en términos de SLE y SG. Se randomizaron en función de la VGI. En el análisis multivariante se demostró que tanto el ECOG como el número de comorbilidades eran predictores independientes de SG, mientras que la valoración nutricional y la movilidad fueron cercanas a la significación estadística ($p=0,06$ y $p=0,07$ respectivamente) por lo que el estudio demostró la utilidad de VGI y además reportó qué ítems dentro de la VGI podían ser los más importantes (83).

VGI y predicción de toxicidad:

Los factores que predisponen de forma independiente una mayor toxicidad en pacientes ancianos son los relacionados con alteraciones en la esfera funcional (IADL), nutricional así como el número de comorbilidades (82). La gran mayoría de trabajos al igual que en los que detallamos previamente sobre cuestionarios de screening y VGI, se incluyen varios tipos de tumores, con diferentes estadios y se desconoce el porcentaje que representa cada uno de ellos. Esto es muy importante ya que el tipo de toxicidad derivada de cada tumor difiere por el tratamiento empleado por lo que se necesitan estudios más homogéneos para valorar qué es lo que más impacta en la toxicidad según el tumor y estadio (82). Más recientemente y en pacientes diagnosticadas sólo de cáncer de mama se corrobora que las variables más importantes como

predictoras de eventos tóxicos durante la QT fue el número de comorbilidades y las que tuvieron más impacto en la probabilidad de completar el tratamiento fueron el estado cognitivo e independencia para las IADL (84).

Table 4. Association of geriatric assessment with treatment complications/completion

Outcome	Study	Cancer type	Number of patients	Summary score	Cognition	Mood/ depression	Mobility	ADL	IADL	Nutritional status	Frailty screening	Comorbidity	Polypharmacy
Chemotherapy toxicity	De Wit et al. [32, 33]	Breast	152	+			-		-			-	+
	Sostelly et al. [59]	Breast	60			--		--	--		++	++	
	Aparicio et al. [19, 20]	Colorectal	123		++	--			++			--	
	Biesma et al. [25-27]	Lung	182			++	--	--	--		--	--	
	Karampeazis et al. [45]	Lung	131		-	-		-	-			-	
	Pilnik et al. [56]	Lung	130					-	-			+	+
	Brunello et al. [30]	Renal cell	28	-									
	Freyer et al. [34]	Ovarian	83		--							--	--
	Castagneto et al. [31]	Bladder	25			-		-	-				
	Extermann et al. [36]	Various	518		±	--			±	±		--	--
	Hurtia et al. [39, 40]	Various	500		--	--	++		++			?	
	Hurtia et al. [41]	Various	20			-		-	-			-	
Marinello et al. [53]	Various	110		--			--	--			++		
Van Fraeyenhove et al. [64]	Various	21	+								+		
Chemotherapy completion	De Wit et al. [32, 33]	Breast	152	-			-		-			+	-
	Aparicio et al. [19, 20]	Colorectal	123		++	--			--			--	
	Ramsdale et al. [58]	Colorectal	38			--	++	++	?		--	++	
	Biesma et al. [25-27]	Lung	182			--	--	++	++		--	--	
	Aaldriks et al. [17, 18]	Various	202		++					++	--		
	Basso et al. [24]	Various	117	+									
Marinello et al. [53]	Various	110		--			--	--			++		
Perioperative complications	Kristjansson et al. [49-51]	Colorectal	182	++	--	++		--	++	--		++	--
	Audisio et al. [22]	Various	72		-	-		+	-			-	
	Kothari et al. [47, 48]	Various	60			+		-	+	-			
	Audisio et al. [54]	Various	460		--	--		--	++			--	

Figura 10: Ítems de la VGI que predicen toxicidad según tipo tumoral(84)

VGI y predicción de supervivencia:

La VGI también es una herramienta pronóstica que puede impactar en la mortalidad. En este caso es el número de comorbilidades, valoración de las IADL y status nutricional los parámetros que más impactan (85).

No sólo la VGI puede predecir mortalidad, también un G8 anómalo puede ayudar. Un trabajo con 937 pacientes oncológicos >70 años demostró una HR 0.38 (IC 95% 0.27 a 0.52) al comparar aquellos con score>14 puntos (normal) vs. ≤14 puntos, lo cual traduce en una reducción del riesgo de muerte en más del 60% si el test de cribado no estaba alterado. La mediana de SG en aquellos con G8 anormal fue 31. 8 meses mientras que aún no se había alcanzado la mediana cuando puntuaba >14 (86).

En la revisión sistemática reportada en el apartado anterior también se analizó qué ítems tenían relación con la supervivencia. Se demostró que la fragilidad, el estado nutricional y el número de comorbilidades traducían un peor pronóstico en los estudios que incluían varios tipos de tumores; mientras que en población diagnosticada sólo de cáncer de mama, las variables que tenían más impacto eran el estado cognitivo, funcional y el número de comorbilidades(Figura11)(84)

Table 3. Association of geriatric assessment with all-cause mortality

Study	n of patients	Cancer type	Summary score	Cognition	Mood/ depression	Mobility	ADL	IADL	Nutritional status	Frailty screening	Comorbidity	Polypharmacy
De Wit et al. [32, 33]	152	Breast						++			++	---
Freyer et al. [35]	26	Breast		-	-	-		-				-
Tahir et al. [61]	124	Breast		++	---		++	---				-
Kristjansson et al. [49-51]	182	Colorectal		---	---		---	---	++		++	---
Ramsdale et al. [58]	38	Colorectal		---	---		---			++	---	
Biesma et al. [25-27]	182	Lung		---	++	+	++	++		++	?	
Maione et al. [52]	566	Lung					---	++			---	
Tucci et al. [63]	84	Lymphoma	+									
Klepin et al. [46]	74	AML			---	++	---	++				
Barnias et al. [23]	32	Bladder	+							-		
Castagneto et al. [31]	25	Bladder			-		-	-				
Freyer et al. [34]	83	Ovarian		---							---	++
Tredan et al. [62]	151	Ovarian		---	++			---			±	---
Aaldriks et al. [17, 18]	202	Various		---					++	++		
Arnoldi et al. [21]	153	Various	+									
Basso et al. [24]	117	Various	+									
Brunello et al. [28, 29]	1,038	Various	++									
Hamaker et al. [37]	292	Various				---	---	---			---	---
Honecker et al. [38]	1,130	Various		+	+	+	+	+			+	+
Kanesvaran et al. [42-44]	249	Various		---	++		---	---	++		---	---
Marinello et al. [53]	110	Various		---			---	---			++	
Poon et al. [57]	233	Various	++	±								
Scobeyran et al. [60]	364	Various		---	---	---	---	---	++		---	
Wedding et al. [65, 66]	437	Various					---	±			++	
Zagonel et al. [67]	252	Various					++	++				

Abbreviations: +, significant in univariable analysis; no multivariable analysis performed or factor not included in multivariable analysis; ++, significant in multivariable analysis; there was little uniformity across studies in the confounders and variables included in these analysis; -, no association in univariable analysis; no multivariable analysis performed or factor not included in multivariable analysis; --, no association in multivariable analysis; there was little uniformity across studies in the confounders and variables included in these analysis; ?, association not described in the publication; ±, association only present in subgroup of patients but not all patients; ADL, activities of daily living; AML, acute myelogenous leukemia; IADL, instrumental activities of daily living.

Figura 11: Ítems de la VGI que predicen mortalidad según tipo tumoral (84)

Score de Hurria y CRASH:

En los apartados previos hemos detallado que con el cuestionario G8 y la VGI se puede predecir la toxicidad derivada de la QT sin embargo, presentan limitaciones al no evaluar otras variables como el esquema citostático empleado o factores analíticos.

La recientemente fallecida Dra. Hurria se propuso validar una nueva herramienta que ayudara a predecir mejor la toxicidad por QT. Crearon un nuevo score para predecirla que valoraba el grado de IADL y número de caídas, al igual que VGI o G8, y añadieron el tipo de tumor, grado de sordera, régimen de tratamiento recibido, niveles de hemoglobina (Hb) y aclaramiento de creatinina (Cr Cl). La muestra era muy pequeña, sólo 50 casos y la gran mayoría con tumores

digestivos y genitourinarios (sólo 5 eran cáncer de mama) (87). Se dio un mayor puntaje de toxicidad esperable a los tumores digestivos y urinarios al usarse un tratamiento con mayor riesgo de diarrea y/o nefrotoxicidad. Se identificaron como factores de riesgo independientes de toxicidad: tener un tumor gastrointestinal o urológico, recibir una poli QT, tener sordera previa, haber presentado más de una caída en los 6 meses previos, tener fallos en la IADL, nivel de Hb previo a QT <11 g/dl y Cr Cl <34 ml/ min. Según estos factores se dio una puntuación e identificaba tres grupos de riesgo: bajo (0- 5 puntos), intermedio (6-9) y alto (10- 19). Así aquellos que habían presentado caídas previas al inicio del tratamiento tenían el doble de riesgo (OR 2.41) (87) (Figura 12).

Este Score presenta las mismas limitaciones que los cuestionarios previamente comentados en cuanto a heterogeneidad de la población incluida con la ventaja de añadir parámetros analíticos y un menor tiempo para su realización.

Factor de riesgo	Score
<i>Edad ≥72 años</i>	2
<i>Tipo de cáncer: gastrointestinal o genitourinario</i>	2
<i>Número de citotóxicos: poliquimioterapia</i>	2
<i>Hemoglobina < 11 g/dl (hombre), < 10 g/dl (mujer)</i>	3
<i>Aclaramiento de creatinina <34 ml/minuto</i>	3
<i>Problemas audición: no escucha bien</i>	2
<i>Número de caídas en los últimos 6 meses: 1 o más</i>	3
<i>Necesita ayuda para tomar la medicación</i>	1
<i>Limitado para caminar la distancia de 1 bloque de edificios</i>	2
<i>Disminución de actividad social por status físico o emocional</i>	1

Figura 12: Score Hurria

Con el objetivo de diferenciar las variables que influyen en la toxicidad hematológica y no hematológica grado 3-4, en 2012 aparece la *Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age patients* (CRASH score). El score se creó en función de otros dos scores, uno de toxicidad grado 3-4 hematológica y otro con factores clínicos. Se incluyeron 518 pacientes con una edad media de 76 (70 – 92), 23 tipos tumorales distintos y tratados con 121 regímenes distintos de QT (88). Esta escala logra estratificar a los pacientes ≥ 70 años en 4 categorías de severidad en cuanto a toxicidad. Incluye la presión diastólica, LDH ($> 0 < 459$), ECOG, valoración de las IADL ($> 0 < 26$), valoración nutricional (MNA), valor del Minimental test (MMS); también datos de riesgo de toxicidad hematológica y no hematológica según el tipo de tratamiento citostático propuesto (Figura 13)(88).

Table 7 The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score⁹⁰

Predictors	Points		
	0	1	2
Hematologic score			
Diastolic blood pressure	≤ 72	> 72	
IADLs	26-29	10-25	
LDH (if upper limit of normal 618 U/L, otherwise 0.74/L*ULN)	0-459		> 459
Chemotoxicity	0-0.44	0.45-0.57	> 0.57
Non-hematologic score			
ECOG performance status	0	1-2	3-4
Mini mental health status	30		< 30
Mini Nutritional Assessment	28-30		< 28
Chemotoxicity	0-0.44	0.45-0.57	> 0.57

Figura 13: Score CRASH(88)

Otros autores han propuesto escalas de toxicidad y pronóstico donde la depresión tiene un papel clave mostrando diferencias de más de 12 meses para la supervivencia (89)(Figura 14).

Risk factor for grade 3–5 toxicity	Score
Age 73 years or older	2
Standard dose	3
Poly-chemotherapy	2
Hemoglobin < 10 g/dl	3
Creatinine Clearance < 34 cc/min	3
1 or more falls in the last 6 months	3
Hearing impairment (fair or worse)	2
Limited in walking 1 block	2
Need for assistance taking medications	1
Decreased social activity	1

Score 0–5: low risk, with only 27% grade 3–5 toxicity
 Score 6–11: moderate risk, with 53% grade 3–5 toxicity
 Score 12 or greater: high risk, with 83% grade 3–5 toxicity

Figura 14: Score para predecir toxicidad en estudio de población asiática(89)

El último score publicado, llamado Onco-MPI, se validó con 658 pacientes de ≥ 70 años diagnosticados de varios tipos de tumores (46.5% era cáncer de mama) y en diferentes estadios. Valoraba, de la misma forma que en los previos, la edad, IADL, ADL, ECOG, IMC, número de comorbilidades (Cumulative Illness Rating Scale), estado cognitivo (MMSE) y polifarmacia. A diferencia de los anteriores le daba una puntuación a la presencia de cuidador y discriminaba en bajo, moderado y alto riesgo de mortalidad al año en función de la puntuación obtenida. La tasa de incidencia de mortalidad al año fue del 17%. Los resultados son poco maduros pero sí sirven para encontrar diferencias en la mortalidad entre el grupo de bajo (2.1%), moderado (17.7%) y alto riesgo (80.8%)(90).

En resumen, la VGI es útil tanto para predecir toxicidad derivada de la QT como mortalidad al igual que las escalas de Hurria o CRASH y debe servir para facilitar la toma de decisiones en estos pacientes (91). Ejemplo de ello es lo reportado en las últimas guías para cáncer de próstata y pacientes ancianos en las que se individualiza el tratamiento según las escalas de screening y VGI (92).

Valoración geriátrica y tratamiento no quimioterápico:

Del mismo modo que cada vez hay más factores que se introducen en las escalas para valorar la toxicidad del tratamiento de QT y su relación con SG, la identificación de estos estudios ha ofrecido también que se evalúe el impacto de la RT. Por ejemplo, se ha visto que un VES 13 > 7 aumenta la probabilidad de no completar las sesiones de RT en pacientes con cáncer de mama en más de 3 veces (OR 3.34)(93).

Para determinar el riesgo quirúrgico se ha generado la escala Preoperative Assessment of Cancer in the Elderly (PACE). Se recoge el estado neurológico (escala Minimental), funcional (ADL, IADL), anímico (depresión), fatiga, ECOG, e índice de Charlson o comorbilidades. Con estos datos y ajustado por edad, género, tipo y estadio de tumor el estudio en el que se validó concluye que ser dependiente para IADL, tener fatiga y un ECOG 2 se relaciona con un aumento del 50% de complicaciones postquirúrgicas. Hasta un 65% de los pacientes con ECOG 0-1 presentaban mal PACE por lo que esta herramienta podría ser útil para valorar a pacientes ancianos antes de la intervención (94,95).

Todas estas valoraciones son clave pues no realizar un tratamiento por la edad conlleva una peor SG. Como ejemplo este, en el que pacientes con tumores de cabeza y cuello eran menos tratados a mayor edad mientras que los más ancianos eran los que tenían estadios más precoces y donde mayor beneficio se podía esperar del tratamiento. Así, la SG era de 31 meses en los <55

años que no recibían tratamiento y casi se duplicaba, 63 meses, para aquellos que sí recibían QTRT; mientras que en los >75 años la SG en los que no recibían tratamiento disminuía a 11 meses y con QTRT se multiplicaba por 5 (96).

En resumen, disponemos de escalas para predecir toxicidad a una QT, riesgo postquirúrgico y de RT que nos permitirán individualizar nuestra decisión terapéutica sin tener en cuenta sólo la edad (84).

1.4 VALORACIÓN GERIÁTRICA EN CÁNCER DE MAMA:

En el apartado previo nos centramos en la evidencia, ventajas y limitaciones de la VGI y los cuestionarios de screening, por lo que en este apartado sólo detallaremos aquellos trabajos que valoraron exclusivamente la VGI en población diagnosticada de cáncer de mama con datos por estadio tumoral y subtipo IHQ.

Predicción de supervivencia con la valoración geriátrica en cáncer de mama:

Distintos grupos han explorado el papel de la VGI y su capacidad de predecir la supervivencia tras un diagnóstico de cáncer de mama. Por un lado se ha visto que la vulnerabilidad aumenta con la edad pero ésta, como es lógico, no guarda relación con el estadio tumoral (97). Por otro lado, la presencia de fragilidad tras una VGI si se asocia a una peor SG aunque mejorable si conseguimos mejorar o solucionar aquel dominio alterado. Así en enfermedad precoz se objetivó que cuando ≥ 3 ítems de la VGI estaban alterados la SG por cáncer de mama descendía (76% si ≥ 3 ítems vs. 89% si < 3 ítems, $p \leq 0.04$), así como la tasa de mortalidad global y específica por cáncer a 5 y 10 años, en este caso se duplicaba.

Tal vez la mayor mortalidad se deba a un peor tratamiento y, de hecho, se ha visto como en pacientes con tumores metastásicos valoradas por un equipo de Oncogeriatría recibían más tratamiento local que el grupo que no valorado. Esto se tradujo en una disminución de la mortalidad a 3 años: 58% (grupo valorado por geriatra) vs. 71% (grupo no valorado por geriatra)(98).

Los test de screening podrían ayudar también a predecir la evolución de estas mujeres. En este sentido, se vio que pacientes con cáncer de mama localmente avanzado >70 años si VES13 era menor de 3 el 23% fallecían vs. aquellas con puntaje superior en las que la probabilidad de muerte ascendía al 76%(99). También la escala G8 y el ser independiente para las actividades de la vida diaria se han asociado a una mejora de la SG (100).

En resumen, al igual que en el apartado previo, las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama que se someten a un cuestionario del estilo G8/VGI con una valoración nutricional,

funcional y cognitiva consiguen una mejor SG. Además es necesario recoger la causa de muerte en estos pacientes pues hasta en un 30% llegan a fallecer por sus comorbilidades y no por el tumor de mama.

Predicción de toxicidad en cáncer de mama:

En primer lugar, desconocemos la toxicidad de los tratamientos de QT para el cáncer de mama en población anciana dada su escasa representatividad en ensayos clínicos. Las guías clínicas únicamente recogen que no se debe excluir ningún fármaco y recomiendan el uso de GCSF profiláctico (101,102).

En ninguno de los estudios pivotaes con los esquemas de QT usados hoy en día en cáncer de mama adyuvante como es AC seguido o no de paclitaxel (65,103) se usaron herramientas para predecir toxicidad hematológica en los pacientes más mayores. En estos ensayos el porcentaje de pacientes >65 años era del 7% y en ambos se reportaba mayor tasa de neutropenia (38% en <65 años vs. 42% en ≥65 años), plaquetopenia (9 vs. 12%) y anemia (2 vs. 4%) incluso con paclitaxel semanal por encima de 65 años (65).

En cuanto a los factores que influir en la toxicidad por QT en pacientes con cáncer de mama y mayores de 65 años se han descrito: el número de comorbilidades, un estado cognitivo basal deteriorado y tomar más de 5 fármacos (69). Así mismo se ha visto que es el tipo de QT, como los esquema TAC y AC, y el número de comorbilidades son los que más pueden influir en el número de ingresos hospitalarios (104).

Sin embargo, no se ha demostrado que una VGI o una herramienta de screening como el G8 ayude a mejorar o evitar una toxicidad o que tenga un impacto en la supervivencia, al menos en cáncer de mama y en estadios precoces (105,106). Por el contrario sí tienen un impacto en predicción de eventos adversos; por ejemplo en cáncer de mama metastásico las pacientes tratadas con QT, en este caso capecitabina o doxorubicina liposomal, la toxicidad grado 3-4 se objetivó en el 19% de las pacientes que no presentaban ningún dominio alterado incluido en la VGI, mientras que apareció hasta en el 56% de las que presentaban dos dominios alterados y en el 80% que presentaron >3 (107).

Para concluir, son pocos los estudios que se centran en población anciana, toxicidad, VGI y cáncer de mama. El porcentaje de pacientes con cáncer de mama incluidas en los dos scores de predicción de toxicidad, Hurria y CRASH son muy bajos, tan sólo un 11 y 21% respectivamente (87,88). También las poblaciones fueron distintas pues en el segundo más de la mitad eran

pacientes con tumores diseminados. Por tanto no podemos decir que tengamos una herramienta específica para cáncer de mama.

Las variables incluidas en el score de Hurria se han empleado en el contexto de la adyuvancia del cáncer de mama. Un score de 1–5 se consideraba de bajo riesgo de toxicidad y traducía que un 27% de los pacientes desarrollaría toxicidad grado 3–5; un score 6–11 (riesgo moderado) traducía que un 53% de los pacientes podría desarrollar una toxicidad grado 3-5; mientras que la puntuación ≥ 12 predecía alto riesgo y hasta un 83% de la población desarrollaría una toxicidad grado 3-5. La conclusión de los autores que lo validaron en este escenario era que se podría plantear un tratamiento con varios citostáticos si el score era < 5 puntos (bajo riesgo) y no administrar ningún tratamiento de QT si era > 12 (alto riesgo)(108).

Otras escalas validadas en cáncer de mama:

Nottingham Prognostic Index (NPI) se usa para predecir el pronóstico después de la cirugía. Su valor se calcula utilizando tres criterios patológicos : el tamaño tumoral (< 3 cm, 3-5 cm o > 5 cm, multiplicado por el coeficiente 0.2), grado nuclear (1-3) y número de ganglios linfáticos afectados (0, 1-3, > 3). A cada variable se le da de 1 a 3 puntos. Con el resultado de que si el puntaje total era < 2.4 la probabilidad de supervivencia a 5 años era del 93% mientras que descendía al 50% si era > 5.4 . Se validó en una población con una proporción similar de jóvenes y ancianos en cada grupo pronóstico, por lo que la edad no traducía un mayor riesgo de mortalidad (109).

Se ha propuesto otro score desde la Asociación Europea de Cuidados Paliativos en población metastásica que incluye además del Performance Status > 1 valores analíticos como LDH > 600 UI/L, linfocitos $< 700/mm^3$, plaquetas $< 130000/mm^3$ y niveles de albúmina < 3.8 g/dl como parámetros de peor supervivencia (110).

En resumen, cada vez nuevas escalas añaden parámetros analíticos a la tradicional VGI para la toma de decisiones aunque necesitaríamos saber qué ítems son los más importantes en cada situación y tumor para que fuera aplicable en la práctica clínica diaria.

1.5 FACTORES CLÍNICOS PARA PREDECIR RESPUESTA, TOXICIDAD y/o SUPERVIVENCIA:

Además de las comorbilidades, el estado de ánimo o la edad que son parámetros fáciles de evaluar e incluidos en la VGI, en este apartado revisaremos nuevos factores para predecir la respuesta, toxicidad y supervivencia que se están exponiendo en la literatura no sólo para cáncer de mama.

Deterioro neurológico:

El fenómeno “chemobrain”, que describe el estado de la memoria, atención y concentración tiene especial interés en cáncer de mama donde la supervivencia puede ser de >10 años y las secuelas del tratamiento, por tanto, más limitantes. Parece además que la depresión es un pródromo de una demencia posterior (111). En un estudio que incluía a 28 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con una media de edad de 71 años, aquellas que habían recibido QT adyuvante presentaban un deterioro neurológico mayor que las que recibían HT, aunque no recogían qué variables podían estar en relación (112).

El grado de deterioro neurológico, el soporte social y el nivel educativo también influye al detectar la enfermedad en una forma más avanzada debido a la falta de preocupación derivada de la ausencia de soporte familiar y de los conocimientos para acudir al médico ante un nuevo síntoma (113). La demencia también ha demostrado una supervivencia inferior en un estudio de cáncer de colon estadio III, al no permitir finalizar el tratamiento adyuvante, aunque desconocemos el grado de limitación funcional que causaba la demencia ni las causas de muerte ya que podía ser no debida al cáncer. En este trabajo la demencia empeoró en un 13% de los pacientes que fueron sometidos a QT (114).

Por tanto, se trata de un factor que puede influir tanto en toxicidad como en SG pero del que hay poca evidencia en cáncer de mama y muchas veces no se recoge en las historias clínicas.

Polifarmacia:

La población de ≥ 75 años emplea una media de 9.2 medicamentos diarios de los cuales un 40% no son necesarios. La polifarmacia se define como el empleo de >5 fármacos diarios y en el mismo estudio se ha demostrado que en los pacientes que reciben varios fármacos la adherencia a cualquier tratamiento es peor (115).

Se ha relacionado con una mayor toxicidad derivada de la QT. Sin embargo, en estudios recientes que incluían varios tumores (gastrointestinal, pulmón y mama) y población de >65 años,

en los que la media de medicamentos era 4 [0-23], no se objetivaron diferencias en toxicidad entre los pacientes que reciben 0-3 vs. 4-9 medicamentos ni en el número de hospitalizaciones (116).

Por tanto se trata de un factor que no presenta una evidencia clara acerca de si puede derivar en una mayor toxicidad.

Peso:

Si bien el estatus nutricional aparece recogido en la VGI mediante la escala MNA, el cálculo del IMC puede ser igual de útil y más sencillo que la propia escala, al ayudarnos no sólo a predecir toxicidad, sino también a valorar pCR y SG/SLE.

Obesidad:

Este parámetro cobra cada vez más fuerza en la población oncológica y, sobre todo, en cáncer de mama y colon como factor pronóstico tras el diagnóstico.

El grupo del MD Anderson publicó un estudio que analizaba la pCR en 1169 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en tratamiento neoadyuvante y una media de 50 años. Se demostró que no había diferencias en pCR para el subgrupo de obesos (IMC>30), pero sí era inferior cuando se sumaban sobrepeso (IMC 25-30) y obesidad (>30) y se comparaba con el grupo de bajo peso (IMC <25). La supervivencia también era inferior para el subgrupo de obesos (117).

En 2015 se publicó otro estudio que al igual que el anterior analizaba la pCR en función del IMC y tampoco incluía a población anciana. A diferencia del anterior subdivide el grupo de bajo peso en IMC <18.5 y entre 18.5- 25, manteniendo el grupo de sobrepeso IMC >25. En este caso la pCR fue inferior en los grupos extremos: 16.4% en IMC<18.5 vs. 22.7% si IMC 18.5-30 y 18.3% para IMC 30-40. Este mismo estudio recoge en pacientes obesos un peor cumplimiento de la dosis (70% en IMC <25 mg/m² vs. al 66% en IMC 25-30 y 61.8% IMC 30-40) y un mayor número de comorbilidades (>2: 58% en IMC <25 vs. 69.5% en >40)(118).

Por tanto no sólo es importante conocer que la obesidad traduce un peor pronóstico y peor tasa de pCR sino las comorbilidades que ésta asocia como puede ser la presencia de DM, o síndrome metabólico que aumentan la mortalidad no específica por cáncer (119). Sabemos, además, que en pacientes con tumores HER2+ la toxicidad cardíaca por trastuzumab aumenta en pacientes obesos (61).

Pérdida de peso:

La pérdida de >10% de peso es el factor nutricional más importante en el pronóstico de los pacientes con cáncer (demostrado en cáncer de mama y gástrico) con una diferencia en SG de 22.4 vs. 39.8 meses e influye en una peor tolerancia al tratamiento por lo que se recomienda pesar al paciente ante cada cambio de tratamiento (120). Sin embargo muchos estudios no describen el IMC al inicio del tratamiento por lo que no es lo mismo una pérdida de 10% de peso en alguien de 90 kg vs. 60 kg, donde incluso 5 kg puede ser mucho más importante.

En un estudio reciente con varios tipos de tumores y una gran proporción de población metastásica poli tratada se describió la toxicidad hematológica y no hematológica en función de la pérdida de peso. La toxicidad hematológica fue superior en obesos mientras que la no hematológica fue superior si IMC <18.5 o la pérdida de peso era >10% (120).

Diabetes:

La diabetes es un factor de riesgo independiente para inducir neuropatía periférica (OR=2)(121). Los pacientes diabéticos presentan un mayor riesgo de complicaciones derivadas del tratamiento y es que parece que el status de hiperinsulinemia que genera la diabetes puede tener efectos proliferativos, que conlleven una peor supervivencia(122). Por ello, el interés que suscitan los tratamientos antidiabéticos para revertir la hiperinsulinemia y sus efectos anti proliferativos, que detallaremos en el apartado 1.7 con su relación con la toxicidad y supervivencia.

1.6 PERFIL INMUNOHISTOQUÍMICO y FACTORES ANALÍTICOS PARA PREDECIR RESPUESTA, TOXICIDAD y/o SUPERVIVENCIA:

Ki67:

Se trata de uno de los factores que más ayuda a predecir pCR , sin embargo disponemos de pocos datos en >65 años (123). En un estudio retrospectivo que incluía 120 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama sometidas a tratamiento neoadyuvante con un seguimiento de 60 meses, se demostró que el valor de Ki 67 y el subtipo IHQ presentaron una relación estadísticamente significativa con pCR y SG. De forma adicional el estudio también mostró que si un valor de Ki 67>20% aumenta la posibilidad de responder al tratamiento de QT, si no se consigue respuesta, el valor elevado de Ki 67 traduce un mal pronóstico (124).

Subtipo IHQ:

El trabajo de Cortázar describe el valor pronóstico de alcanzar pCR según el perfil IHQ (19). La pCR se asoció con una mejoría en SLE en Luminal B (HER2 negativos) ($p=0,005$), HER2+ ($p<0,001$) y TNBC ($p<0,001$) pero no para tumores luminal A ($p=0,39$) o luminal B (HER2+) ($p=0,45$). Alcanzar una pCR en HER2+ y TNBC consiguió mejor SG (125).

Fibrinógeno:

Aunque se trata de un marcador que no se suele monitorizar durante el tratamiento de QT parece que elevados niveles de fibrinógeno sin un claro punto de corte al finalizar el tratamiento de QT se relacionan con una peor supervivencia (SLE a 3 años 90.6 vs. 51.4%). Al tratarse de un reactante de fase aguda puede tener un papel en la tumorigénesis y angiogénesis (126). Sin embargo, como también se eleva en situaciones no relacionadas con el propio tumor, ha quedado bastante relegado en la actualidad.

Células sanguíneas:

En este momento quizá sea el campo de mayor interés por su facilidad para la determinación en la práctica diaria y porque varios estudios han demostrado que ayudan a predecir SG y pCR (127). Los linfocitos y monocitos juegan un papel fundamental en la respuesta inmunoinflamatoria ya que generan respuestas en el tumor y microambiente tumoral. Mientras que los linfocitos son considerados “células supresoras tumorales” al inducir muerte celular e inhibir la progresión tumoral, los neutrófilos suprimen la actividad citolítica de los linfocitos y los monocitos/macrófagos se relacionan con un aumento en la angiogénesis, crecimiento e invasión a distancia (128). Un reciente trabajo asiático, recogió datos de 180 pacientes entre 2008 - 2015 diagnosticadas de cáncer de mama y objetivaron como una cifra de neutrófilos basal $> 2.65 \times 10^9$ /L traducía una peor SLE (HR: 4.322, 95% IC: 1.03–18.2, $p=0,046$) (129). Sin embargo la ratio neutrófilo/ linfocito (NLR) previo al inicio del tratamiento de QT ha sido estudiada en varios tumores y predice una respuesta al tratamiento de QT de forma independiente al empleo de corticoterapia. El problema radica nuevamente en la heterogeneidad de los puntos de corte para predecir pCR y supervivencia. En cáncer de próstata metastásico, por ejemplo, el punto de corte era de 3, demostrando que cuando NLR era superior, el pronóstico era peor con una diferencia de SG de 15.9 si >3 vs 12.6 meses en ≤ 3 (130).

En cáncer de mama la NLR basal parece ser un factor pronóstico sobre todo en las TNBC de tal forma que cuando es >2 la SG empeora.

En resumen, un valor bajo de NLR en todos los trabajos parece indicativo de buen pronóstico aunque los puntos de corte y los subtipos de cáncer de mama donde esto se confirma difieren entre estudios por no disponer de muestras homogéneas (128).

Quería aquí describir la última publicación nacional con respecto a estas ratios aunque no específicas de pacientes >65 años. De retrospectiva valoran en 150 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localmente avanzado la NLR y aquellas con un NLR <3.33 y ratio linfocito/monocito (LMR) ≥ 5.46 presentaban una mejor tasa de respuesta y SG (131).

Además de estas ratios y valores de neutrófilos y linfocitos, el estudio de las plaquetas ha aumentado su interés ya que éstas contienen un alto número de factores de crecimiento que son producidos por las células tumorales y contribuyen a la supervivencia. Además las plaquetas juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria e inmunitaria y aumentan en número a medida que entran en senescencia, por lo que su número aumenta conforme aumenta la edad. Así pues, el concepto de ratio neutrófilo/linfocito también ha sido extrapolado para la cifra de plaquetas y así surge *Platelet lymphocyte ratio* (PLR). En el único estudio que hemos encontrado específico para plaquetas y cáncer de mama se definía un índice elevado si >150 PLR o bajo <150 PLR previo al inicio de QT neoadyuvante. Aquellos con valores de $PLR < 150$ conseguían mayor pCR ($p = 0,019$), así como mejor SLE y SG ($p = 0,004$ y $p = 0,032$ respectivamente). El análisis multivariante para la supervivencia también reveló que la afectación ganglionar y $PLR > 150$ eran factores independientes de mal pronóstico ($p = 0,043$, HR= 4.40 y $p = 0,005$, HR= 2.84 respectivamente)(132).

Por tanto en cáncer de mama se confirma que un valor bajo de NLR es sinónimo de buen pronóstico y mejor respuesta al tratamiento de QT (133).

Sin embargo, ni NLR ni PLR han demostrado una relación con la toxicidad en cáncer de mama. Para la toxicidad sólo se ha diseñado una variable que engloba la cifra de linfocitos y el status nutricional llamada Prognostic Nutritional Index (PNI) y que se calcula multiplicando por 10 los niveles de albúmina (g/dl) y sumándole $0.005 \times$ linfocitos (mm^3). No hay ningún estudio que establezca un punto de corte para PNI en cáncer de mama mientras que en cáncer de pulmón un $PNI > 49.6$ traduce una peor SG. Este score tiene la ventaja sobre otros screenings nutricionales que tiene en cuenta otros parámetros biológicos y antropométricos como los niveles de albúmina eran ≤ 3 (134).

Invasión linfovascular (IVL):

La presencia de IVL se ha asociado a una peor SLE en pacientes tratadas de forma neoadyuvante. En una cohorte de más de 1000 mujeres tratadas por cáncer de mama y similar proporción de HER2, RRHH y TNBC, aquellas con IVL (25%) presentaron peor SLE (HR=2.17, 95 IC[1.65 - 2.86], p<0.001)(135).

1.7. OTROS FÁRMACOS PARA PREDECIR RESPUESTA:

Corticoterapia:

Se ha descrito que el uso de AINES y corticoides en cualquier estadio de cáncer de mama se tradujo en una mejor respuesta, sobre todo en el subtipo TNBC en el que se incrementó la presencia de neutrófilos infiltrando el tumor. Al aumentar los neutrófilos, también la respuesta inmune fue superior y en consecuencia también la respuesta al tratamiento de QT; por lo que presentar una cifra de neutrófilos en sangre elevada sobre todo en población TNBC es un parámetro de buen pronóstico (136).

Metformina:

Los pacientes diabéticas presentan un riesgo aumentado de presentar cáncer de mama (62). Existen diferencias entre los diferentes antidiabéticos orales de forma que el empleo de sulfonilureas o insulina se asocia con un riesgo de 1.49 y 2.58 veces más alto de fallecer por el tumor, mientras que con metformina el riesgo de fallecer debido del cáncer de mama disminuye hasta el 28% (137). El mecanismo subyacente asocia obesidad y síndrome metabólico con la presencia de DM tipo 2, y es en este caso donde la metformina revierte parcialmente el status de hiperinsulinemia pudiendo tener efectos anti proliferativos (122). Se han reportado mejores tasas de pCR en cáncer de mama con este fármaco independientemente del perfil IHQ (62).

1.8 SEGUIMIENTO TRAS FINALIZAR EL TRATAMIENTO:

Un punto importante es reflejar qué se debe realizar una vez finalizado el tratamiento neoadyuvante de cara a valorar las secuelas del tratamiento y mejorar la SG no cáncer específica. Sin embargo, en gran parte de los ensayos no se describe en qué consiste el seguimiento. El estado físico y mental no depende de factores socioeconómicos o del tumor pero sí se ha visto que influye una edad avanzada, presentar >2 comorbilidades o la discapacidad para ADL, variables recogidas una vez más en la VGI (138). En la población anciana existen barreras a la hora de plantear un tratamiento de rehabilitación tras cáncer de mama relacionadas con el conocimiento

(educacionales, conciencia, información), acceso (recursos personales y económicos) y adherencia al mismo (auto motivación o disfrute de programa de rehabilitación); todo ello fundado en gran medida por el desconocimiento de las pacientes al pensar que por su corta supervivencia no se beneficiarán de un tratamiento rehabilitador (139).

Respecto a la vigilancia por parte de Cardiología, en función de las guías comentadas, sería necesario un seguimiento en aquellas pacientes que reciban una dosis de >250 mg/m² de antraciclina o 35 Gy de RT torácica así como si inicialmente FEVI era $< 53\%$ o si desciende $>10\%$ durante el tratamiento y tras su finalización con el fin de disminuir el riesgo de insuficiencia cardiaca (63).

Otro aspecto importante es la adherencia al tratamiento hormonal. Se define como la cumplimentación del tratamiento en $<80\%$. Es muy importante para monitorizar durante el tratamiento de HT pero no disponemos de ninguna herramienta. Para cáncer de mama en estadios I-III se objetiva que si el riesgo de recurrencia es de un 71 % más alto (HR 1.71) y aumenta en más del doble todas las causas de mortalidad (HR 2.2) si no se cumple el tratamiento. Si dividimos la población por rangos de edad, la adherencia al tratamiento es peor en <50 años (22% cumplimiento en $<80\%$) vs. 12.2% en los > 69 años, con un impacto en supervivencia en todas las edades. Además en este estudio se demostró no sólo una falta de adherencia durante la adyuvancia sino también y hasta en un 22% de aquellas que realizaron un tratamiento hormonal neoadyuvante (140).

Por lo que respecta al seguimiento oncológico tras el diagnóstico la mamografía es la técnica que presenta mayor evidencia(34). Tanto las guías europeas como las americanas recomiendan que se realice anualmente una mamografía anual tras el diagnóstico sin especificar hasta cuando (34,35). Si fuera por screening, el beneficio de su uso es limitado por encima de los 69 años y así podríamos asumir que tanto para las pacientes en seguimiento tras un cáncer de mama como para un screening se recomendaría sólo en el caso de una expectativa de vida \geq a 10 años (141,142).

2. Justificación

2. Justificación:

El incremento de la esperanza de vida conlleva una mayor aparición de tumores en anciano. Los estudios, en oncología, se diseñan para aprobar fármacos en un tipo de tumor concreto o buscar el mejor esquema de tratamiento, pero no para una población seleccionada por edad. En general, los ancianos, considerados como ≥ 65 años, están infrarrepresentados (143). Necesitamos identificar factores que nos ayuden a seleccionar mejor a los pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento de QT y/u HT. Se deberá tener en cuenta el estado funcional, cognitivo y nutricional, el número de comorbilidades y fármacos, así como el soporte social, psicológico y lo más importante saber estimar la esperanza de vida. Los últimos estudios demuestran que sólo el uso de comorbilidades, edad y subtipo tumoral no se relacionan con un peor pronóstico o toxicidad.

Diferentes sociedades como SIOG o ASCO recomiendan incluir la valoración geriátrica integral (VGI) previa a cualquier decisión terapéutica (67,68). Debemos identificar si una valoración geriátrica nos puede ayudar a seleccionar mejor a los pacientes que se puedan beneficiar del tratamiento neoadyuvante (sea con HT o QT) y qué factores tienen impacto en la toxicidad, respuesta y pronóstico (106). En la actualidad, los estudios en pacientes ancianos sometidos a tratamiento neoadyuvante son heterogéneos en cuanto a población a la que hacen referencia, tipos de tumores y escalas usadas (101). Recientemente se han incorporado datos analíticos en otros tumores sólidos que predicen la respuesta al tratamiento neoadyuvante (87,88).

Por todo ello queremos describir las características de la población mayor que ha recibido un tratamiento neoadyuvante por cáncer de mama; datos clínicos, métodos diagnósticos y respuesta al tratamiento. Además, añadiremos datos analíticos para complementar la VGI y explorar si pueden predecir la tasa de pCR y toxicidad. Todo ello ayudará a mejorar la supervivencia específica por cáncer de mama en esta población muchas veces infra tratada por su edad. De forma secundaria, y no como análisis de nuestro estudio, podría suponer un menor gasto para el servicio público a la hora de seleccionar mejor el perfil de pacientes que por su expectativa de vida, probabilidad de respuesta y menor toxicidad, se beneficien más de este tratamiento.

3. Hipótesis

3. Hipótesis:

El tratamiento de QT se considera el tratamiento estándar del cáncer de mama localmente avanzado y la elección de este depende del perfil IHQ del tumor. Desconocemos si en la población anciana se consigue la misma respuesta o si la pCR se correlaciona con una SG superior. Nuestra hipótesis es que infra tratamos a la población anciana sólo por su edad, pero la tasa de respuesta y toxicidad es similar a la población más joven. El análisis de los factores clínicos y biológicos con la ayuda de parámetros recogidos en las escalas de predicción de toxicidad, datos de la VGI así como aquellos que pueden estar en relación con inmunofragilidad (PLR, NLR, pérdida de peso) pueden ayudarnos a seleccionar y predecir la respuesta al tratamiento y menor toxicidad en las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con > 65 años y que recibieron tratamiento neoadyuvante en el Hospital Universitario de Fuenlabrada y Fundación Hospital Alcorcón entre el 01 de enero de 2005 y el 31 de enero de 2018.

Las escalas de Hurria et al. y CRASH al haberse validado en poblaciones con diferentes tipos de tumores y en un escenario metastásico, no ayudarán a predecir toxicidad en nuestra población.

4. Objetivos

Objetivo principal:

-Describir la toxicidad de la QT neoadyuvante en una muestra de 104 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama; en relación a su edad, comorbilidades, polifarmacia, estado nutricional y tipo de tratamiento recibido.

Objetivo secundario:

- Definir las características clínicas de la serie.

-Analizar la respuesta histológica obtenida después del tratamiento neoadyuvante (sea con QT u HT) en 113 mujeres en base a la edad, estado nutricional, histología inicial, receptores hormonales, índice proliferativo Ki 67, IVL, sobreexpresión de HER2, ratio NLR, ratio neutrófilo/ monocito (NMR), LMR, PLR y tipo de tratamiento recibido.

- Correlacionar la toxicidad predicha por otras escalas (Hurria y CRASH) con la obtenida en mi muestra.

- Evaluar el tiempo a la recaída y los factores que influyen en la población global y en el subtipo TNBC.

5. Material y métodos

5. Material y métodos:

5.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:

Diseño del estudio y plan de trabajo:

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal y multicéntrico. Los pacientes incluidos fueron diagnosticados de carcinoma infiltrante de mama estadio clínico IA - IIIC según la American Joint Committee on Cancer(14) candidatas a tratamiento neoadyuvante. Las mujeres pues incluidas habían iniciado una terapia entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de enero de 2018. Las muestras histológicas se obtuvieron mediante BAG en la que se realizó la determinación por IHQ de: RE, RP, p53, Ki-67, y HER-2/neu. La evaluación clínica incluyó: exploración física, mamografía bilateral, RM mamaria y, como estudio de extensión, TC, gammagrafía ósea y /o PET-TC. Mediante la historia clínica electrónica (SELENE) se recogieron antecedentes, comorbilidades, entorno social y datos, analíticos de los pacientes.

El estudio se realizó en el hospital de Fuenlabrada, hospital general de referencia para un área de 219.639 personas de la zona, cuya mediana de edad era de 37,8 años y el porcentaje de población > 65 años del 8.83% según datos del año 2015 (144). Dado que la incidencia de cáncer de mama se estima en 50.9 casos/100.000 habitantes y en nuestra población un 8.8% tiene >65 años, corresponderían un total de 4-5 casos de pacientes diagnosticados cada año. De este centro se incluyeron un total de 70 pacientes por lo que nuestra población es representativa de lo que puede ocurrir en población anciana en otros Hospitales. Añadimos la población de Alcorcón, otra ciudad del sur de Madrid, cuya población es inferior (165.000 habitantes) y se incluyeron 43 casos.

Los datos se analizaron tras la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Hospital de Fuenlabrada y de la Fundación Hospital Alcorcón una vez presentado el protocolo de diseño del estudio (Anexo 1). No fue necesario solicitar el consentimiento informado a las pacientes ya que se trata de un análisis de datos rutinarios de los pacientes. Estos datos han sido recogidos y analizados de manera anónima. La información se ha tratado siguiendo las normas de Buena Práctica Clínica, Declaración de Helsinki, Ley de autonomía del paciente y la Ley de Protección de Datos (<https://www.aepd.es/>). Se codificaron en el cuaderno de recogida de datos adjunto (Anexo 2).

El plan de trabajo diseñado fue el siguiente: dado que desde que presentamos la documentación al Comité de Ética hasta que se aprobó transcurrieron 3 meses, en ese tiempo iniciamos la búsqueda bibliográfica y redacción del apartado de Introducción. En los siguientes 5 meses se planificó la recogida de datos en ambos Hospitales para a continuación, en junio de 2018, comenzar el análisis estadístico dentro de la Unidad de Apoyo a la Metodología de la Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada. Tras finalizar el análisis, el siguiente paso consistió en la redacción de Resultados y Discusión. Durante el mismo se actualizó la bibliografía. En los siguientes dos meses se revisó y corrigió todo el documento, así como la presentación de la tesis doctoral para su lectura.

Para la búsqueda bibliográfica empleamos los siguientes descriptores MESH: Neoadjuvant therapy, Factors, Aged, Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects, Breast Neoplasms/drug therapy, Breast Neoplasms/pathology, Chemotherapy, Adjuvant/adverse effects, Cyclophosphamide/adverse effects, Doxorubicin/adverse effects, Female, Humans, Paclitaxel/administration dosage, Paclitaxel/adverse effects, Activities of Daily Living, Factors, Surveys, Factors, Treatment, Frail Elderly, Life Expectancy y Neoplasms/drug therapy.

Se trata de un análisis descriptivo y no aleatorizado por lo que no podremos establecer causalidad, pero sí plantear hipótesis. Creemos que el estudio es viable porque se trata de un estudio retrospectivo, disponemos de las instalaciones, equipo y soporte informático necesario para el mismo. El investigador y los Directores de Tesis tienen experiencia previa; uno de ellos es oncólogo médico con amplia experiencia en Oncogeriatría y forma parte del grupo de Oncogeriatría de la Sociedad Española de Oncología Médica. El soporte estadístico fue realizado por la Unidad de Metodología de la Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Criterios de selección:

Se seleccionaron aquellos pacientes ≥ 65 años que hubieran recibido tratamiento neoadyuvante para cáncer de mama entre los años 2005-2018 en el Hospital Universitario de Fuenlabrada y Fundación Hospital Alcorcón.

Criterios de inclusión:

- *Edad ≥ 65 años*
- *Diagnóstico histológico de cáncer de mama*
- *Estadios: T1-T4, N-/+, M0*
- *Recibir tratamiento de QT u HT neoadyuvante*

Criterios de exclusión:

- *No haberse sometido a tratamiento de QT u HT neoadyuvante durante menos de 1 mes*
- *No tener confirmación histológica del cáncer de mama*
- *Cáncer de mama en <65 años*
- *Afectación metastásica*
- *Cáncer de mama bilateral*

Criterios de valoración:

Variables principales:

La toxicidad derivada del tratamiento de QT es nuestra variable principal. Se dividió en hematológica y no hematológica; además se diferenció según fuera por antraciclinas o taxanos que fueron los citostáticos más usados. Se graduó según la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5 (145). Creamos una variable: “toxicidad grado 3-4”, que recoge las formas más graves. Se define toxicidad hematológica en base al valor de neutrófilos, hemoglobina y plaquetas. Así sería grado (G) 3: neutrófilos 500-1000/ mm³ y/ o plaquetas 25.000-50000/mm³ y/o hemoglobina 6.5-7.9 g/dl; grado 4 como: neutrófilos <500/mm³ y/o plaquetas <25000/mm³ y/o hemoglobina <6.5 g/dl. Se define la toxicidad no hematológica en base a la presencia de astenia, diarrea y neuropatía. Así la toxicidad grado 3 es aquella que presenta alguna de los siguientes: diarrea \geq 7-10 deposiciones y/o neuropatía durante \geq 7 días con limitación para actividades diarias y/o astenia que limita algunas actividades de la vida diaria. Grado 4 fue diarrea >10 días y/o sanguinolentas, neuropatía que provoca plejía y/o parálisis y/o astenia que limita todas las actividades. Codificamos si en base a ello se había producido un retraso, disminución o suspensión del tratamiento.

Sin embargo, no sólo la toxicidad grado 3-4 ocasiona disminución o retraso de tratamiento, sino que la toxicidad grado 2 cuando se produce de forma mantenida también los genera, así como un empeoramiento de la calidad de vida, sobre todo en cuanto a neuropatía o diarrea. La variable “toxicidad general” es igual que cualquier tipo de toxicidad grado \geq 2. Se define toxicidad hematológica grado 2 a neutrófilos 1000-1500/ mm³ y/ o plaquetas 50.000-75000/mm³ y/o hemoglobina 8-9.4 g/dl. La toxicidad no hematológica grado 2 es aquella que presenta alguna de los siguientes: diarrea \geq 3-6 deposiciones y/o neuropatía durante < 7 días con limitación para actividades diarias.

Otra forma de evaluar la toxicidad fue analizando el número de hospitalizaciones durante el tratamiento de QT, ingresos por neutropenia febril (NF), necesidad de transfusiones, tasa de reingreso o si habían recibido como profilaxis secundaria factores estimulantes de colonias (GCSF)

y el por qué (profilaxis primaria no incluiría toxicidad, es preventiva; o secundaria si se ha producido toxicidad hematológica previa). En cuanto a la toxicidad cardiaca se consideró que la hubo si el descenso de la FEVI fue > 10% con respecto al basal.

Se añadieron otras toxicidades como los fenómenos tromboembólicos.

VARIABLES SECUNDARIAS:

La valoración de la respuesta tumoral puede ser radiológica, clínica o histológica. La respuesta radiológica se evaluó mediante RM. Se consideró como respuesta clínica completa la desaparición total del tumor en la exploración física; respuesta parcial clínica a la disminución en > 50% del diámetro mayor; enfermedad estable a una disminución < 30% o aumento < 20% y progresión a un aumento >20% o aparición de nuevas lesiones. La respuesta histológica se valoró utilizando los criterios de clasificación de Miller Payne (grados 1-5 para la mama y grados A-D para la axila).

Respecto a la supervivencia se contabilizó el tiempo de SG calculado desde la fecha del diagnóstico hasta exitus o fecha de último seguimiento. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se ha calculado desde el diagnóstico hasta que la paciente presenta una recaída.

En relación con la toxicidad, además de describir el tipo de toxicidad que es el objetivo primario, se calculó el puntaje en base a las escalas de CRASH y Hurria que predecían toxicidad previa al inicio del tratamiento citostático y se comparó con lo que sucedió en la realidad.

Al igual que con la variable principal de toxicidad, con la variable respuesta se definieron aquellos factores de la VGI, clínicos e histológicos sobre los que se había demostrado correlación en la literatura como: estado nutricional, histología inicial, tipo de tratamiento recibido, receptores hormonales, índice proliferativo Ki 67, IVL, sobreexpresión de HER2, ratio NLR, NMR, LMR y PLR.

Se calculó la supervivencia también en función de factores pronósticos ya conocidos como la afectación ganglionar, el valor de Ki67, IMC o de una nueva variable calificada como “infratratamiento” para aquellos casos que reciben sólo un único citostático u HT neoadyuvante cuando tenían indicación de o que no se sometieron a cirugía.

5.2. INSTRUMENTOS DE MEDIDA:

Variables:

- ❖ Cuantitativas: edad (en años), IMC: peso (en kilogramos) y talla (en centímetros), estadio clínico, número de ingresos, comorbilidades. número de fármacos y todos los valores analíticos como son: creatinina (mg/dL), hemoglobina (gr/dL), plaquetas ($10^3/\mu\text{L}$), albúmina (mg/dl), KI67 (%), LDH(UI/L), linfocitos ($10^3/\mu\text{L}$), monocitos ($10^3/\mu\text{L}$), neutrófilos ($10^3/\mu\text{L}$) y sus respectivas ratios NLR, NMR, LMR y PLR. En algunos casos se han codificado en rangos para hacer más sencillo el análisis y establecer un punto de corte a partir del cual encontrar diferencias.

- ❖ Cualitativas Dicotómicas: (sí/no): sexo, estadio ganglionar (+/-), cáncer inflamatorio, uso de corticoides previo al diagnóstico del cáncer de mama; durante el tratamiento: ingreso, deterioro neurológico o depresión; infratratamiento, pérdida de peso ;datos de la terapia como retraso, reducción dosis o suspensión del tratamiento, uso de vitamina D y calcio en aquellas que recibieron tratamiento hormonal; si se le propuso al paciente participar en un ensayo clínico; comorbilidades como: hipertensión arterial (HTA),dislipemia (DL) o DM diagnosticadas previo al inicio del tratamiento; seguimiento durante el tratamiento por parte de cardiología, seguimiento por parte de rehabilitación tras el fin de tratamiento, exitus, recaída sea loco regional o a distancia. Para las pacientes que recibieron tratamiento citostático sólo: toxicidad hematológica y no hematológica, pCR, ratio PLR (≤ 150 sí o no) NLR (≤ 3.3 sí o no), NMR (≤ 9.65 sí o no), LMR (≤ 5.46 sí o no) medido previo al inicio de QT, tras el primer ciclo o al finalizar el tratamiento de QT; así como las cifras de linfocitos (≤ 1700 sí o no) y neutrófilos (≤ 2650 sí o no) previas al inicio de QT (131).

- ❖ Cualitativas antes del inicio de cualquier terapia y con más de dos categorías:
 - Tabaquismo: fumador activo, no fumador, ex fumador.
 - Social: convivencia (vive con familiares, sin familiares, pero viven cerca, sin familiares, pero viven lejos o no tiene familiares); nivel educacional (elemental, bachillerato o carrera).
 - Subtipo tumoral según criterios inmunohistoquímicos (ver apartado 1.1.B): luminal A, luminal B, TNBC o HER2+.

- ❖ Cuantitativa ordinal: estadio tumoral (T1-T4), grado histológico (G1-G3) y todas aquellas cuantitativas de las que se han hecho rangos (1-3 comorbilidades, 4-6 o más de 7; cifras de albumina, ratios linfocito/neutrófilo...).

5.3. DESCRIPCION DE LAS VARIABLES:

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LOS ANTECEDENTES PERSONALES:

Recogida de datos:

La edad se recogió por la fecha de nacimiento. Se contabilizó el número de fármacos y número de comorbilidades puntuadas por el índice de Charlson y ambas se agruparon en rangos. Se subdividió además si eran o no DM y el tratamiento que recibieron para la diabetes. Respecto a la depresión previa al inicio del tratamiento se evaluó en función a la información recogida en la Consulta de Oncología o si había sido valorado por parte de Psiquiatría. El deterioro neurológico se analizó en base a la historia recogida en Oncología o si estaba en seguimiento por Neurología previamente. La historia gineco-obstétrica (número de embarazos, lactancia y duración de esta, edad de menarquía y menopausia) se recogió por la historia clínica de Oncología +/-Ginecología. La cercanía al hospital se asumió que sí en todas las pacientes al corresponder a la zona Sur de Madrid para las cuales eran sus hospitales de referencia.

La pérdida de peso se consideró significativa si hubo una pérdida del IMC > 2 puntos durante el tratamiento. El valor del IMC basal y post QT se recogió de la historia clínica.

Se anotaron también los antecedentes familiares de cáncer de mama (< 50 años), tumores ginecológicos > 50 años u otros tumores no relacionados con el cáncer de mama. Se cuantificaron los que se remitieron a consejo genético y el resultado de éste.

CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO / RADIOLÓGICO:

Recogida de datos:

La afectación ganglionar, se confirmó con PAAF o biopsia ganglio centinela. En general, es el equipo de Ginecología el que explora a la paciente y si palpa algún ganglio, se remite a PAAF. En caso de no tocar nada se realiza ecografía. Si PAAF resulta negativa se solicita biopsia de ganglio centinela previa a iniciar tratamiento de QT. Se recoge también si el tumor está en la mama derecha o izquierda.

El diagnóstico del tumor se obtuvo mediante BAG guiada por ecografía o RM (prueba considerada para la fecha del diagnóstico). En la mayor parte de los pacientes se realizó RM mamaria al diagnóstico +/- mamografía +/- ecografía. Mediante este resultado y la exploración se establece un TNM (14) y se planifica el tratamiento (146). En función de las pruebas de imagen

hemos creado otra variable que definía si el tumor es multicéntrico, multifocal, inflamatorio o un único nódulo, para saber cuál es la forma de presentación más frecuente y si esto influye en la decisión quirúrgica final. Se reflejó también la forma de diagnóstico: por programa de cribado o por auto palpación.

El estudio de extensión estaba indicado en pacientes con ganglios positivos y/o T3-T4 (34). Se realizó TC + rastreo óseo hasta 2011 y desde 2011 con PET-TC en los pacientes del Hospital de Fuenlabrada. En la muestra histológica se determinaron los RRHH como % e intensidad (1+-3+), HER2 (se considera positivo si 3+ o si 2+ pero FISH +), Ki67 (0-100 %) y grado tumoral (de 1 a 3). Esta determinación se realizó mediante IHQ y no se empleó el Alfred Score, técnica empleada para disminuir la tasa de aquellos que presentaban una tinción débil y podrían ser considerados RRHH. Este porcentaje muestra una gran relación con las técnicas de fijación y dado que todos nuestros pacientes se diagnosticaron en los últimos 15 años no se consideró necesaria.

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LA RESPUESTA RADIOLÓGICA /HISTOLÓGICA:

Recogida de datos:

Se basan en los datos de la respuesta histológica en el momento de la cirugía en función de la clasificación de Miller Payne que gradúa de 1 a 5 según la respuesta de la mama y de los ganglios. Se considera pCR si se produce la máxima respuesta en ambas. Añadimos también los casos que se evalúan por la clasificación de RCB (se han hecho de forma aleatoria, aunque más frecuente en el último año).

Se analizó también la IVL medida en el momento de la cirugía y se relacionó con el tiempo a la recaída loco regional y SG. Respecto a las pruebas de reevaluación, en la variable “respuesta radiológica” sólo incluimos aquellas pacientes a las que se les haya hecho una RM al inicio del tratamiento citostático y previa a la cirugía.

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS:

Recogida de datos:

Se recogieron las variables en la semana previa a la administración del primer ciclo de QT. Analizamos parámetros nutricionales como albúmina, de lisis celular como LDH, función renal (Cr y aclaramiento de Cr), función hepática (GOT, GPT y Bilirrubina). También se incluyeron las cifras de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, monocitos, plaquetas y hemoglobina al inicio del tratamiento, tras primer ciclo y tras finalizar el tratamiento (3 meses tras finalizar QT o 6 meses en aquellas que recibieron HT). Se calcularon también los ratios entre neutrófilos, linfocitos, plaquetas y monocitos en base a lo descrito en algún estudio previo para predecir supervivencia

y respuesta. Los cocientes más empleados son: NLR, LMR, NMR y PLR. El punto de corte establecido a la hora de comparar si su valor ayuda en la predicción de supervivencia se ha tomado en base al único artículo de cáncer de mama en neoadyuvancia en población española (131).

En caso de estar con tratamiento neoadyuvante hormonal, se recogieron los datos de la analítica al mes del inicio de HT y a los 6 meses.

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LOS TRATAMIENTOS RECIBIDOS:

Recogida de datos:

Respecto al tratamiento de QT incluimos el número de ciclos, reducción en la dosis de algún fármaco y retraso en la administración del tratamiento. Con relación al número de ciclos, hemos diferenciado aquellos pacientes que recibieron 1-2 ciclos menos debido a fechas de programación de la cirugía para separarlos de los que se sometieron a menos ciclos debido a toxicidad. Detallamos también los esquemas más empleados (como porcentaje de pacientes que reciben cada esquema, y dado que algunos esquemas son poco empleados, también codificado como mono/poli QT) y las diferencias de los tipos de QT en cuanto a toxicidad, ingresos, suspensión, necesidad de GCSF secundaria, NF, reingresos y pCR.

El tratamiento quirúrgico se codificó como tumorectomía/mastectomía/ mastectomía *higiénica* (para tumores ulcerados o sin respuesta tumoral, se extirpa la mama pero no se realiza linfadenectomía si axila afecta) o no cirugía; la linfadenectomía y RT como si/no. En el caso de la RT se recoge además la dosis total recibida en Gy.

Definimos tratamiento adyuvante al uso de trastuzumab durante 1 año (en caso de ser HER2+) y/o HT (si eran tumores RH+) durante 5 años. Se recogieron datos de participación en ensayo clínico: participación (si/no) y en caso de no inclusión se recogió el motivo (fallo de screening/ decisión del paciente). Como se ha comentado se creó la variable "infratratamiento" que agrupaba a pacientes no operados o en los que la intervención tenía un objetivo paliativo; pacientes con indicación de QT pero que reciben HT o un esquema de monoterapia. También se analizó si las pacientes tuvieron una reconstrucción mamaria inmediata en el acto quirúrgico y en el caso de no ofrecérselo el motivo.

En cuanto a los tratamientos concomitantes, además de añadir el tratamiento basal del paciente, añadimos si recibían tratamiento con:

- Corticoides y AINEs: recogido en base a las notas de Consulta de Oncología, así como las visitas a Urgencias o ingresos durante el tratamiento de QT. Se ha considerado “*SÍ*” en aquellas pacientes que emplean AINE durante >5 días por cualquier proceso (ej. cólicos, dolor lumbar, reacciones alérgicas) o lo usaban previamente.
- Calcio y vitamina D: de igual forma que el previo se definió según la historia clínica. Se incluyó también el momento de inicio del tratamiento, previo al diagnóstico de cáncer de mama o al inicio de tratamiento hormonal adyuvante.

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LA TOXICIDAD:

Recogida de datos:

Se trata de nuestra variable principal (ver apartado 5.1).

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LA ESFERA SOCIAL:

Recogida de datos:

Se analizó el estatus marital (casada, soltera o viuda) y la proximidad y/o soporte de otros familiares (si/no) según el curso clínico de oncología.

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS A LA SUPERVIVENCIA:

Recogida de datos:

SG es la diferencia en meses desde la fecha del diagnóstico hasta el fallecimiento o en caso de estar viva la última vez que fue visitada (fecha de última visita).

Para calcular la SLE tuvimos en cuenta la fecha de diagnóstico y la restamos a la fecha de recaída en caso de producirse. La variable “recaída” fue codificada como *si/ no*; en caso de producirse se recabó la localización y el tratamiento recibido (cirugía y/o HT y/o QT).

La mortalidad se codificó como “exitus” (si/no) y se creó otra variable: “situación actual”. Diferenciamos 4 estados: fallecido (por tumor o por otra causa) y vivo con o sin enfermedad. Otra forma de calcular la SG y SLE, en caso de no alcanzar la mediana de supervivencia para ninguna de ellas es mediante el cálculo de tasas. Así la tasa de incidencia de mortalidad (TIM) nos da una tasa de mortalidad para cada paciente y mes por cada 1000 pacientes. Esta tasa se obtiene tras dividir el número de fallecimientos entre la suma total de los meses de seguimiento de cada uno de los pacientes y se multiplica todo ello por 1000. De la misma forma se obtendría la tasa de recaída (TIR).

TIM= número total de fallecimientos/ suma meses de seguimiento x 1000

TIR= número total de recaídas/ suma meses de seguimiento x 1000

CARACTERÍSTICAS RELATIVAS AL SEGUIMIENTO CARDIOLÓGICO / REHABILITADOR:

Recogida de datos:

Para iniciar un tratamiento con antraciclinas y/o trastuzumab en los centros se exigía una FEVI >50%. La toxicidad cardiaca se evaluó mediante ventriculografía nuclear (FEVI o MUGA). Sin embargo, desde hace 2 años, el Servicio de Cardiología del Hospital de Fuenlabrada participa en el estudio CARDIOTOX (Assessment of Cardiotoxicity After Chemotherapy for Breast Cancer by Cardio-vascular Magnetic Resonance (Cardiotox); ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00679874) que intenta caracterizar los efectos cardiotóxicos de los esquemas con antraciclinas y de trastuzumab para el cáncer de mama mediante imágenes de resonancia magnética cardiovascular con contraste por lo que aquellos pacientes que participaron tuvieron un seguimiento más estrecho. En nuestra muestra se define toxicidad cardiaca cuando se produce un descenso de FEVI $\geq 10\%$.

En las pacientes con riesgo de linfedema recogimos aquellas que fueron derivadas al servicio de Rehabilitación, así como si habían recibido algún tipo de tratamiento.

RECOGIDA DE FECHAS:

Se definen como:

- Fecha del diagnóstico: fecha del diagnóstico histológico.
- Fecha de inicio y fin de QT: permiten valorar retrasos y número de ciclos administrados. Igualmente nos ayuda como indicador de calidad para saber cuánto tiempo transcurre desde el diagnóstico al inicio de QT.
- Fecha de la cirugía: para calcular el tiempo que pasa desde fin de QT a la cirugía.
- Fecha de inicio adyuvancia y fin: para describir el cumplimiento del tratamiento hormonal. Se excluye el tratamiento antiHER2. Si al finalizar el seguimiento de nuestra muestra las pacientes siguen en tratamiento no se pone fecha de fin.
- Fecha de inicio de RT tras la cirugía.
- Fecha de recaída: nos sirve para el cálculo de SLE.
- Fecha de últimas noticias: es la fecha de exitus o la última vez que un profesional sanitario la visitó; restándolo a la fecha de diagnóstico nos calcula la SG.

Con estos datos calculamos indirectamente el tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica, el que están en tratamiento neoadyuvante o el que transcurre desde el diagnóstico al inicio del tratamiento, así como en qué momento comienzan el tratamiento hormonal.

5.4 ANÁLISIS DE LOS DATOS:

Consideraciones generales:

Para el análisis estadístico se ha empleado la aplicación IBM SPSS Statistics 20. Dicho análisis se ha realizado sobre una base de datos cerrada y bloqueada que contenía, además de los datos registrados en el cuaderno de recogida de datos, la información sobre eventuales grupos de análisis y los términos codificados.

Poblaciones de análisis:

El análisis estadístico se realizó sobre el total de pacientes incluidos en el estudio empleando única y exclusivamente los datos observados, sin ningún tipo de intervención sobre los pacientes.

Procedimientos estadísticos:

Los datos obtenidos fueron agrupados en tablas y gráficos para posteriormente ser sintetizados mediante los métodos estadísticos apropiados. Se empleó la media (desviación estándar o DS) para las variables cuantitativas con distribución normal, así como la mediana (rango Inter cuartil o IQR) para las variables con distribución no normal, y frecuencias absolutas y relativas (números y porcentajes) para las variables categóricas/cualitativas. Las frecuencias relativas se calcularon sin considerar los datos ausentes. Para demostrar que una variable cumple criterios de normalidad se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov si $n > 50$ y el de Shapiro-Wilk si $n < 50$. En cada una de ellas veremos el valor de p (significación estadística) y diremos que aceptamos la hipótesis nula si $p > 0,05$ por lo que se cumple una distribución normal mientras que aceptaremos la hipótesis alternativa si $p < 0,05$, por lo que no se tratará de una distribución normal.

Para comparar variables cualitativas se emplearon tablas de contingencia en las que se empleaba el estadístico Chi cuadrado de Pearson. Para las cuantitativas se empleó el test de Student o Mann Whitney U, o varianza (>2 categorías, por ejemplo, para relacionar los diferentes subgrupos de edad y niveles de albúmina)/ Kruskal Wallis después de valorar si la variable cumple criterios de normalidad. Se asumió normalidad en aquellas variables que presentaban >30 casos. La correlación entre variables continuas se realizó mediante coeficiente de correlación de Pearson, mientras que para las cualitativas se empleó el coeficiente Kappa.

El primer paso fue analizar las características basales de la población y aquellas que según datos de la literatura podrían influir en toxicidad o respuesta, se estudiaron en el análisis univariante. Para ello se utilizó un modelo de regresión logística binaria para estimar la influencia de las variables de interés en la toxicidad y respuesta. Se realizó el análisis mediante un test de X² o de Anova en función de si se trata de variables categóricas o continuas. En algunas variables numéricas como el número de comorbilidades, polifarmacia o IMC, se analizó tanto la distribución continua como en forma de rangos (variable categórica) para agrupar variables, sobre todo en aquellas con pocos pacientes como podían ser los valores extremos que nos podrían hacer perder la significación estadística. Para el análisis multivariante se eligió la asociación con un mejor valor de p, priorizando si es posible la variable continua sobre la categórica (menos exigente en el análisis multivariante). Se incorporaron al modelo multivariante no solo las variables con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), si no todas las que tenían una $p < 0,20$ en el análisis univariable, para evitar obviar aquéllas que pudiesen estar implicadas en las diferencias de toxicidad o respuesta al tratamiento neoadyuvante en un modelo conjunto. Tras ello elegimos el comando RV Backward para afinar mejor aquellas variables que debían permanecer en el multivariante y son las que finalmente seleccionamos, obteniendo con este modelo un OR para cada variable. Este modelo nos dará una aproximación, pero con este tipo de estudio no podremos establecer causalidad.

El análisis de supervivencia y el tiempo transcurrido hasta el evento predefinido como indicador de mal pronóstico se realizó con curvas de Kaplan-Meier y para la comparación del tiempo de supervivencia entre grupos, el test de Log-Rank y el test de Tendencia para variables ordinales. Dado que este análisis nos marca la probabilidad de un evento para un momento determinado, también extrapolamos de él la probabilidad de estar vivo o presentar recaída para un punto de corte a 1,3 o 5 años. Este modelo nos ayudó a valorar supervivencia en global y TNBC, pero no servía para crear un modelo predictivo. Empleamos la regresión univariante de Cox para estudiar la relación entre cada variable categórica independiente (toxicidad general, NF, ingresos y pCR) con la SG y SLE. Aquellas variables que mostraban una asociación de $p < 0,20$ fueron analizadas en el análisis multivariante de Cox para ver la relación de independencia de estas variables. Realizamos además una regresión con el modelo Backward reverse para depurar aún más aquellas variables significativas. Los resultados se expresan mediante el OR, la significación y el IC del 95%.

Para finalizar creamos un modelo de supervivencia en función al análisis univariante de Cox (con resultados expresados como HR y su IC al 95%) y de un modelo de toxicidad generado de la toxicidad hematológica que nos da probabilidad de fallecer alta o baja en función de la toxicidad. Se consideró un valor de p inferior a 0.05 para considerarlo significativo. Estos resultados se definen en el modelo con un Hazard Ratio (HR) que mide el riesgo de presentar el evento de manera dinámica, es decir a lo largo de todo el estudio. Si el valor resulta inferior a 1 traduce que se comporta como factor protector mientras que HR superior a 1 implica un factor de riesgo.

6. Resultados

6. Resultados:

6.1 ANALISIS DESCRIPTIVO:

Detallo a continuación el análisis descriptivo de las características basales de la población, diagnóstico, tratamiento, toxicidad así como de la respuesta, supervivencia y seguimiento de las pacientes >65 años diagnosticadas de cáncer de mama.

Distribución de los pacientes:

Entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de enero de 2018, ciento trece pacientes con ≥ 65 años fueron derivadas al Servicio de Oncología Médica para valorar un tratamiento neoadyuvante tras ser diagnosticados de cáncer de mama localmente avanzado en la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario de Fuenlabrada (70 pacientes) y Hospital Fundación Alcorcón (43 pacientes) en Madrid.

Edad:

La mediana de edad de las pacientes fue de 71 años [65-89]. En la Figura 15 aparece la distribución de la población por rangos de edad. El mayor volumen de pacientes fue el subgrupo entre 65-70 años (52.2%) y el menor el de >80 años que representó el 7.1%.

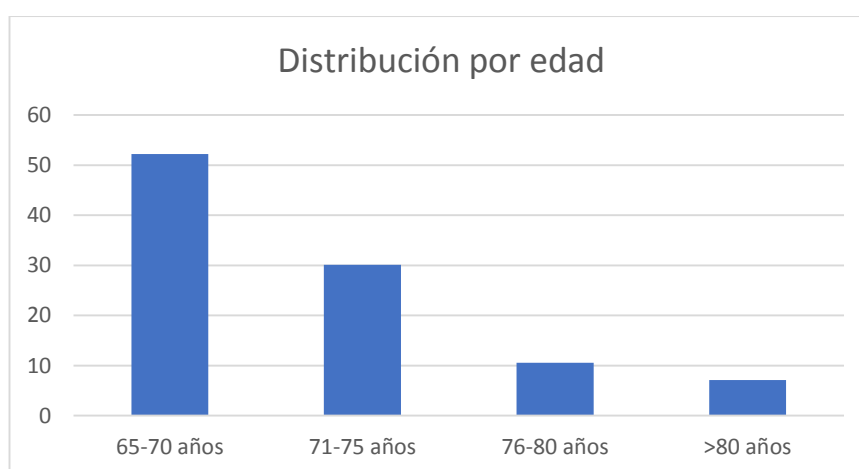


Figura 15: Distribución de la población por edad

Características basales:

Se analizó cada variable dentro de cada rango de edad. En la Tabla 2 se describen las características más importantes por rango de edad en toda la muestra. Detallamos a continuación los datos más relevantes:

- **Factores de riesgo cardiovascular** considerados como la HTA, DM y/o DL se mantuvieron estables en torno al 60-65% en todos los subgrupos de edad. Si tenemos en cuenta sólo la presencia de DM, ésta fue de <15% en todos los rangos salvo en las de >80 años que ascendió al 25%. Estas diferencias por edad no fueron estadísticamente significativas. Todos los casos recibieron tratamiento con metformina, aunque en el subgrupo de 65-70 años se asociaban también otros antidiabéticos orales más modernos. De toda la muestra sólo 2 pacientes se trataron con insulino terapia.
- **Comorbilidades:** 90 pacientes (79.6%) presentaban ≤ 5 comorbilidades, con una mediana de 5 [IQR 4-9]. Conforme aumentaba la edad aumentaba el número de comorbilidades de forma estadísticamente significativa, de tal forma que sólo 4 (6.2%) de los 59 pacientes entre 65-70 años presentaba ≥ 5 comorbilidades, con hasta 7 de los 8 (87.5%) en los > 80 años.
- **Polifarmacia:** 88 pacientes (78%) empleaban ≤ 5 fármacos, con una mediana de 3 [IQR 0-13]. Entre 65-70 años sólo 8 de los 59 pacientes (14%) empleaba >5 fármacos, aumentando el porcentaje a 2 de los 8 (25%) en los >80 años. Hubo una relación significativa con la edad ($p=0,003$).
- **Depresión:** aunque fue poco frecuente con 5 casos (4.4%), ésta presentó una relación significativa con la edad de tal forma que, a mayor edad, mayor prevalencia de depresión previa al diagnóstico del cáncer.
- **Deterioro neurológico valorado por el Oncólogo durante el tratamiento:** apareció hasta en 28 casos (24.8%). No hubo una asociación directamente proporcional a la edad: en el subgrupo de 76-80 años 5 de los 12 pacientes (41.6%) la padecían, sin embargo, descendía hasta un 1 de 8 (12.5%) en aquellos de >80 años.
- **IMC:** la mediana de IMC fue de 28,8 [IQR: 19-45,9]. Existió una relación al límite de la significación estadística con la edad ($p=0,016$). A mayor edad mayor fue el porcentaje de mujeres con un $IMC > 25$.
- Al interrogarles por los **antecedentes familiares** de cáncer, 49 pacientes (43.4%) refieren haber tenido antecedentes de cáncer de mama por encima de los 50 años. Nueve casos (7.9% de la población total) fueron derivados a la Unidad de Consejo Genético; de ellos, 5 casos (4.4%) resultaron positivo para un test genético: 4 BRCA (3 BRCA1+, 1 BRCA2+), 1 MSI. De los 9 pacientes que se derivaron, 6 tenían entre 65-70 años.

- **La forma de diagnóstico más frecuente fue por auto palpación** en 82 casos (72.6%) de nuestra muestra. Además, esta forma de motivo de consulta aumentaba conforme aumentaba la edad; de tal forma que así se diagnosticaron 34 pacientes (58.6%) en el subgrupo entre 65-70 años y el 100% en las de >80 años. Sólo dos casos, ambos en mujeres mayores de 70 años, fueron diagnosticados de forma incidental por mamografía en centro privado. El resto de los diagnósticos por mamografía era por seguimiento de patología benigna. En otros dos casos aislados el diagnóstico fue por telorragia o tras la realización de un TC por otro motivo.
- **Imagen radiológica:** la forma más frecuente de presentación fue como nódulo en un 46.9%. Sin embargo, este porcentaje disminuyó conforme aumentaba la edad representando el 55.9% entre los 65-79 años y el 25% en >80 años. El porcentaje de lesiones multifocales o multicéntricos se mantuvo estable en todos los subgrupos con un 15.9% para cada uno de ellos.
- **Presentación clínica:** Hubo 19 casos (16.8%) de tumores inflamatorios. Según aumentaba la edad también lo hacía esta forma de presentación: 11.8% entre los 65-70 años y hasta un 37.5% en los >80 años.
- **Subtipos IHQ:** El más frecuente de manera global fue el subgrupo que expresaba RRHH+, Ki67>20% con/sin expresión de HER2. No se ha añadido en la tabla, pero el porcentaje de expresión del RE tuvo una mediana de 66% [IQR: 0-99] y la de RP más baja, del 5% [IQR: 0-100]. Cuanto más mayor era la paciente más casos hubo de tumores RRHH+ Ki 67 \leq 20% HER2-: 13% entre los 65-70 años y hasta un 75% en el subgrupo de mayor edad. Esta asociación fue estadísticamente significativa.
- **Grado tumoral:** aunque el grado más frecuente fue el grado 2 en toda la muestra, entre los 76-80 años el porcentaje de pacientes con grado 2 fue similar al grado 3, mientras que en los de >80 años aumentó el grado 1.
- **Ki 67:** 66 pacientes (56%) presentaron un Ki67 \leq 25%, con una mediana del 25% [IQR: 3-80]. Conforme aumentaba la edad, también se incrementaba la proporción de los que tenían un Ki 67 \leq 25%, de tal forma que entre los 65-70 años estaba presente en 30 de 59 (50.8%) pero ascendía hasta 7 de los 8 (87.5%) con >80 años. O lo que es lo mismo, a mayor edad disminuía el porcentaje de los pacientes con un Ki 67>25%.
- **Histología ductal y lobulillar:** el más frecuente fue el carcinoma ductal que se presentó en 90 mujeres (84.1%) seguido del lobulillar en 17 (15.9%). No se encontró una asociación con la edad, manteniéndose la proporción en todos los subgrupos de edad por lo que no lo incluimos en la Tabla 2.

- **Estadio clínico:** se excluyeron a cinco pacientes porque no se había realizado estadificación ganglionar. En los 108 restantes, el estadio más frecuente fue el IIB (23.2%, 25 casos) seguido del IIIA y IIB/IIA en igual porcentaje. Se demostró una relación estadísticamente significativa con la edad, dado que a mayor edad el estadiaje clínico ascendía así en las de >80 años todos los casos fueron estadios IIB mientras que en los más jóvenes destacan tumores más pequeños.

Si desgranamos el estadiaje, el tamaño tumoral (T) clínico más frecuente fue el cT2 (tumores de hasta 5 cm) en 24 casos (64.9%). Sin embargo, en la población octogenaria, 5 de los 8 casos (62.5%) eran cT4. Sólo 3 casos de los 8 tumores cT1 presentaron afectación ganglionar.

En nuestra muestra la afectación ganglionar antes del inicio del tratamiento estuvo presente en 70 casos (61.9%), pero sólo en 67 (59.2%) se comprobó mediante PAAF pues que eran los que en la exploración física o ecografía axilar presentaban una lesión. Los restantes casos se asumieron como malignos ante una alta captación de FDG en PET-TC que fue confirmada en la cirugía.

- Estudio de extensión: En 107 pacientes (94.7%) se realizó estudio de extensión con TC, en 68 con gammagrafía ósea (60.2%) y en 39 (34.5%) con PET-TC.
- Biopsia de ganglio centinela: se realizó en todos los pacientes en los que no se evidenciaba afectación axilar clínica e iban a ser sometidos a cirugía, sumando un total de 37 pacientes (32.7%). No se realizó en 9 pacientes (6.7%) que por edad y comorbilidades no se iban a operar (n=6) por lo que desconocemos el estadiaje ganglionar, o que tras la realización de un PET-TC presentaban afectación axilar claramente positiva (n=3), sometiéndose éstos últimos directamente a linfadenectomía.
- En nuestra muestra hay más casos de afectación ganglionar conforme aumentaba la edad: 6 de los 8 casos (75%) con >80 años si bien la proporción de pacientes con >80 años es escasa.
- Resultado del ganglio centinela pre neoadyuvancia: de los 37 casos, en 29 se descartó la afectación ganglionar (cN0).
- Se realizó biopsia del ganglio centinela preneoadyuvante en 37 de los 40 casos (92.5%) que no tenían afectación ganglionar clínica ni por imagen, en todos ellos con una intención de cirugía curativa. En los 3 restantes que no tenían la axila afecta no se realizó la biopsia de ganglio centinela por presentar un estadio cT4 o ser carcinoma inflamatorio y presentaban indicación directa de linfadenectomía. Del total de 81 pacientes que presentaban indicación de linfadenectomía, ésta no se hizo en 9 que fueron los que no se sometieron a cirugía o que se realizó mastectomía higiénica (Figura 16).

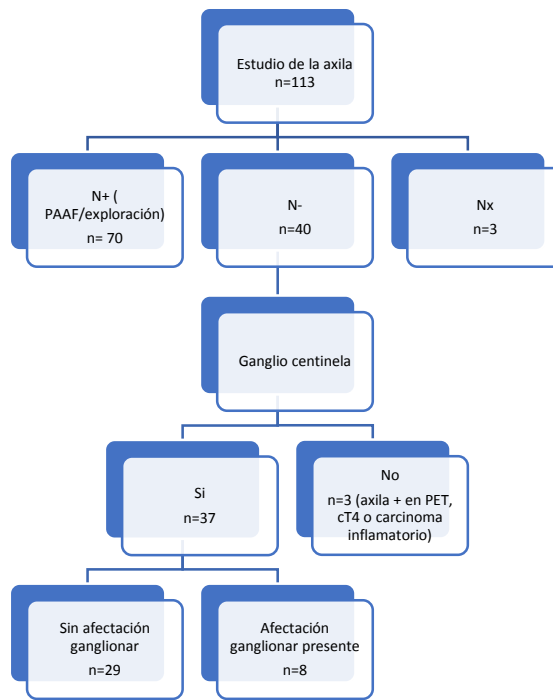


Figura 16: Estadificación axilar preneoadyuvante

Tabla 2: Características más importantes por rango de edad

Características	n (% de muestra total)	65-70 años n=59 (52.2%)	71-75 años n=34 (30.1%)	76-80 años n=12 (10.6%)	>80 años n=8 (7.1%)	Valor p
DM						
Si	n=19 (16.8)	10	5	2	2	p=0,74
No	n=94 (83.2)	49	29	10	6	
Comorbilidades						
≤5	n=90(79.6)	55	24	10	1	p<0,01*
>5	n=23 (20.4)	4	10	2	7	
Número de fármacos						
≤5	n=88 (77.9)	51	25	6	6	p=0,03*
>5	n=25 (22.1)	8	9	6	2	
Depresión						
Si	n=5(4.4)	1	2	0	2	p=0,03*

No	n=108 (95.6)	58	32	12	6	
Deterioro neurológico						
Si	n=28 (24.8)	14	8	5	1	p=0,87
No	n=85 (75.2)	45	26	7	7	
IMC						
≤25	n=21 (18.9)	10	5	3	3	p=0,16
>25	n=90(91.1)	49	29	7	5	
	+2 desconocidos					
Forma de diagnóstico						
Auto palpación	n=82(72.6)	34	30	10	8	p=0,005*
Mamografía	n=28(24.8)	23	14	1	0	
Otros motivos	n=3(2.7)	2	0	1	0	
Subtipo tumoral						
RRHH+, HER2-,KI67≤20%	n=21(18.6)	8	6	1	6	p=0,002*
RRHH+,HER+- KI67>20%	n=59 (52.2)	31	19	7	2	
HER2+	n=8 (7.1)	6	1	1	0	
Triple negativo	n=25(21,.2)	14	8	3	0	
Grado histológico						
Grado 1	n=18 (15.9)	12	2	1	3	p= 0,28
Grado 2	n=53 (46.9)	23	20	6	4	
Grado 3	n=40 (35.4)	22	12	5	1	
Gx	n=2 (1.8)	2	0	0	0	
Ki 67						
≤25%	n=65 (56.7)	30	20	8	7	p=0,03*
>25%	n=47 (42.5)	28	14	4	1	
No realizado	n=1 (0.8)	1	0	0	0	
Estadio Clínico						
IA: T1 N0	n=5 (4.6)	4	1	0	0	p=0,01*
IIA: T0-T1 N1 o T2N0	n=21(19.4)	14	7	0	0	
IIB T2 N1/ T3N0	n=25 (23.2)	13	9	3	0	

IIIA T0 -T3 N2/ T3N1	n=23(21.3)	12	7	4	0	
IIIB: T4 N0- N2	n=21 (19.4)	10	7	0	4	
IIIC: cualquier T con N3	n=13 (12.1)	6	3	4	0	
DESCONOCIDOS	n=5 (4.4%)					
Estadio clínico						
T1-T2	n=67 (59.3)	40	19	6	2	p=0,005*
T3-T4	n=45 (39.8)	19	14	6	6	
Tx	n=1(0.9)	0	1	0	0	
Afectación ganglionar						
N+	n=70(61.9)	33	19	12	6	p=0,02*
N0	n=40 (35.4)	25	15	0	0	
Nx	n=3 (2.7)	1	0	0	2	

**Asociaciones estadísticamente significativas*

En el análisis univariante al buscar una relación entre edad y las variables descritas parece que conforme aumentaba la edad disminuía la cifra de Ki67 y el grado histológico, mientras que se incrementaba el tamaño tumoral, la presencia de IVL, el porcentaje de tumores inflamatorios y la afectación ganglionar, así como la forma de diagnóstico por auto palpación. También existía una relación directa con la edad y número de comorbilidades, depresión o subtipo tumoral; y la proporción de tumores RRHH+ ascendía según aumentaba la edad.

Respuesta:

A) RESPUESTA CLÍNICA:

Teniendo en cuenta a las 113 pacientes que realizaron QT (n=104) y HT (n=9) neoadyuvante, se consiguió RC completa en 50 casos (44.2%). La respuesta fue más frecuente en tumores RRHH negativos. En función de los rangos de edad, existía una diferencia cercana a la significación estadística (p=0.11), disminuyendo la RC clínica conforme aumenta la edad: en 30 de 59 (50.8%) entre 65-70 años y sólo en 2 de 8 (25%) en >80 años.

B) RESPUESTA PATOLÓGICA:

La respuesta patológica fue evaluable en las 104 mujeres operadas. Hubo 3 cirugías con intención *higiénica* en las que no se evaluó respuesta. En los tumores luminales A la tasa de pCR fue inferior (Tabla 3):

Tabla 3: Asociación entre PCR, subtipo IHQ y edad

			RRHH+,HER2- ,Ki67≤20%	RRHH+, HER2+-, Ki67>20%	HER2+	TNBC	Total
65-70 años	pCR AXILA y	no	8	25	4	10	47
	mama	si	0	5	2	3	10
71-75 años	pCR AXILA y	no	5	13	1	3	22
	mama	si	1	6	0	5	12
76-80 años	pCR AXILA y	no	1	5	0	2	8
	mama	si	1	0	1	1	3
>80 años	pCR AXILA y	no	2	0	0	0	2
	mama	si	0	0	0	0	0

Valoramos también la pCR con las ratios: NLR, LMR, NMR y PLR (Tabla 4).

Tabla 4: Pacientes que consiguen pCR tras tratamiento neoadyuvante según α NLR, PLR, LMR y NMR*

	Población global que consigue pCR N=25		Luminal A 2		Luminal B 11		HER2 N= 3		TNBC N=9	
	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p	N (%)	p
NLR		0.37		0.9		0.86		0.09		0.4
≤3.33	23 (25.3)		2 (10.5)		9 (19.6)		3 (60)		9 (37.5)	
>3.33	2 (15.4)		0		2 (22.2)		0		0	
PLR		0.64		0.42		0.89		0.85		0.4
≤150	18 (24.7)		1 (7.1)		7 (20)		2 (40)		8 (40)	
>150	7 (20.6)		1 (20)		4 (19)		1 (33.3)		1 (20)	
LMR		0.79		0.55		0.75		0.46		0.4
≤5.46	17 (22.7)		1 (7.7)		8 (19)		1 (25)		7 (43.8)	
>5.46	8 (25)		1 (16.7)		2 (23.1)		2 (50)		2 (22.2)	
NMR		0.48		0.11		0.1		0.41		0.6

≤9.65	16(25.8)	2(22.2)	9(27.3)	0	7 (38.9)
>9.65	9(20)	0	2(9.1)	3 (42.9)	2 (28.6)

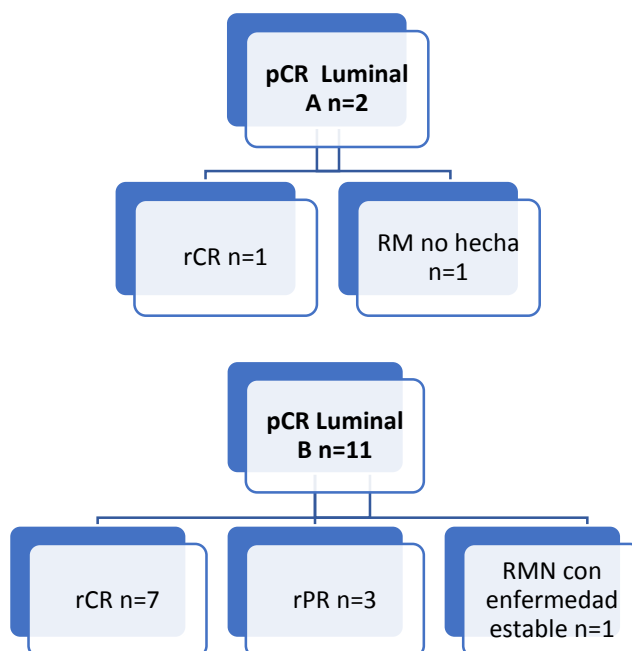
*Porcentajes dados sobre el total de los pacientes de cada subgrupo

C) CORRELACIÓN RESPUESTA CLÍNICA-RADIOLÓGICA-HISTOLÓGICA:

Del total de las 50 RC clínicas, sólo se objetivaron 28 (56%) en la reevaluación con RM; y 25 casos (50% de toda la población) presentaron respuesta completa patológica (pCR). En 15 de las 25 (60%) se correlacionó pCR radiológica y clínica. Las restantes pCR habían sido valoradas como respuestas parciales radiológicas.

Las pacientes tratadas con HT neoadyuvante fueron 9 (8%), de las cuales sólo se operaron 2 y ninguna alcanzó una respuesta completa patológica. Hubo respuesta clínica en 5 de 9 (55%) y en 2 de 9 (22%) se valoró como respuesta completa por RMN.

Dado que cada subtipo tumoral se comporta diferente en cuanto a la tasa de pCR y respuesta radiológica, describimos en la tabla los casos tratados con QT neoadyuvante y la respuesta radiológica por RM (rCR o respuesta completa radiológica; rPR o respuesta parcial radiológica) y pCR. El subtipo con más correlación fue el luminal B (Figura 17).



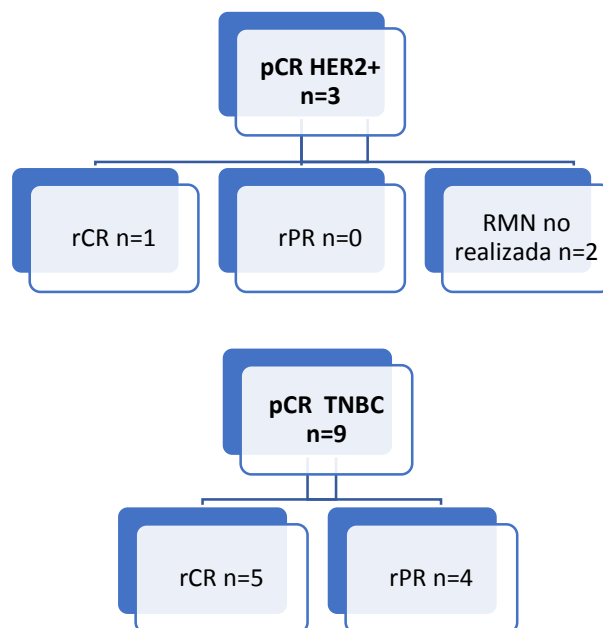


Figura 17: Correlación según el subtipo tumoral entre la respuesta completa patológica y la radiológica del total de pacientes con pCR (n=25)

Variables analíticas:

Previo al inicio del tratamiento neoadyuvante se recogieron los valores de: IMC, Hb, plaquetas, neutrófilos, linfocitos, monocitos y las ratios que de ellos se derivan (NLR, NMR, LMR, PLR). También otros parámetros bioquímicos como: albúmina, LDH y creatinina (Cr). Tras el primer ciclo y al final del tratamiento de QT se anotó la cifra de neutrófilos y linfocitos, así como la ratio que de ellos se deriva y el valor de albúmina al finalizar el tratamiento. En la Tabla 5 se describen todas las variables en función del rango de edad.

Sólo siguen una distribución normal las variables: IMC, Hb, plaquetas, linfocitos y monocitos antes de la QT; neutrófilos y NLR después de la QT y NLR tras 1 ciclo de QT.

Destaca la asociación significativa entre los diferentes intervalos de edad y las cifras de Cr y Hb; según aumenta la edad el valor de Cr se incrementa y desciende el nivel de Hb. Así mismo la ratio NLR y PLR tendían a descender conforme aumentaba la edad.

En cuanto al valor de NLR, LMR y NMR además de forma numérica la hemos calculado con puntos de corte como describimos previamente; 91 pacientes (87.5%) presentaron una NLR <3.3, 71 (68.3%) LMR < 5.46 y 61 (58.7%) NMR < 9.65.

Tabla 5: Descripción de variables basales en función de la edad

Variables Basales	Media±DS/ Mediana±IQR	65-70 años (52.2%; n=59)	71-75 años (30.1%; n=34)	76-80 años (10.6%; n=12)	>80años (7.1%; n=8)	Valor p	
IMC	29,2[28,4- 30,2]	30[28,7- 31,4]	29[27,6-30,5]	27,8[24,8- 30,8]	26,6[23- 29,6]	p=0,16	
Hemoglobina	13,6[13,4- 13,9]	13,6[13,2- 14]	14[13,7-14,4]	13,3[12,4- 14,1]	12,8[12- 13,8]	p=0,06	
Neutrófilos	4362[3995- 4728]	4433[3859- 5006]	4140[3680- 4599]	4190[3408- 4971]	5038[2354- 7720]	p=0,7	
Linfocitos	2068[1924- 2211]	2073[1864- 2281]	2029[1821- 2236]	2292[1588- 2994]	1860[1296- 2423]	p=0,6	
Monocitos	457[424-490]	447[398- 495]	475[423-526]	423[295- 549]	515[335- 694]	p=0,6	
Plaquetas	255982[24197 1-269992]	261492[242 744-280238]	240912[21728 4-264539]	246917[199 206-391246]	293000[194 153-391846]	p=0,28	
Ratio NLR	2,4[2,1-2,7]	2,5[2,1-3]	2,3[1,8-2,7]	2,2[1,3-3]	3[1,5-4.4]	p=0,6	
Ratio NMR	11,3[9,7-13]	12,4[9,5- 15,3]	9,3[8,1-10,5]	12,5[7,2- 17,8]	10,2[6,6- 13,8]	p=0,39	
Ratio LMR	5,4[4,5-6,3]	5,4[4,6-6,2]	4,7[3,9-5,4]	8,5[0,3-16,6]	3,9[2,8-5]	p=0,1	
Ratio PLR	141[128-154]	147[127- 167]	127,7[110- 146]	126[84-167]	176,298- 254]	p=0,24	
Albúmina	4,1[3,6-4,4]	4,15[4,08- 4,2]	4,17[4-4,28]	4[3,7-4,25]	4[3,7-4,4]	p=0,3	
Creatinina	0,78[0,75- 0,82]	0,74[0,7- 0,79]	0,8[0,73-0,88]	0,9[0,76- 1,05]	0,87[0,7- 1,02]	p =0,02*	
Filtrado glomerular	76,6 [60,5- 92,7]	82,5[69,1- 95,9]	73,4[89,1]	56,9- 81,2]	65,9[50,6- 81,2]	63,2[47,4- 79]	p=0,01*
LDH	201[191-210]	193[183- 202]	217[195-240]	188[156- 220]	210[157- 264]	p=0,1	

Neutrófilos tras 1º ciclo	4523[4066-4981]	4686[3958-5415]	4568[3758-5378]	3732[2843-4620]	4321[3215-5427]	p=0,67
Linfocitos tras 1º ciclo	1732[1512-1952]	1868[1473-2263]	1500[1289-1711]	1633[1243-2022]	1861[1275-2447]	p=0,5
NLR tras 1º ciclo	3,36[2,9-3,9]	3,36[2,6-4,1]	3,84[2,8-4,9]	2,51[1,8-3,2]	2,63[1,7-3,6]	p=0,4
Neutrófilos Post QT	3505[3233-3778]	3451[3076-3827]	3500[2934-4066]	3679[2944-4415]	3645[2341-4949]	p=0,9
NLR post QT	2,86[2,5-3,2]	2,75[2,3-3,2]	3,16[2,5-3,8]	2,88[1,9-3,9]	2,32[1,4-3,2]	p=0,57
Albumina PostQT	4,03[3,9-4,1]	4,06[4-4,2]	4,09[4-4,2]	3,77[3,5-4,1]	3,96[3,5-4,4]	p=0,6

*Asociaciones estadísticamente significativas

Afectación linfovascular (IVL):

Se valoró en la pieza quirúrgica. Del total de 103 pacientes en los que es analizada, sólo aparece presente en 22 pacientes (19.5%).

Datos relacionados con el tratamiento antineoplásico, quirúrgico y RT:

De los 113 pacientes que se sometieron a tratamiento neoadyuvante, 104 (92%) fue con QT y en 9 (8%) con HT.

De los pacientes que recibieron QT, el 13.5% recibió un único fármaco y el 86.5% varios citostáticos. Globalmente 31 pacientes (31%) precisó reducción en la dosis de alguno de los fármacos que recibían, 36 (35%) sufrió retraso en el día que le tocaba recibirlo y 20 (19.4%) suspendió definitivamente el tratamiento.

A continuación, describo los esquemas de QT usados, motivos que dieron lugar a reducción de dosis o retraso en su administración y, por último, se analiza si existen diferencias según la edad.

A) ESQUEMAS DE QT, HT Y ENSAYOS CLINICOS:

De los 104 pacientes tratados con QT, 103 (99.1%) recibieron regímenes con antraciclinas y taxanos y 1 paciente (0.9%) Capecitabina en monoterapia neoadyuvante. En la Tabla 6 aparecen todos los esquemas de QT empleados en nuestra muestra por orden de frecuencia.

En más del 75% de los casos la administración se realizó de forma secuencial: antraciclina con ciclofosfamida (AC) durante 4 ciclos seguido de paclitaxel semanal-x 12 ciclos o docetaxel x 4 ciclos. Otros esquemas fueron: combinación de docetaxel y ciclofosfamida (TC) en 9 pacientes (8%) administrada x 6 ciclos; docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) x 6 en 4 casos (3.5%) y sales de platino con docetaxel x 6 seguido o no de antraciclinas en 6 mujeres (5.3%).

Un total de 32 pacientes con tumores HER2+ recibieron tratamiento neoadyuvante con QT. De ellas:

- 19 casos recibieron esquemas libres de antraciclinas: 9 con docetaxel, carboplatino y trastuzumab durante 6 ciclos; 2 mujeres con docetaxel, carboplatino, trastuzumab y pertuzumab durante 6 ciclos y los restantes 8 casos con paclitaxel y trastuzumab.
- 13 pacientes recibieron antraciclinas: 9 con FEC seguido de taxanos (docetaxel trisemanal x 4 ciclos o paclitaxel semanal x 12 ciclos) + trastuzumab; 2 mujeres como AC x 4 ciclos seguida de docetaxel trisemanal x 4 ciclos + trastuzumab y los 2 restantes como AC x 4 ciclos seguida de paclitaxel semanal durante 12 ciclos + trastuzumab.

La distribución de QT por subtipos IHQ aparece recogida en la Figura 18.

Tabla 6: Esquemas de QT neoadyuvante ordenados por la frecuencia de uso en la muestra (n= 104).

Régimen de QT	Fármacos	Dosis y forma administración	n (%)
AC→P	DOX, CTX, P	DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² /21 días x 4 ciclos seguido de P 80 mg/m ² semanal x 12	32 (30.7%)
P+/TZB (monoterapia)	P +/- TZB	P 80 mg/m ² semanal x 12 ciclos +/- TZB 8 mg/kg inducción seguido de 6 mg/kg/21 días x 1 año mantenimiento	12 (11.5%) 8 (7.7%) P + TZB 4 (3.8%) P
TC	D, CTX	CTX 600 mg/m ² + D 75 mg/m ² /21 días x 4 ciclos	9 (8.7%)
TCH	D, CB, TZB	D 75 mg/m ² + CB AUC 6 trisemanal x 6 ciclos + TZB 8 mg/kg seguido de 6 mg/kg/21 días x 1 año	9 (8.7%)
P/D + TZB seguido de FEC	D/P, TZB, FEC	P 80 mg/m ² semanal x 12 ciclos o D 75 mg/m ² /21 días x 4 ciclos +/- TZB 8 mg/kg inducción seguido de 6 mg/kg/21 días x 1 año seguido de 5-FU 500 mg/m ² + CTX 500 mg/m ² + E 100 mg/m ² /21 días x 6 ciclos	9 (8.7%) 5 (4.9%) D 4 (3.8%) P
AC→D	D, CTX, D	D 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² /21 días x 4 ciclos seguido de D 75 mg/m ² /21 días x 4 semanas	8 (7.7%)
CB +D +/- AC	CB,D, DOX, CTX	CB AUC 6 + D 75 mg/m ² /21 días x 6 ciclos seguido de +/- DOX 60 mg/m ² + CTX 600 mg/m ² /21 días x 4 ciclos	6 (5.8%) 4(3.8%)CB+ D+ AC 2(1.9%) CB+ D

Cualquier Neoadyuvancia seguida de adyuvancia por no pCR			5 (4.9%)
TAC	D, DOX,CTX	D 75 mg/m2 + DOX 50 mg/m2 + CTX 500 mg/m2 cada 21 días x 6 ciclos	4 (3.8%)
DOX liposomal con CTX	DOX liposomal + CTX	DOX liposomal 60 mg/m2 + CTX 600 mg/m2/21 días x 4 ciclos DOX 50 mg/m2 + CTX 100 mg día 1-14	4(3.8%) 2(1.9%) DOX liposomal 2 (1.9%) DOX
DOX/ DOX liposomal→D	DOX liposomal, D	DOX 60 mg/m2 o DOX liposomal 35 mg/m2/21 días x 4 ciclos seguido de D 75 mg/m2/21 días x 4 ciclos	3 (2.9%)
PTCH	D, CB, TZB + PZB	D 75 mg/m2+ CB AUC 6 6 ciclos+ TZB 8mg/kg inducción seguido de 6 mg/kg cada 21 días x 1 año + PZB 840 mg seguido de 420 mg/21 días x 1 año	2 (1.9%)
Capecitabina	Capecitabina	Capecitabina 1000 mg/m2 cada 12 horas 14 días/3 semanas x 8 ciclos	

DOX=Doxorubicina, CTX= Ciclofosfamida, P=Paclitaxel, D=Docetaxel, TZB= Trastuzumab, CB= Carboplatino, 5FU= 5-Fluoracilo, E= Epirubicina, PZB= Pertuzumab

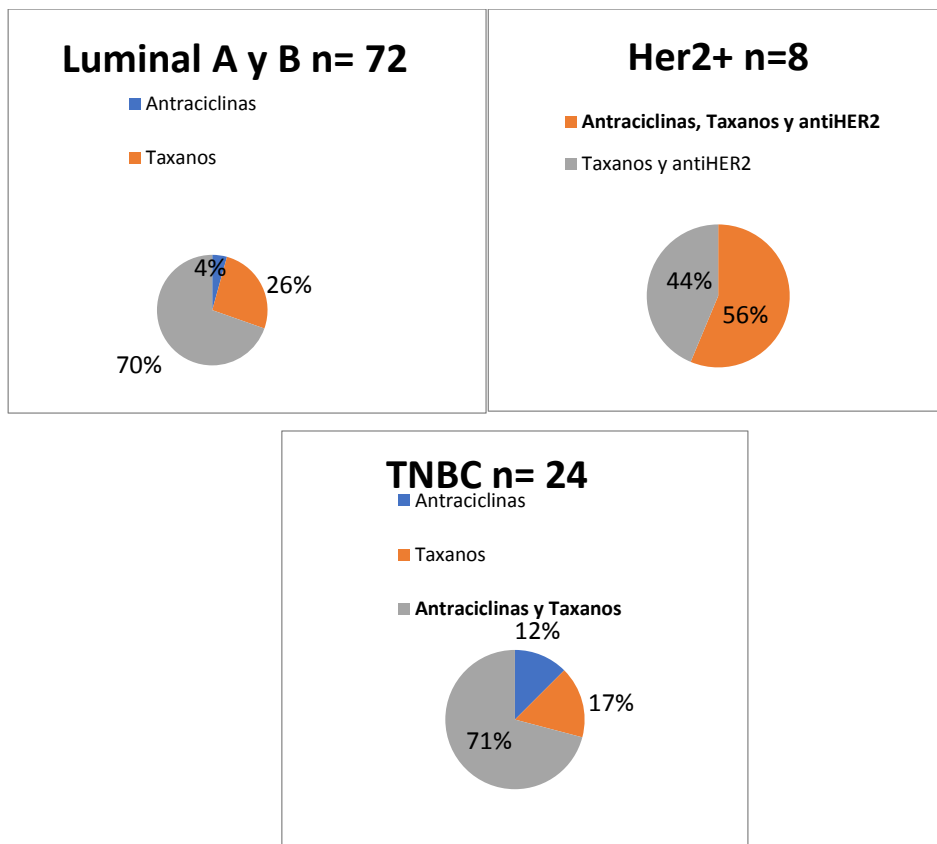


Figura 18: Esquemas de QT según subtipo IHQ

Recibieron monoterapia 14 pacientes (13.5%) y poli QT en los otros 90 (86.5%) que recibieron tratamiento de QT. Por rangos de edad la probabilidad de recibir varios fármacos fue 8 veces superior que de recibir monoterapia entre los 65-70 años mientras que esta probabilidad se igualó en aquellas de >80 años; así existió una asociación estadísticamente significativa con la edad ($p= 0,008$).

No se sometieron a cirugía 6 pacientes: 5 que fueron las que recibieron HT neoadyuvante eran > 80 años y presentaban varias comorbilidades; otra paciente, <80 años y sin comorbilidades, rechazó la cirugía.

Las 3 mastectomías higiénicas se realizaron en pacientes con ECOG 2 y todas >80 años.

De las 9 pacientes que realizaron HT neoadyuvante no se operaron 5 (>80 años); estas mujeres siguen vivas a la fecha de fin de estudio.

Respecto a la participación en ensayos clínicos, sólo a 14 pacientes (12.4% del total de la muestra) se les ofreció; 12 eran menores de 75 años, 1 mujer tenía entre 76 y 80 años y otra era > 80 años. No existió una relación entre la edad y la participación de las pacientes en ensayo. Sin embargo 5 no pudieron someterse al tratamiento experimental por ser fallo de screening en tres casos (hiperglucemia y virus hepatitis B) y en dos por retirada voluntaria tras leer el consentimiento informado. Las 9 restantes participaron en los siguientes ensayos: ETNA: *Neoadjuvant Chemotherapy With Nab-paclitaxel in Women With HER2-negative High-risk Breast Cancer* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01822314); PAMELA: *PAM50 HER2-enriched Phenotype as a Predictor of Response to Dual HER2 Blockade in HER2-positive Early Breast Cancer* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01973660) y MANTA: *A Randomized Study of AZD2014 in Combination With Fulvestrant in Metastatic or Advanced Breast Cancer* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02216786).

B) TOXICIDAD POR QT:

De las 104 pacientes que recibieron QT neoadyuvante, 31 pacientes (31%) precisaron reducción en la dosis de alguno de los fármacos que recibían, 36 (35%) sufrieron retraso en el día que le tocaba recibirlo y 20 (19.4%) suspendieron definitivamente el tratamiento. Ni el retraso, suspensión o reducción aumentó a medida que aumentaba la edad (Figura 19).

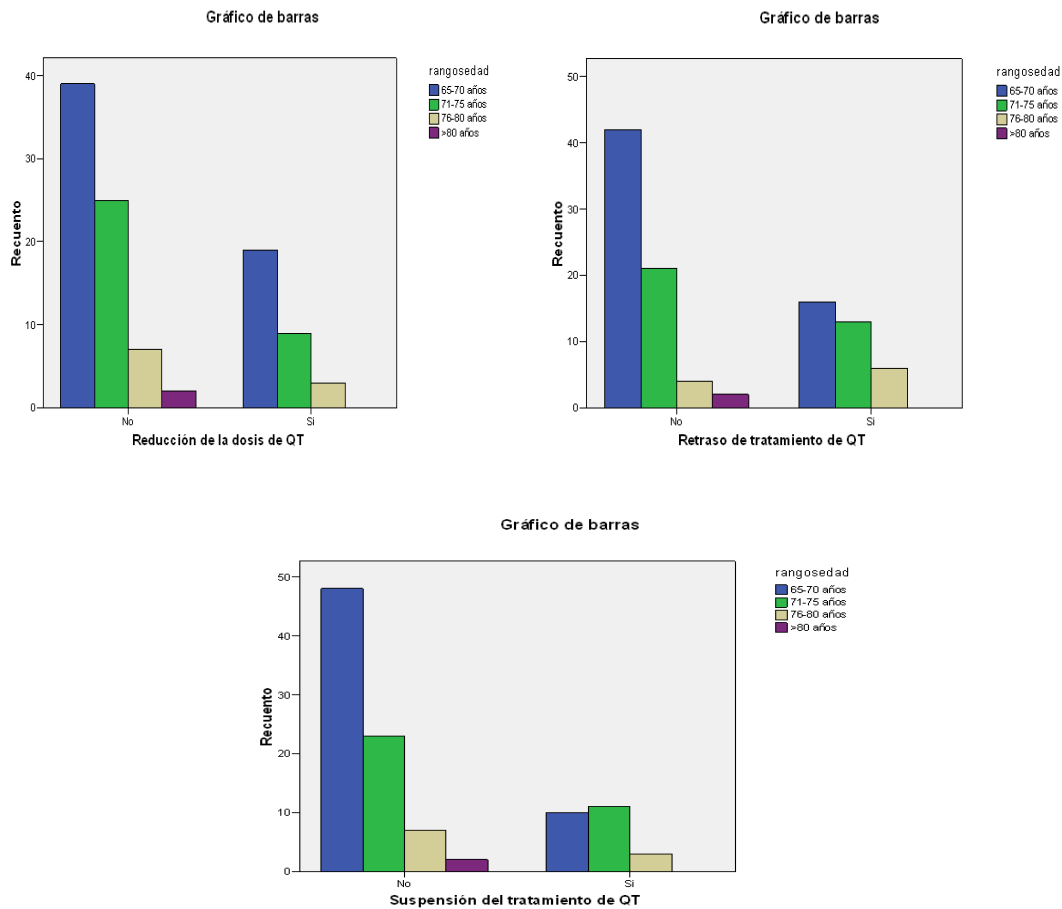


Figura 19: Reducción, retraso y suspensión de QT por rango de edad ($p=0,18$)

El motivo principal de retrasar, disminuir o suspender el tratamiento fue por toxicidad grado 2 en 43 pacientes (41.3%) seguido de toxicidad > grado 3 en 37 pacientes (35.6%). Si lo analizamos de forma separada, los retrasos de los ciclos de QT eran debidos principalmente a la neurotoxicidad provocada por taxanos; la disminución de dosis era secundaria a la toxicidad hematológica (neutropenia) o neuropatía mantenida; mientras que la suspensión definitiva del tratamiento de QT ocurrió por neurotoxicidad, anemia o astenia en los últimos ciclos.

Tratamiento antiHER2:

Las 32 pacientes (30.7%, 32/104) con tumores HER2+ recibieron trastuzumab durante un año: 29 (65-75 años) y 3 (76-80 años). Sólo en una paciente se necesitó retrasar la dosis por disminución asintomática de la FEVI, resaltando que era una paciente hipertensa en tratamiento con IECA y betabloqueantes.

En todos los pacientes se concomitó el antiHER2 con taxanos y en 7 se concomitó con antraciclinas sin objetivar un aumento en la toxicidad cardiaca. En dos pacientes (6.25%) se añadió

pertuzumab (esquema PTCH) sin aumento de cardiotoxicidad, aunque sí necesitando la suspensión de carboplatino y cambio a paclitaxel por astenia G3 y toxicidad hematológica. De igual forma ninguno de los pacientes tratados con TCH terminaron los ciclos establecidos y precisaron modificar docetaxel por paclitaxel.

Antraciclinas:

Lo recibieron 68 mujeres (65%, 68/104): 60 entre los 65-75 años, 7 entre 76-80 años y 1 >80 años. La mediana de ciclos fue 4 [IQR: 2-8].

Se suspendió en 5 casos: 1 tras presentar un cuadro de insuficiencia respiratoria grave tras esquema TAC, en otro paciente por tromboembolismo pulmonar (TEP) y otros 3 casos aislados por astenia G3, diarrea G3 y neutropenia G3 respectivamente.

La toxicidad no fue superior a mayor edad. Se produjo retraso en 15 casos por toxicidad grado 2-3 mantenida, mayormente en forma de astenia, diarrea, neutropenia y anemia; y en 9 casos se necesitó una reducción de dosis. Respecto al tipo de toxicidad, se produjo algún tipo de toxicidad en el 61% de los que las recibieron, con una toxicidad hematológica que ascendió hasta 23 casos (33.1%) mientras que la no hematológica fue inferior con 15 casos (22.1%).

Taxanos:

Lo recibieron 97 mujeres (93.3%, 97/104): 57 entre los 65-70 años, 31 entre 70-75 años, 8 entre los 76-80 años y 1 >80 años.

La mediana de ciclos fue de 8,5 [IQR: 2-12]. En 7 pacientes docetaxel se cambió a paclitaxel por astenia y toxicidad hematológica y a nab-paclitaxel por reacción alérgica. Por rango de edad, la proporción de paclitaxel sobre docetaxel aumentaba con la edad: de tal forma que recibían paclitaxel 29 de los 57 pacientes (51%) entre 65-70 años y aumentaba hasta 6 de los 8 que recibían taxanos (75%) entre los 76 y 80 años. Se retrasó algún ciclo en 23 de los 97 pacientes (23.7%). Existía relación con la edad de forma significativa ($p=0,03$), sobre todo por neurotoxicidad, de tal forma que ocurría en 10 de las 57 pacientes (17.5%) tratadas con taxanos entre 65-70 años y ascendía a 13 de 31 (41.9%) entre 70-75 años y a 5 de las 8 pacientes (62.5%) entre 76-80 años.

Necesitaron reducción de dosis 24 pacientes (24.5%), todas ellas <75 años y suspendieron definitivamente el tratamiento 15 pacientes (15.3%). El motivo de pararlo en 10 pacientes (10.2%) fue por toxicidad (neurotoxicidad, neutropenia y astenia G3) mientras que en los 5 restantes (5.2%) fue debido a que la cirugía de la mama ya estaba programada.

Parece que no fue la toxicidad del paclitaxel en sí muchas veces lo que generaba la toxicidad, sino que todos ellos al haber recibido AC de antes, presentaban más astenia y poca reserva medular. La toxicidad global fue superior para el grupo de los taxanos que para el de antraciclinas, con 85 casos (87.6%), así como una toxicidad no hematológica superior (n=48/97; 49.5%) mayormente en forma de neuropatía. La toxicidad hematológica fue similar a la de las antraciclinas (n=31/97; 31.9%).

Al comparar el perfil de toxicidad entre paclitaxel (n=60) y docetaxel (n=37), la toxicidad hematológica fue algo superior para docetaxel (37.8 vs. 32.2%), mientras que tanto la no hematológica como la grado 3-4 fueron inferiores (40.5% vs. 56.9%; 27.03% vs. 37.9%). La toxicidad hematológica de docetaxel puede verse enmascarada por el empleo de GCSF profiláctico que no se emplea para paclitaxel.

En conclusión, todos estos retrasos, reducciones de dosis y suspensiones del tratamiento de QT se produjeron porque hasta 82 (80%) pacientes presentaron algún tipo de toxicidad hematológica y/o no hematológica (50.9% hematológica, 54.8% no hematológica), mientras que la toxicidad grado 3-4 (astenia y neutropenia principalmente) disminuyó hasta el 35.6%, sin existir diferencias por edad, comorbilidades o subtipo IHQ (datos no presentados) (Figura 20).

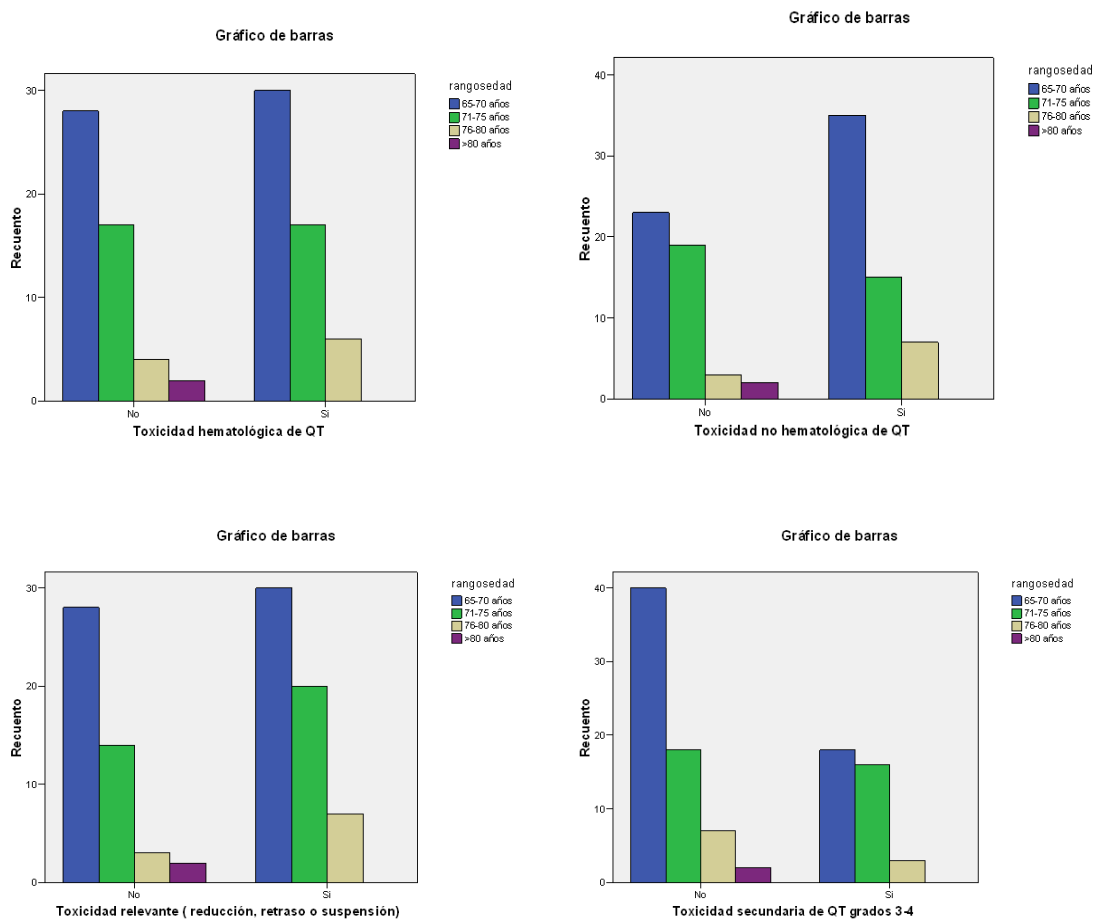


Figura 20: Tipos de toxicidad y su relación en función de los rangos de edad ($p > 0,05$).

La NF fue la toxicidad hematológica que con más frecuencia ocasionó retrasos, disminución de dosis o suspensión del tratamiento. En nuestra muestra se presentó más frecuentemente a menor edad, en 14 de los 59 pacientes (23.7%) entre 65-70 años, 7 de los 34 (20.6%) entre 71-75 años, y en 1 de los 12 (8.3%) entre 75-80 años.

Como se comentó en la introducción de este trabajo tras producirse un episodio de NF se emplean factores estimuladores de colonias como GCSF. En nuestra muestra lo recibieron 50 pacientes (44.2%): 33 (66.6%) como profilaxis primaria y 17 (33.4%) como profilaxis secundaria. Los oncólogos usaron GCSF como profilaxis primaria en 19 de los 30 (63.3%) que emplearon GCSF entre 65-70 años, en 12 de los 17 (70.6%) entre 71-75 años y en 2 de los 3 (66.6%) con GCSF entre 76-80 años ($p = 0,21$).

Otra forma de toxicidad hematológica es en forma de anemia y en nuestra muestra, se necesitaron transfusiones en 4 pacientes (4%).

Ingresaron un total de 31 pacientes (27.4%) sin encontrar relación con edad, comorbilidades ni tratamiento de QT (datos no presentados). Hubo 6 (5%) reingresos, la mayoría entre 65-70 años y ninguno >75 años. Los motivos eran por astenia grado 3 y neutropenia.

Otras toxicidades como la pérdida ponderal de 2 kg ocurrieron en 18 (15.9%) casos de toda la muestra y la enfermedad tromboembólica aconteció en 5 (4.5%) pacientes: 3 casos de TEP y 2 casos de trombosis venosa profunda.

C) INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:

Se realizó cirugía mamaria tras la neoadyuvancia a 107 pacientes (94.7%, 107/113). La mastectomía radical modificada fue el tratamiento quirúrgico más frecuente en 54 mujeres (47.8%) seguido de tumorectomía o cirugía conservadora en 50 pacientes (44.2%) y mastectomía *higiénica* en 3 pacientes (2.8%). El tipo de cirugía se asoció de forma estadísticamente significativa a la edad ($p=0,005$) con sólo un caso de tumorectomía por encima de los 75 años. Respecto a la cirugía ganglionar, ya comentamos en la primera parte de los resultados que se realizó en 72 pacientes (63.7%, 72/113) (Tabla 7).

Una vez finalizado el tratamiento y con una media de 1-2 años desde la finalización del tratamiento de QT, se sometieron a una cirugía reconstructiva de la mama tan sólo 3 pacientes (2.7% de la población). Todas ellas tenían entre 65-70 años, pocas comorbilidades y buena situación basal.

Tabla 7: Tipo cirugía y rangos edad

	<u>65-70 años</u> n=59(52.2%)	<u>71-75 años</u> n=34(30.1%)	<u>76-80 años</u> n=12 (10.6%)	<u>>80 años</u> n=8 (7.1%)	n= 113
Mastectomía	24	18	10	2	54
Tumorectomía	33	16	1	0	50
Mastectomía higiénica	2	0	0	1	3
No cirugía mamaria	0	0	1	5	6
Linfadenectomía	38	22	11	1	72

D) TRATAMIENTO ADYUVANTE:

Recibieron tratamiento adyuvante con HT durante 5 años las 79 pacientes que expresaban RRHH+ y bloqueo antiHER2 durante 1 año 32 pacientes. Se administró QT adyuvante en 5 casos al no haber conseguido pCR con CMF en 2 casos, paclitaxel semanal durante 12 ciclos en otros 2 casos y TCH por cambio de histología en otro caso.

E) RT:

De las 107 pacientes operadas (54 con mastectomía y 50 con cirugía conservadora) reciben RT complementaria 99 pacientes (95.2 %).

Correlación de la toxicidad observada en la muestra con la predicción según las escalas de Crash y Hurria:

Se determinó para las 104 pacientes que recibieron QT.

Para la escala de Hurria: 4 pacientes (3.8%) presentaron un puntaje de 0; 14 pacientes (13.5%) de 2 puntos; 57 pacientes (54.8%) de 4; 1 paciente (1%) de 5 y 28 pacientes (26.9%) de 6. No disponíamos de las cifras de tensión arterial para el cálculo del score de Hurria. No hubo una relación significativa entre la puntuación obtenida y la edad.

Si correlacionamos la toxicidad grado 3-4 con el puntaje obtenido por la escala de CRASH tenemos que del total de pacientes que presentan toxicidad grado 3-4 (n=37), en 24 (64.5%) el puntaje era ≤ 4 . O lo que es lo mismo, el puntaje de 6 fue en 15 (22.8%) para el grupo que no presentó toxicidad y de 13 (35.5%) para el grupo que si la presentó. En la Figura 21 se describe la puntuación del Score de Hurria en el eje de abscisas y el recuento de pacientes en el eje de ordenadas para cualquier tipo de toxicidad y NF. De cada pareja de gráficos, la figura de la izquierda representa el grupo que no presentó toxicidad en la muestra y su puntuación esperada mediante el score de Hurria mientras que la figura de la derecha representa el grupo que sí presentó toxicidad y su puntaje con el score de Hurria. No hubo una mayor puntuación para los pacientes que presentaron toxicidad.

Para el score de CRASH el puntaje fue en todas de 1 punto por lo que no pudimos comparar la toxicidad esperada con la real al no mostrar diferencias.

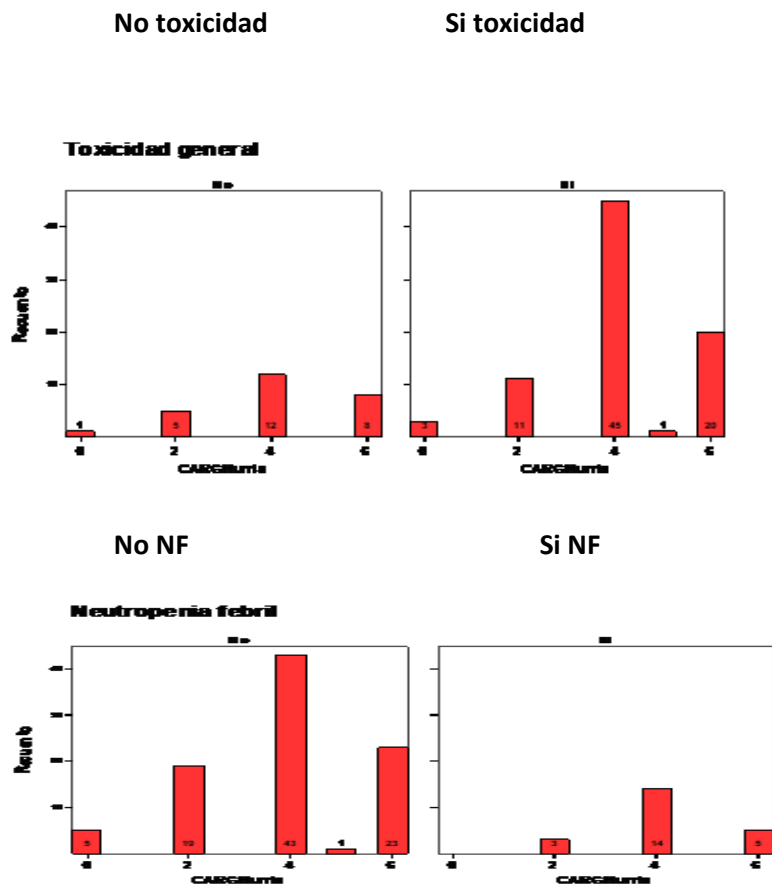


Figura 21: Correlación escala de Hurria y toxicidad

Situación social:

En toda la muestra (113 pacientes) 62 pacientes vivían con familiares, 9 vivían solos pero familiares cerca, 2 vivían solos con familiares lejos y 1 vivía sólo sin familiares. Carecemos de información de 39 pacientes. Si miramos la distribución por rangos de edad de esos 62 pacientes que vivían con familiares, 37 (59.6%) tenían entre 65-70años, 19 (30.6%) entre 71-75, 3 (4.9%) entre 76-80 y sólo 3 (4.9%) eran mayores de 80 años. De los pacientes que vivían con familiares en nuestra muestra, el mayor porcentaje corresponde a los más jóvenes; y de nuevo se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el soporte social y la edad ($p=0,02$).

Manejo de la toxicidad cardiaca y linfedema:

A) CARDIOTOXICIDAD:

A 97 pacientes (93.2% de las 104 que reciben QT) se les realizó un estudio basal cardiológico antes del inicio de la QT neoadyuvante. La ventriculografía por radionúclidos a

menudo se conoce como MUGA (*Multigated Acquisition Scan* o adquisición de múltiples puertas). Esta prueba se realizó a 78 mujeres (80.4% de las 97), a 3 (3.1%) MUGA y ecocardiograma debido a su inclusión en el estudio CARDIOTOX que monitorizaba más estrechamente la toxicidad cardiaca y a 16 (16.5%) sólo ecocardiograma. A 16 pacientes (14.2%) no se realizó FEVI ni ecocardiograma basal, recibiendo QT 10 de ellas.

Tras finalizar el tratamiento citostático se continuó el seguimiento cardiológico en 39, es decir al 50% de las que se les había hecho basal: en 29 (74.4%) por continuar con bloqueo antiHER2 y a los 10 restantes (25.6%) por presentar factores de riesgo cardiovascular que precisaban de un seguimiento por parte de Cardiología.

La valoración cardiaca basal o durante el seguimiento no se relacionó con la edad ($p=0,64$).

B) REHABILITADOR:

De las 72 pacientes a las que se realizó vaciamiento ganglionar, fueron remitidas a Rehabilitación un total de 29 (40.3%) pacientes para un tratamiento preventivo de linfedema. 27 de las 29 pacientes (93.1%) valoradas tenían < 75 años. Tras la valoración, 23 de los 29 (79.3%) recibieron sesiones de rehabilitación. En 2 de ellas no se realizó tratamiento, una porque tras la cirugía progresó y en el otro caso por no poder ir al hospital a diario.

Tiempos diagnósticos y terapéuticos:

A) TIEMPO DESDE EL DIAGNÓSTICO AL INICIO DE QT NEOADYUVANTE: Transcurrió una mediana de 38 días [7-90] contando desde el primer diagnóstico histológico. El tiempo fue mayor si estaban pendientes de ser incluidas en algún ensayo clínico y tuvo una mediana de 53 días [15-90].

B) DURACIÓN DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE: Para las pacientes que recibieron QT tuvo de mediana de 146 días, casi 5 meses, pero hubo 3 pacientes que recibieron QT durante < 2 meses por mala tolerancia (astenia, diarrea y neutropenia). Para aquellas que recibieron HT la mediana fue de 6 meses y en las 3 pacientes que tras HT se sometieron a una mastectomía higiénica, la duración de la HT neoadyuvante fue superior al año.

C) TIEMPO DESDE FIN QT A CIRUGÍA: De las 107 pacientes que se sometieron a cirugía la mediana desde el último ciclo de QT a la intervención fue de 30 días [11-143].

D) TIEMPO DESDE LA CIRUGÍA AL INICIO DE HT ADYUVANTE: De las 72 pacientes sometidas a cirugía con RRHH+, la mediana fue de 30.5 días [6-131].

Evolución de las pacientes: SLE y SG

De los 113 pacientes, progresaron *clínicamente* durante la neoadyuvancia un total de 4 casos:

- 1 caso RH+ HER2- inició tratamiento con letrozol, pero a los 6 meses y por exploración física hubo una progresión por lo que se siguió con paclitaxel. Esta paciente consiguió respuesta completa clínica y fue operada. La pieza no mostró pCR, fue un ypT1 ypN0 (Grado 3 Miller Payne).
- Otra paciente con un tumor HER2+ recibió 12 ciclos de paclitaxel+ trastuzumab. Presentó mala tolerancia en forma de astenia mantenida y neuropatía y progresión clínica por lo que se operó. El resultado fue un ypT3ypN2 (se describe progresión tumoral, no signos de respuesta); recibió doxorubicina y trastuzumab adyuvante.
- 2 pacientes que recibieron letrozol neoadyuvante presentaron progresión clínica a los 18 y 10 meses del tratamiento respectivamente y se cambió a fulvestrant. Nunca fueron intervenidas.

De las 3 pacientes que se sometieron a una mastectomía higiénica se objetivó una respuesta parcial clínica en 2 de ellas mientras que la tercera presentó enfermedad estable. No se analizó el grado de respuesta tumoral en la pieza quirúrgica pero se confirmó que dos de ellas eran pT4 pN2 y la restante pT3 pN1.

Recayeron un total de 24 pacientes (21.2%) y 3 pacientes (2.7%) presentaron un segundo tumor (ovario, renal y tiroides respectivamente). El tiempo medio a la recaída fue de 31 meses [2-80] contando desde la cirugía. De estas 24 pacientes que presentaron recidiva, 14 fallecieron debido al cáncer (58.3%) mientras que 10 siguen vivas con enfermedad (41.7%).

La forma de recaída más frecuente fue a distancia en 10 casos (8.8% del total de la población) seguido de 9 recaídas loco-regionales (8%) y en 5 (4.4%) recidiva local y a distancia de forma sincrónica.

Las recaídas a distancia ocurrieron a nivel pulmonar, peritoneal, hepático y óseo. El porcentaje de recaídas se mantenía similar en los diferentes rangos de edad ($p=0,7$): 9 pacientes (37.5%) entre 65-70 años, 8 (33.3%) 71-75 años, 3 (12.5%) 76-80 años y 4 (16.6%) >80 años (Figura 22).

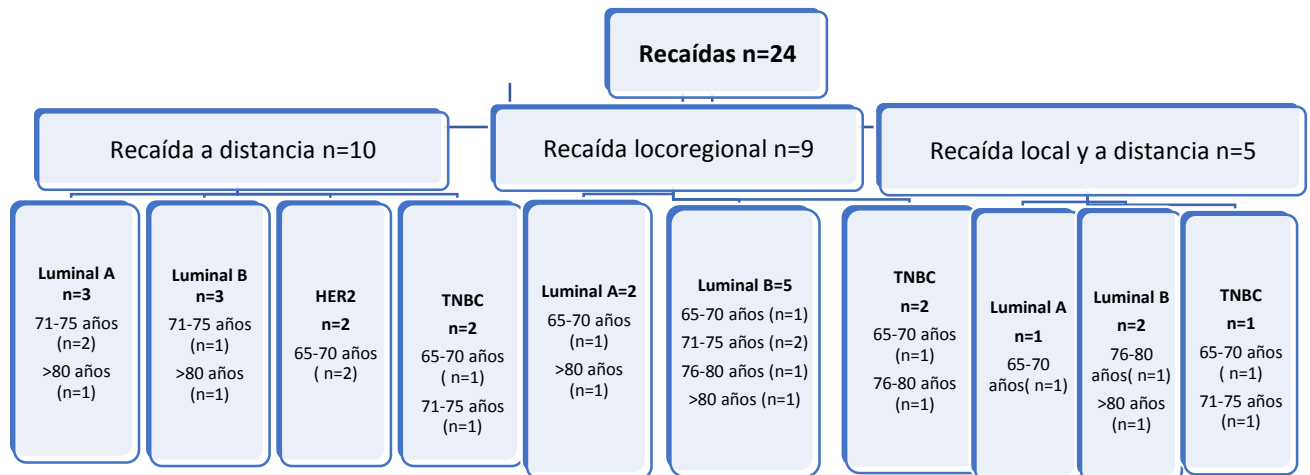


Figura 22: Distribución de la recaída en base a subtipo IHQ y edad

En cuanto al tratamiento recibido tras la recaída loco-regional: radioterapia en 2 casos (previamente se habían sometido a mastectomía), cirugía de rescate en otros 3 (previamente se habían sometido a cirugía conservadora) mientras que en 4 se administró tratamiento sistémico. Los pacientes que recidivaron a nivel sistémico se trataron con QT.

Por subtipos IHQ, de las 24 que recayeron, sólo 3 habían presentado pCR:(12.5%): 2 eran TNBC y 1 era luminal A. O lo que es lo mismo, de las 25 pacientes que presentaron pCR, recayeron 3 (12%).

A fecha de 30 /septiembre/ 2018, 16 pacientes han fallecido (14.2%). En 14 de los 16 casos (87.5%) la causa de la muerte fue debida al cáncer de mama y en los 2 restantes (12.5%) fue debido a insuficiencia cardiaca y neumonía, respectivamente.

Según se refleja en la imagen (Figura 23) a medida que aumentaba la edad el número de exitus se incrementó y se objetivaron 6 exitus de los 8 pacientes (75%) diagnosticados con >80 años y 6 muertes de los 59 diagnosticados (10.2%) entre 65-70 años (p=0,032).

La mediana de SG y de SLE no pudo ser calculada ya que para ello se necesita que 57 pacientes, el 50% de la población, a fecha de fin de estudio hubieran fallecido. Por ese motivo empleamos la SLE para el 75% de la muestra que significa el número de meses que han transcurrido sin recurrencia para el 75% de la población. En nuestra muestra fue de 61 meses. La mediana de tiempo de seguimiento fue 45 meses [11-136].

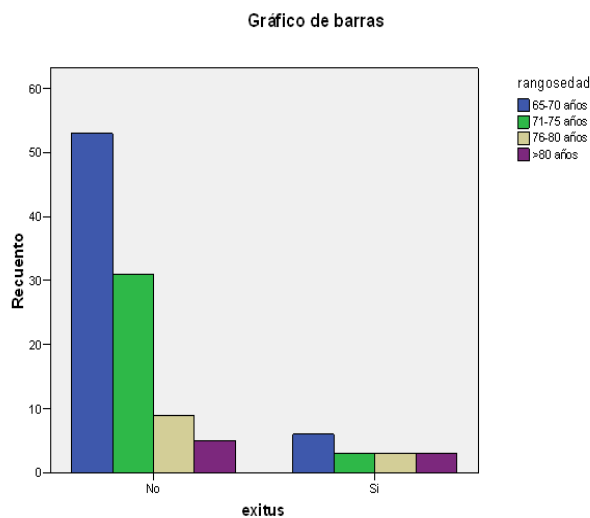


Figura 23: Número de exitus por rango de edad ($p=0,032$)

6.2 ASOCIACIÓN ENTRE VARIABLES:

6.2.1: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD:

Del total de 113 pacientes, seleccioné a 104 que fueron las que recibieron QT y podían presentar toxicidad derivada de la misma. Se ha clasificado en toxicidad general, hematológica grado 3-4, hospitalizaciones y NF.

Se considera toxicidad aquella toxicidad grado ≥ 2 tanto no hematológica entendida como diarrea, neuropatía, astenia y cardiotoxicidad y hematológica entendida como neutropenia, anemia y plaquetopenia.

La toxicidad hematológica grado 3-4 incluye neutropenia, anemia y plaquetopenia.

En el apartado de material y métodos de esta tesis aparece reflejado qué se considera como grado 2,3 y 4. Es importante recalcar que la toxicidad se valoró durante el tratamiento neoadyuvante y no podemos asociarla a un determinado fármaco porque no analizamos en qué momento exacto a lo largo del mismo ocurrió.

Los siguientes apartados muestran las tablas que resumen la asociación entre cada tipo de toxicidad con los factores reflejados en los apartados previos: edad, número de comorbilidades, polifarmacia, tipo de tratamiento, pérdida de peso y factores analíticos: PLR, NLR y albúmina.

A) TOXICIDAD:

No se demostró relación entre la aparición de cualquier toxicidad con la edad ni con el número de comorbilidades. La polifarmacia presentó una relación en el límite de la significación estadística ($p=0,1$) si la consideramos como variable continua (media de 3.8 fármacos [± 3] para el grupo que presentó toxicidad vs. 2.7 [± 2.7] para el grupo de no toxicidad), no así para el punto de corte de más o menos de 5. El esquema citostático empleado codificado como antraciclina, taxanos o la combinación de ambos mostró una asociación en el límite de la significación estadística ($p=0,18$). La pérdida de peso que experimentaban las pacientes durante el tratamiento sí se asoció con una mayor toxicidad ($p=0,02$) así como una cifra de neutrófilos al finalizar la QT más baja ($p=0,02$). La reducción de dosis de QT también se asoció significativamente con mayor toxicidad ($p=0,004$). Otros factores analíticos cercanos a la significación que se asociaron con una mayor toxicidad fueron valores basales elevados de LMR ($p=0,08$) y cifras bajas de NLR al finalizar el tratamiento de QT ($p=0,12$). Las pacientes que vivían solas presentaban una mayor toxicidad (50%), aunque sólo disponemos de datos de 66 pacientes (58.4% de la población) y esto puede hacer perder la potencia estadística del modelo multivariante. En la Tabla 8 aparece el análisis univariante.

Sin embargo, estos datos deberían analizarse también en función del subtipo IHQ, aunque en estos casos son muy pocos pacientes. Aun así, dentro del subgrupo TNBC, los pacientes con un valor de NLR inferior a 3.3 suspenden más frecuentemente el tratamiento de QT debido a la toxicidad que en el grupo de >3.33 ($p=0,03$), por lo que puede que este parámetro tenga más importancia en este subgrupo en concreto.

Tabla 8: Análisis univariante de las variables que pueden influir en la toxicidad

<u>Variable</u>	<u>Toxicidad Sí</u> n=80 (%)	<u>Toxicidad No</u> n=24 (%)	<u>Valor p</u>
Edad			
65-70	44(55)	14(58.3)	0,7
71-75	27(33.8)	7(29.2)	
76-80	9(11.2)	1(4.2)	
>80	0	2(8.3)	
Comorbilidades			
≤5	65(81.3)	22(91.7)	0,23
>5	15(18.7)	2(8.3)	

Polifarmacia			0,5
≤5	62(77.5)	20(83.3)	
>5	18(22.5)	4(16.7)	
IMC basal			0,6
≤25	13(16.3)	5 (20.8)	
>25	67(83.7)	19(79.2)	
Pérdida de peso			0,02*
Si	13(16.3)	5(20.8)	
No	65(81.3)	15(62.5)	
Desconocido	2(2.5)	4(16.7)	
Esquema de QT			0,18*
Ninguno	0	1(4.2)	
Antraciclinas	4 (5)	0	
Taxanos	28 (35)	7(29.2)	
Ambos	48 (60)	16(66.6)	
Suspensión QT	20 (25)	4 (16.6)	0,23
Sí	60 (75)	20 (83.4)	
No			
Reducción QT			0,004*
Sí	29 (36.3)	2(8.3)	
No	51 (63.7)	22 (91.7)	
LMR basal			0,08*
≤5.46	52(65)	20(83.3)	
>5.46	28(35)	4(16.7)	
PLR basal	136 ±62	146 ±82	0,7
Albumina PreQT	4,1 ±0,3	4,1 ±0,3	0,4
Diferencias albumina PostQT –PreQT	-0,09 ± 0,3	-0,16 ±-0,7	0,7
NLR PostQT	2,7 ±1,7	3,4 ± 1,7	0,12*
Neutrófilos PostQT	3300 ±1390	4110 ±1530	0,02*
Diferencias NLR	0,38 ±1,96	0,88 ± 1,43	0,27
Linfocitos Previo QT	2110 ±785	2022 ±750	0,6
Neutrófilos previo QT	4287 ±1960	4366 ±1537	0,8
NLR tras 1º ciclo	3,34 ±2,73	3,62 ±2,7	0,66

*Asociaciones $p < 0,20$

Si desglosamos qué ocurre para cada tipo de toxicidad no hematológica y hematológica:

- **DIARREA grado 2- 4:** ocurrió en 22 casos (21.2%). En 1 de los 4 pacientes que recibieron antraciclinas (25%), 14 de los 35 con taxanos (40%) y 7 de los 64 en tratamiento con la combinación de antraciclinas y taxanos (10.9%). Analizado por tipo de taxano, fue más frecuente para docetaxel con 11 casos de diarrea de los 37 que lo reciben (29.7%) vs. 10 casos de los 60 que reciben paclitaxel (16.6%).

La diarrea no empeoró conforme aumentaba la edad: apareció en 15 casos de los 58 pacientes diagnosticados entre 65-70 años (25.9%), 5 casos en los 34 diagnosticados entre los 71-75 años (14.7%), 2 de los 10 casos entre 76-80 años (20%) y ningún caso con más de 80 años ($p=0,539$). No podemos analizar el tipo de taxano para cada rango de edad y su relación con la diarrea ya que todas las pacientes de más de 76 años recibieron paclitaxel.

Si analizamos la relación entre la polifarmacia y la diarrea, se objetivaron 16 casos de diarrea en cualquier momento durante el tratamiento de los 82 pacientes que recibían ≤ 5 fármacos (19.5%) y 6 casos de diarrea de los 22 que recibían más de 5 (27.2%), por lo que la diarrea aumentó con la polifarmacia aunque no de una forma estadísticamente significativa ($p=0,43$), si bien son pocos casos. Este porcentaje se mantiene conforme aumenta la edad.

Lo mismo ocurrió con el número de comorbilidades ($p=0.35$), con 17 casos de diarrea de los 87 pacientes que presentaban ≤ 5 comorbilidades (19.5%) y 5 casos de diarrea de los 17 pacientes con más de 5 comorbilidades (29.4%).

La diarrea tampoco se asoció con una mayor probabilidad de pérdida de peso superior al 10% durante el tratamiento de QT ($p=0,35$), con 17 casos de diarrea dentro de los 80 que no perdieron peso (21.3%) y 5 casos de diarrea de los 18 pacientes que sí que perdieron peso (27.7%).

Dentro de los factores analíticos, se produjo una proporción superior de diarrea a mayor NLR, con 17 casos de diarrea dentro de los 91 que presentaban $NLR < 3.33$ (18.7%) y 5 casos de diarrea de los 13 pacientes con $NLR \geq 3.33$ (38.5%) ($p=0,102$). Los casos que presentaron diarrea debutaron con una cifra de neutrófilos basales superior (4840 neutrófilos basales si diarrea vs. 4162 en los que no presentaron este evento, $p=0.13$), y un aumento tras el 1º ciclo de QT tanto de neutrófilos (6222 en el grupo de diarrea vs. 4074 en el grupo de no diarrea con $p=0,01$), linfocitos (2159 en el grupo de diarrea vs. 1603 linfocitos en el grupo de no diarrea $p=0,05$) como del ratio NLR (4,55 NLR si diarrea vs. 3.1 NLR si no diarrea; $p=0,02$). Sin embargo al finalizar el tratamiento de QT el grupo que presentó mayor diarrea presentó un ratio de NLR inferior que el que no presentaba diarrea (2.25 si diarrea vs. 3.07 si no diarrea, $p=0,05$).

- **NEUROPATÍA grado 2- 4:** ocurrió en cualquier momento durante el tratamiento en 25 pacientes (24%); en 12 de los 35 que recibieron taxanos (34.3%) y 13 de las 64 que recibieron la combinación de antraciclinas y taxanos (20.3%). Ninguna de las 4 pacientes en tratamiento sólo antraciclinas presentó neuropatía ($p=0,25$). Dentro de los taxanos, se registró neuropatía en 21 de los 60 en tratamiento con paclitaxel (35%) y 4 de los 37 (10.8%) con docetaxel ($p=0,002$).

No se demostró asociación entre la neuropatía y la edad; 15 casos de los 58 (25.8%) pacientes tenía 65-70 años, 8 casos dentro de los 34 diagnosticados (23.5%) con 71-75 años, 2 casos en los 10 (20%) que presentaban entre 76-80 años y ninguno con más de 80 años. En todos los rangos de edad la neuropatía fue más frecuente con paclitaxel y en los más añosos no se empleó docetaxel por lo que no podemos comparar toxicidad en el mismo rango de edad.

Si analizamos la relación entre neuropatía y DM: de los 25 casos con neuropatía, 21 (84%) no eran DM. O lo que es lo mismo, 21 casos de neuropatía ocurrieron en 86 pacientes no DM (24.4%) mientras que 4 casos ocurrieron en los 18 que sí que eran DM (22.2%) ($p=0,84$).

La neuropatía tampoco varió en función del número de fármacos, con un 23.2% de neuropatía dentro de los pacientes que empleaban ≤ 5 fármacos y 27.7% si empleaban más de 5 fármacos. Tampoco empeoró en función del número de comorbilidades ($p=0,69$), objetivándose neurotoxicidad en 19 de los 82 (23.2%) que presentaron ≤ 5 comorbilidades y en 6 de los 22 (27.3%) de los que presentan más de 5 comorbilidades. No se relacionó tampoco con la pérdida de peso.

Dentro de los factores analíticos, se produjo mayor neuropatía con cifras más bajas de neutrófilos basales, a diferencia de lo que acontecía en la diarrea (3809 neutrófilos basales si neurotoxicidad vs. 4463 neutrófilos basales los que no presentaron neurotoxicidad, $p=0,12$), así como con un valor ligeramente inferior de PLR basal (PLR 125 si neuropatía vs. PLR 142 si no neuropatía, $p=0,18$), de neutrófilos tras el 1º ciclo (3879 neutrófilos en el grupo de neurotoxicidad vs. 4734 neutrófilos en el grupo de no neurotoxicidad, $p=0,15$) y del ratio NLR tras el 1º ciclo de QT (2,87 NLR si neurotoxicidad vs. 3,59 NLR si no neurotoxicidad, $p=0,25$). El ratio NLR se mantuvo más bajo al finalizar el tratamiento de QT en el grupo que presentó mayor neurotoxicidad como ocurrió con la diarrea (2.87 NLR si neurotoxicidad vs. 3.58 NLR si no neurotoxicidad, $p=0,04$).

- **ASTENIA grado 2- 4:** ocurrió en 52 pacientes (50%). Apareció en 16 de las 35 que recibieron taxanos (45.7%), en 3 de las 4 con antraciclinas (75%) y en 33 de las 64 (51.6%) con la combinación de antraciclinas y taxanos. Dentro del tipo de taxano, se presentó en cualquier momento durante el tratamiento en 33 de los 60 pacientes (55%) en tratamiento con paclitaxel y en 16 de los 37 (43.2%) con docetaxel ($p=0,029$).

Para el grupo de 65-70 años se manifestó astenia grado 2-4 en 29 de los 58 pacientes (50%), al igual que en 18 de los 34 entre 71-75 años (52.9%), en 4 de los 10 que presentaban entre 76-80 años (40%) y en el único paciente con más de 80 años (100%). El esquema de antraciclinas produjo astenia en el único paciente que lo recibió entre 65-70 y 71-75 años (100%), y en 1 de los 2 que lo reciben entre 76-80 años (50%). El porcentaje se mantuvo estable, en torno al 40%, en todos los que reciben taxanos independientemente del rango de edad.

Si miramos la relación entre astenia y DM, se produjo astenia en 46 pacientes de los 86 que no eran DM (53.5%), y en 6 de los 18 que si lo eran (33.3%) con una $p=0,12$.

No existe relación entre la astenia con el número de comorbilidades, polifarmacia, corticoterapia durante más de 7 días, pérdida de peso ni edad. De hecho, a mayor edad, el grupo de pacientes que emplean más de 5 fármacos y que desarrollan astenia es inferior, probablemente influenciado porque no se elige el mismo tratamiento que en el grupo de 65-70 años. Así en el grupo de entre 65-70 años, se produjeron 5 casos de astenia de los 8 que reciben más de 5 fármacos (62.5%) mientras que en el grupo de 71 a 75 años se describe astenia en 3 de los 9 que reciben más de 5 fármacos (33%).

De los factores analíticos sólo se relacionó con LMR basal: 41 casos de astenia en el grupo de los 71 (57.7%) que presentan LMR basal < 5.46 mientras que desciende a 11 casos de astenia de los 32 (34.3%) que presentan LMR basal > 5.46 ($p=0,034$). La astenia fue superior con menor cifra de neutrófilos basales (4215 neutrófilos si astenia vs. 4396 neutrófilos si no astenia; $p=0,12$) y más linfocitos (2174 linfocitos si astenia vs. 2007 linfocitos si no astenia).

- **CARDIOTOXICIDAD:** sólo ocurrió en 1 paciente con tratamiento antiHER2 en forma de disminución asintomática de FEVI de más de 10% con respecto al valor basal que revirtió tras descanso de tratamiento. Esta paciente presentaba además factores de riesgo cardiovascular como HTA y fibrilación auricular.
- **ANEMIA grado 2 - 4:** se presentó en cualquier momento durante el tratamiento en 9 casos (8.6%). De ellos, 4 de 35 (11.4%) eran pacientes en tratamiento con taxanos mientras que 5 de 64 (7.8%) estaban en tratamiento combinado con antraciclinas y taxanos. Ningún caso de anemia se produjo con antraciclinas sin taxanos. Dentro de los taxanos, la proporción fue de 4 casos de anemia de los 60 pacientes que recibieron paclitaxel (6.6%) y 5 de los 37 (13.5%) que recibieron docetaxel.

Todos los casos de docetaxel fueron entre 65-70 años, mientras que la toxicidad de paclitaxel se repartió con 1 caso en cada subgrupo de edad. No se relacionó con número de fármacos, comorbilidades ni edad. Con respecto a este último dato 6 de los 9 casos que desarrollaron anemia tenían 65-70 años y tomaban menos de 5 fármacos.

Dentro de los factores analíticos, se desarrolló anemia con cifras más bajas de neutrófilos basales, a diferencia de lo que acontecía en la diarrea e igual que con la neuropatía (4128 neutrófilos basales si anemia vs. 4322 neutrófilos basales los que no presentaron anemia, $p=0,7$), así como un valor ligeramente inferior de PLR (131 vs. 138, $p=0,7$) y un descenso tanto de neutrófilos (3735 en el grupo de anemia vs. 4603 en el grupo de no anemia con $p=0,2$).

El ratio NLR se mantuvo más bajo al finalizar el tratamiento de QT en el grupo que presentó anemia, como ocurrió con la diarrea y neuropatía (2.5 vs. 2.93, $p=0,48$) así como un valor de neutrófilos inferior al finalizar el tratamiento de QT (2715 vs. 3541, $p=0,06$).

- **NEUTROPENIA grado 2- 4:** ocurrió en cualquier momento durante el tratamiento en 49 casos (47.1%), de las cuales 3 de 4 habían recibido antraciclinas (75%), 10 de 35 recibieron taxanos (28.5%) y 36 de 64 con ambos tratamientos (56.3%). Dentro de los taxanos, 24 de 60 (40%) estaban en tratamiento con paclitaxel, mientras que 22 de 37 (59.4%) con docetaxel.

Por edad y tipo de taxano, el número de pacientes que recibieron paclitaxel sobre docetaxel aumenta conforme aumenta la edad (Tabla 9).

Tabla 9: Rangos de edad y neutropenia grado 2-4 según esquema de QT

	<u>65-70 años</u> (pacientes con neutropenia/ Total)	<u>71-75 años</u> (pacientes con neutropenia/ Total)	<u>76-80 años</u> (pacientes con neutropenia/ Total)	<u>>80 años</u> (pacientes con neutropenia/ Total)
Tipo de Taxano				
Paclitaxel	11/30 (36.7%)	10/17 (58.8%)	2/6 (33%)	0/1 (0%)
Docetaxel	15/26 (57.7%)	6/15(40%)	½ (50%)	0
Nab Paclitaxel	0/1 (0%)			
Antraciclina				
±Taxano	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/2 (50%)	
Sólo antraciclinas	6/18 (33.3%)	3/14 (21.4%)	1/3 (33.3%)	
Sólo taxanos	20/39 (51.3%)	14/19 (73.7%)	2/5 (40%)	0/1 (0%)
Combinación				

Si analizamos la relación entre neutropenia y comorbilidades, no hubo asociación y, al igual que para la anemia, se describe mayor toxicidad a menor edad (24 de las 27 neutropenias entre 65-70 años tenían menos de 5 comorbilidades).

Dentro de los factores analíticos, se produjo mayor neutropenia en cualquier momento durante el tratamiento con cifras más bajas de neutrófilos basales, igual que ocurrió con la anemia (4214 neutrófilos basales si neutropenia vs. 4387 neutrófilos basales en los que no la presentaron, $p=0,63$). Hubo un descenso tanto de neutrófilos (4194 en el grupo de neutropenia vs. 4826 en el

grupo de no neutropenia, $p=0,2$) como de NLR tras el primer ciclo (NLR 2,96 vs. 3.81 si no neutropenia, $p=0,11$) pero-sin diferencias en el ratio NLR al finalizar el tratamiento de QT (2,87 vs. 2.91; $p=0.9$).

- **PLAQUETOPENIA grado 2- 4:** sólo se presentó en 4 casos (3.8%). De ellos 1/ 4 pacientes que recibieron antraciclinas (25%), 2/ 35 que recibieron taxanos (5.7%) y 1/ 63 con la combinación (1.6%). Dentro de los taxanos, la plaquetopenia fue superior para docetaxel (2 casos de plaquetopenia de los 37 pacientes tratados: 5.4%) que para paclitaxel (1 de los 60 tratados: 1.7%). Los 2 casos de plaquetopenia y docetaxel ocurrieron entre los 65-70 años. De los 15 que recibieron docetaxel entre 71-75 años ninguna presentó plaquetopenia.

No existió asociación de la plaquetopenia con la edad, comorbilidades ni polifarmacia y se repite que todos los casos ocurren en los más jóvenes y con menos de 5 comorbilidades.

De los parámetros analíticos, todos los casos de plaquetopenia ocurrieron con NMR y NLR bajo. Tras 1 ciclo de QT, la cifra de linfocitos basal también fue más baja en el grupo de pacientes que presentaron plaquetopenia en cualquier momento durante el tratamiento (1285 linfocitos basales si plaquetopenia vs. 1738 linfocitos basales si no plaquetopenia, $p=0,48$), con una cifra de NLR más elevada tras el primer ciclo (4.7 NLR tras 1º ciclo si presentaron plaquetopenia vs. 3.36 NLR tras 1º ciclo si no desarrollaron plaquetopenia, $p=0,3$).

B) NEUTROPENIA FEBRIL:

La NF tampoco se relacionó con edad, comorbilidades ni polifarmacia, pero sí con el estatus nutricional/pérdida de peso y tipo de tratamiento. Ningún paciente tratado con un único citostático (sea antraciclina o sólo taxano) presentó NF. La reducción de dosis presentó una relación estadísticamente significativa con la toxicidad ($p=0,004$), mientras que la suspensión del tratamiento mostró una relación cercana a la significación estadística ($p= 0,17$). Además, los casos que desarrollan NF raramente presentaban linfocitos basales $<1750/ul$ (Tabla 10).

Dado que el parámetro más importante para desarrollar NF es el tipo de tratamiento diferenciamos el grupo de taxanos vs. antraciclinas. De los 97 pacientes que recibieron taxanos, 19 (19.6%) presentaron NF; de los cuales 8 presentaban un valor de albumina ≤ 4 y en 11 era > 4 con un valor de p no significativo ($p=0,33$). Todos los pacientes en tratamiento con taxanos que presentaron un episodio de NF tenían un IMC superior a 25 (100%) y no habían perdido peso.

Tabla 10: Análisis univariante de las variables que pueden influir en la neutropenia febril

<u>Variable</u>	<u>Neutropenia Febril</u> <u>Sí n=22 (%)</u>	<u>Neutropenia febril</u> <u>No n=82 (%)</u>	<u>Valor p</u>
Edad			
65-70	14(63.6)	44 (53.7)	0,66
71-75	7(31.8)	27(32.9)	
76-80	1(4.6)	9(11)	
>80	0	2(2.4)	
Edad Media	69 ±3,3	70,3±4,8	
Comorbilidades			0,79
≤5	18 (81.8)	69(84.1)	
>5	4(18.2)	13(15.9)	
Comorbilidades Media	4,7±0,8	4,7±0,8	0,9
DM			
Si	5(22.7)	13(15.9)	0,45
NO	17(77.3)	69 (84.1)	
Polifarmacia			
≤5	17(77.3)	65(79.2)	0,84
>5	5 (22.7)	17(20.8)	
Numero fármacos media	3,7±2,8	3,5±3	0,77
IMC basal			
≤25	0	18(22)	0,016*
>25	22(100)	64(78)	
IMC Media	31,1 ±3,4	28,9± 4,7	0,019*
Tratamiento QT			
Mono QT	0	14 (17.1)	0,03*
Poli QT	22(100)	68(82.9)	
Tipo QT detalle			
AC—Paclitaxel	7(32)	25(30.4)	0,24
AC—Docetaxel	3(13.6)	5(6.2)	
TCH o PTCH	0	11(13.4)	
Paclitaxel/Docetaxel +/- Trastuzumab →FEC	1(4.5)	8(9.8)	
TAC	2(9.1)	2(2.4)	
TC	3(13.6)	6(7.3)	

Antraciclina o Caelyx con Ciclofosfamida	2(9.1)	2(2.4)	
Paclitaxel +/- Trastuzumab	0	12(14.6)	
Antraciclina—Docetaxel	1(4.5)	3(3.7)	
Carbo y Docetaxel +/- AC	2(9.1)	4 (4.9)	
Otros	1(4.5)	4(4.9)	
Esquema de QT			
Capecitabina	0	1(1.2)	0,08*
Antraciclinas	2 (9.1)	2 (2.4)	
Taxanos	3 (13.6)	32(39)	
Antraciclinas y Taxanos	17 (77.3)	47(57.3)	
Suspensión QT	7 (32)	15 (18.3)	0,17*
Sí	15 (68)	67 (81.7)	
No			
Reducción QT			0,004*
Sí	12 (54.5)	19(23.2)	
No	10 (45.5)	63(76.8)	
Pérdida de peso >10% en QT			0,18*
Si	2 (9.1)	16(19.5)	
No	20(90.9)	60(73.2)	
Desconocido	0	6(7.3)	
LMR basal			
≤5.46	16(72.7)	56(68.3)	0,69
>5.46	6(27.3)	26(31.7)	
NMR basal			
≤9,65	14(63.6)	47(57.3)	0,6
>9.65	8(36.4)	35(42.7)	
PLR basal	154 ±65	133±67	0,18*
Albumina PreQT	4,1 ±0,3	4,2 ±0,3	0,3
Linfocitos Pre QT	1950 ±645	2125± 805	0,3
Neutrófilos previo QT	4300 ±1415	4307 ±1970	0,9
LDH basal	220 ±59,5	199 ±48,3	0,03*

*Asociaciones $p < 0,20$

C) HOSPITALIZACIONES:

El número de ingresos tampoco se relacionó con edad ni polifarmacia. Los ingresos fueron por NF en 23 pacientes (71.9%) de origen pulmonar seguido de digestivo y urinario, en 3 pacientes por diarrea grado III, en 2 pacientes por TEP, 2 casos por insuficiencia cardíaca y otros dos casos aislados de colecistitis y pielonefritis.

En 6 casos (5.8%) se produjo un reingreso, por cuadro de diarrea y NF a pesar de llevar profilaxis primaria con GCSF.

El análisis univariante se muestra en la Tabla 11. Se puede objetivar como en la población que recibió QT, aquellas que durante la QT presentaron más de 5 comorbilidades, pérdida de peso superior al 10%, reducción o suspensión de la dosis de QT así como un valor de LDH alto previo al inicio de QT se asociaron a un mayor riesgo de ingreso durante el tratamiento ($p=0,14$; $p=0,14$; $p=0,017$; $p=0,12$ y $p=0,05$ respectivamente).

El esquema de citostático empleado mostró una relación cercana a la significación estadística ($p=0,25$) como factor de riesgo de ingreso. El régimen que generó mayor número de ingresos fue AC, que ocurrió en 3 de los 4 casos (75%). Los siguientes esquemas por los que las pacientes ingresaban en orden de frecuencia fueron: TAC en 2/4 casos (50%), TC en 4/9 (44.4%), AC seguido de docetaxel en 3/ 8 (37.5%) y carboplatino- docetaxel en 2 de los 6 que lo recibieron (33.3%).

Tabla 11: Análisis univariante de las variables que pueden influir en las hospitalizaciones

Variable	<u>Hospitalización</u> n=33 (%)	<u>No hospitalización</u> n=71 (%)	<u>Valor p</u>
Edad			
65-70	16(48.5)	42(59.2)	0,79
71-75	14(42.4)	20(28.2)	
76-80	3(9.1)	7(9.8)	
>80	0	2(2.8)	
Edad Media	70±3,8	70±4,9	
Comorbilidades			0,14*
≤5	25(75.8)	62(87.3)	
>5	8(24.2)	9(12.7)	
Comorbilidades Media	4,9±0,9	4,65±0,8	0,18*
DM			
Si	6(18.2)	12(16.9)	0,8
NO	27(81.8)	59(83.1)	

Polifarmacia			
≤5	25(75.8)	57(80.3)	
>5	8(24.2)	14(19.7)	0,6
Numero fármacos media	3,8±2,4	3,5±3,2	0,6
IMC			
≤25	4(12.1)	14(19.7)	0,34
>25	29(87.9)	57(80.3)	
Media IMC	30 ±4,7	29 ±4,5	0,29
Esquema de QT			
Ninguno	0	1(1.4)	0,25
Antraciclinas	3 (9.1)	1 (1.4)	
Taxanos	10 (30.3)	25(35.2)	
Ambos	20 (60.6)	44(61.9)	
Suspensión QT	10 (30.3)	12 (16.9)	0,12*
Sí	23 (69.7)	59 (83.1)	
No			
Reducción QT			0,017*
Sí	15 (45.5)	16(22.5)	
No	18 (54.5)	55(77.5)	
Pérdida de peso >10% en QT			
Si	4 (12.1)	14(19.7)	0,11*
No	29(87.9)	51(71.8)	
Desconocido	0	6(8.5)	
NMR basal			
≤9,65	21(63.6)	40(56.3)	0,48
>9.65	12(36.4)	31(43.7)	
Media de PLR basal	147 ±73	133 ±64	0,33
Albumina PreQT	4,1 ±0,3	4,1 ± 0,3	0,6
Linfocitos Pre QT	2020 ±715	2125 ±802	0,5
Neutrófilos previo QT	4350 ±1785	4281 ±1909	0,8
LDH basal	223 ±60	193 ±44	0,05*

*Asociaciones $p < 0,20$

6.2.2 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA HISTOLÓGICA:

Se considera pCR si se consigue respuesta grado 5 de Miller Payne en la mama y grado D o si no había previamente tumor en la axila. Para este apartado sólo se tienen en cuenta pacientes operados en tratamiento con QT (n=104) ya que la respuesta se valora en la pieza quirúrgica. Se obtuvo pCR en 25 pacientes (24%). En la figura 22 analizamos los esquemas de QT empleados para cada subtipo IHQ y la tasa de pCR conseguida. El subgrupo TNBC es el que consigue una tasa de pCR superior (37.5%) seguido de HER2+ (36%).

Los factores que se asocian a una mayor pCR de forma significativa fueron, además, un valor Ki 67 > 20% (p=0,001), grado histológico 3 (p=0,01), RRHH negativos (p=0,06), ausencia de IVL (p=0,005) y parámetros como un valor de linfocitos más bajo tras el primer ciclo de QT (p=0.07) o NLR más alto tras el primer ciclo (p=0,069). La tasa de pCR también fue superior en aquellas con IMC <25 (pCR 38.8% en IMC<25 vs. 20.9% en IMC>25).

Aunque no están incluidos en la tabla hemos de decir que no se demostró una relación con el número de comorbilidades o fármacos ni depresión. El análisis univariante de los factores que pueden influir en pCR se recoge en la Tabla 12.

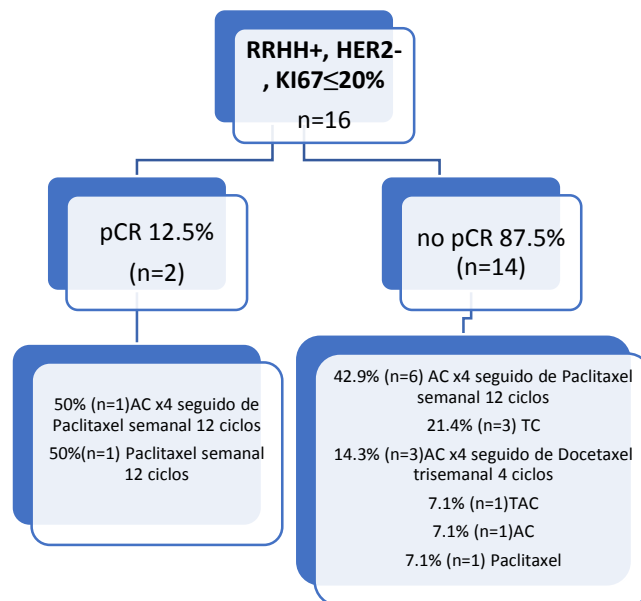
Tabla 12: Análisis univariante de las variables que pueden influir en la pCR

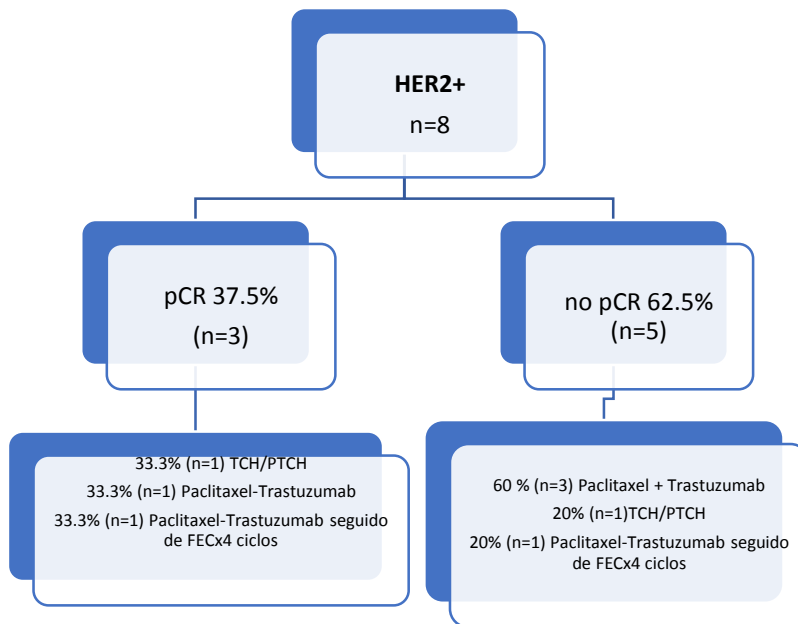
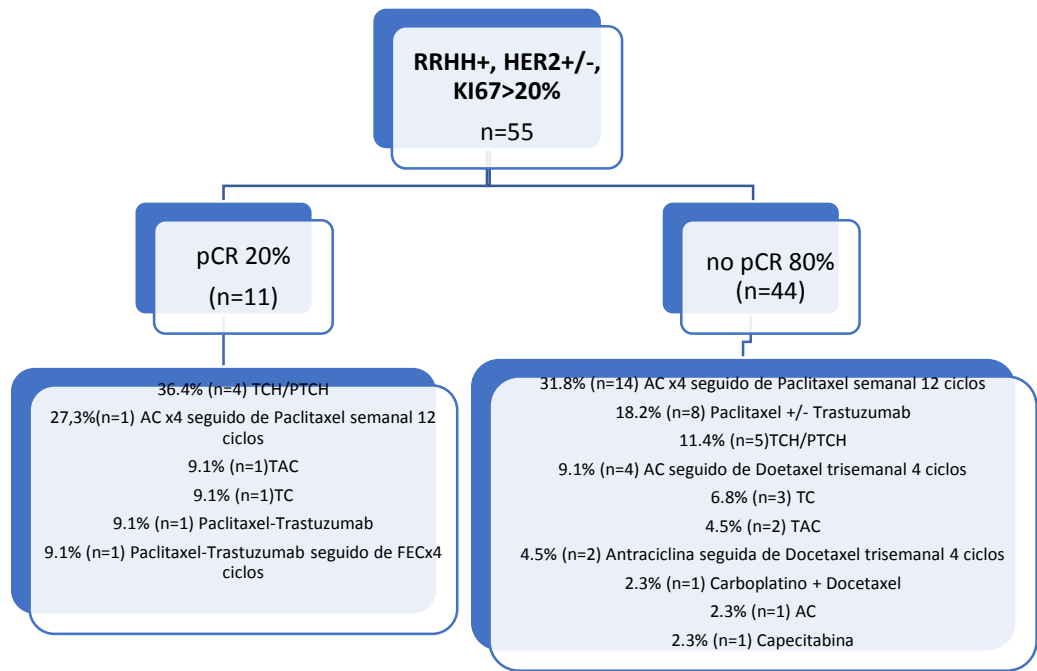
Variable	pCR Sí n=25 (%)	pCR no n=79 (%)	Valor p
Edad			
65-70	10(40)	48(60.8)	0,23
71-75	12(48)	22(27.8)	
76-80	3(12)	7(8.9)	
>80	0	2(2.5)	
Edad Media	70,6±4,5	70±4,6	0,48
Subtipo			
RRHH+, HER2-, KI67<20%	2(8)	14(17.7)	0,22
RRHH+, HER2-/+, KI67>20%	11(44)	44(55.7)	
HER2 Triple negativo	3(12)	5(6.3)	
	9(36)	16(20.3)	
Histología			
Ductal (89)	20(80)	69(87.3)	0,36

Lobulillar (15)	5(20)	10(12.7)	
Tipo de QT			
Mono QT	3(12)	11(13.9)	0,8
Poli QT	22(88)	68(86.1)	
RRHH			
Si (70)	13(52)	57(72.2)	0,06*
No (34)	12(48)	22(27.8)	
Ki 67			
≤20(45)	4(16)	42(53.2)	0,001*
>20% (58)	21(84)	37(46.8)	
Grado histológico			
Grado 1 (13)	0	13(16.5)	0,013*
Grado 2 (51)	14(56)	37(46.8)	
Grado 3(30)	11(44)	29(36.7)	
Linfovascular			
Si (21)	0	21(30.9)	0,005*
No (80)	23(100)	57(69.1)	
Desconocido (3)			
Metformina			
Si (13)	2(8)	11(13.9)	0,66
No (91)	23(92)	68(86.1)	
Estatus nutricional			
IMC≤25	7(28)	11(86.1)	0,1*
>25	18(72)	68(13.9)	
IMC media	27,3±3,2	30 ±4,7	0,007*
Pérdida peso >10% en QT			
Si (25)	1(4)	18(22.8)	0,001*
No (79)	24(96)	61(77.2)	
Tipo de QT			
Mono	3(12)	11 (86.1)	0,8
Poli QT	22(88)	68(13.9)	
Suspensión QT			
Sí	6(24)	16 (19.8)	0,69
No			

	19 (76)	63 (80.2)	
Reducción QT			0,78
Sí	8 (32)	23(28.4)	
No	17 (68)	56 (71.6)	
Recaída			0,37
Si (19)	3(12)	16(20.3)	
No (85)	22(88)	63(79.7)	
Hb previa a inicio QT	14,2 ±1,2	13,6 ±1,2	0,03*
Linfocitos tras 1º ciclo	1346±586	1839 ±1330	0,07*
NLR tras 1º ciclo	4,3±2,9	3,1 ±2,6	0,068*
Post NLR	2,96±1,46	2,87 ±1,82	0,8
Neutrófilos post	3470±1507	3455 ±1270	0,95
Diferencias NLR	0,74 ±1.96	0,42±1,85	0,5
Linfocitos PreQT	2083±910	2093±732	0,9
Neutrófilos PreQT	3917±1390	4428 ±1980	0,23
Ratio NLR basal	2,2 ±1.5	2,4 ±1.6	0,51
Ratio NMR basal	9,8 ±5,6	12 ±9,9	0,3
Ratio LMR basal	6,3 ±1,8	5,3 ±2,8	0,39
Ratio PLR basal	130 ±62	140 ±69	0,5

*Asociaciones $p < 0,20$





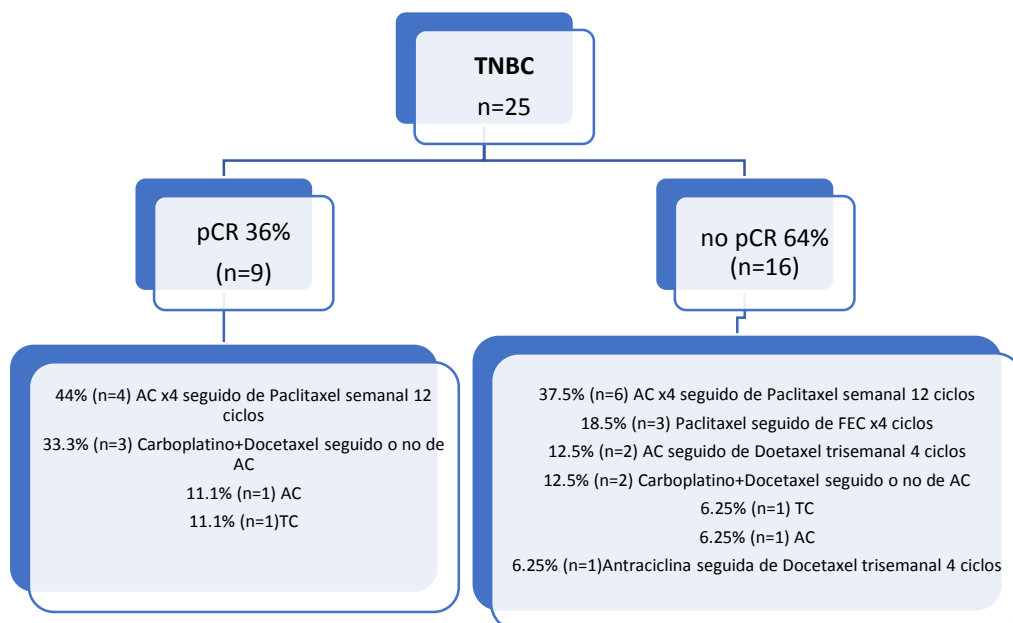


Figura 24: Respuesta patológica obtenida en función del subtipo IHQ

6.2.3: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EVOLUCIÓN:

Al finalizar el análisis del estudio en septiembre de 2018 la mediana de tiempo de seguimiento era de 48 meses (6-149 meses) y se habían documentado 16 fallecimientos (14.2%) entre los 113 pacientes de la serie. De los 16 exitos, 14 fueron a consecuencia del cáncer de mama y los otros 2, libres de enfermedad, fallecieron por insuficiencia cardiaca e insuficiencia respiratoria no relacionadas con los tratamientos.

La tasa de incidencia de mortalidad (TIM) y recaída (TIR) es otra variable creada tras dividir el total de fallecimientos (o recaídas) entre la suma del seguimiento de todos los pacientes incluidos y multiplicarlos por 1000. En nuestra muestra la TIM fue de 2/1000 lo que supone 2 fallecimientos por cada 1000 pacientes mes-persona (16/5361) mientras que la TIR fue de 5/1000 (24/4805) que significa 5 recaídas por cada 1000 pacientes mes-persona.

A) SG y SLE (TEST DE KAPLAN MEYER):

Mediante el test Kaplan Meyer analizamos aquellas variables que de forma aislada y en base a la bibliografía descrita se ha visto que pueden tener relación con la supervivencia.

El tipo de tratamiento recibido influyó en la supervivencia de tal forma que el 75% de la población no había recaído a 77 meses si recibía el tratamiento óptimo (con varios fármacos de QT, así como tratamiento quirúrgico) mientras que descendía a 37 meses (logrank= 0,007) si no se operaba o recibía un esquema de mono QT (por ejemplo, sólo paclitaxel). Sin embargo, este

análisis no determina los motivos de por qué se eligió cada opción terapéutica ni crea un modelo en el que se determine el grado en que influye cada variable (como por ejemplo las comorbilidades, edad... etc.) en el cálculo de la SG o SLE.

En base a la edad, la SLE para el 75% de la población es de 66.5 meses en el grupo de 65-70 años, asciende a 74 meses si tienen entre 71-75 años, pero desciende considerablemente nuevamente a 17 meses si están entre los 76-80 años, aumentando nuevamente a 51 meses a los >80 años (p=0,36).

Si revisamos cómo influye en la supervivencia la pCR mediante Kaplan Meyer se objetivó que el 75% de la población no presentó recaída a los 77 meses si habían conseguido pCR mientras que descendía a 66 meses si no se alcanzaba pCR (logrank= 0,37). En la Tabla 13 se separan la SG y SLE en función de la IHQ y grado de respuesta.

Tabla 13: Relación entre pCR y supervivencia según perfil IHQ

	<u>Población global</u> n=113		<u>Luminal A</u> n=21		<u>Luminal B</u> n=59		<u>HER2</u> n=8		<u>TNBC</u> n=25	
	Percentil	Percent	Percentil	Percent	Percentil	Percent	Percentil	Percent	Percentil	Percent
	75 SLE	75 SG	75 SLE	75 SG	75 SLE	75 SG	75 SLE	75 SG	75 SLE	75 SG
pCR										
Si	66 meses	118 meses	80 meses	118 meses	58 meses	No calculabl e por no	29 meses	38 meses	20 meses	24 meses
No	77 meses (logrank=0,37)	*No alcanzada	77 meses (logrank 0,75)	*No alcanzad a (2 exitus)	*No calculable porque no recaídas (logrank =0,19)	75% (4 exitus)	*No calculado porque no recaídas (logrank =0,26)	64 meses (logrank =0,20)	32 meses (logrank =0,69)	33 meses (logrank =0,6)

Otro de los parámetros implicado en el riesgo de recaída es la IVL. En nuestra muestra, la ausencia IVL parecía tener una relación importante con una probabilidad de no recaída para el 75% de 149 meses vs. 26 meses si la IVL estaba presente (logrank= 0,006).). Para el número de comorbilidades, a medida que aumentaban empeoraba la SLE: 85 meses si <5 comorbilidades y 62 meses para ≥5 (logrank= 0,092).

Analizamos sólo la población TNBC porque es en la que encontramos diferencias en SG y SLE y por el menor seguimiento de las pacientes. En el resto de los subgrupos al necesitar un porcentaje de recaídas del 25% para calcular la SLE del 75% no pudimos extraer conclusiones. En

población TNBC, el 75% de la población no presentó recaída tras 32 meses si conseguían pCR vs. 20 meses en el grupo de no pCR (logrank= 0,69). Ningún paciente recibió sólo un fármaco por lo que no pudimos comparar la diferencia entre esquema de varios citostáticos vs. monoterapia. Del mismo modo que en el global de la población, si no estaba presente la IVL, la probabilidad de no recaída para el 75% de la población era de 33 meses vs. 14 meses si estaba presente IVL (logrank= 0,246). El número de comorbilidades estaba en la mayoría entre 5-6 por lo que no nos permitió el cálculo al no poder comparar todos los rangos. Para el número de fármacos, tampoco alcanzada SLE para el 75% si recibían >3 fármacos, siendo de 24 meses para 0-2 fármacos (logrank= 0,058).

B) FACTORES QUE INFLUYEN EN SLE. MODELO UNIVARIANTE DE COX:

En este apartado, al igual que realizamos para la toxicidad y respuesta, realizamos un análisis univariante de Cox con los datos de supervivencia. Aquellas asociaciones que resulten un valor de $p < 0,20$ son con las que se realizará posteriormente el análisis multivariante para crear un modelo predictivo. La asociación se estableció como Hazard Ratio (HR) en los que un valor inferior a 1 traduce que se comporta como factor protector mientras que HR superior a 1 traduce un factor de riesgo. A diferencia del cálculo extraído por Kaplan Meyer, con el análisis de Cox se puede estimar un modelo de aquellos factores que más puedan influir en la supervivencia. Dado que en nuestra población teníamos muy poco número de fallecimientos, sin alcanzar incluso el percentil 75, decidimos analizar únicamente SLE para toda la población y en las TNBC.

POBLACIÓN GENERAL:

Asociación $< 0,20$ entre cada variable y la SLE:

- **Infratratamiento** ($p=0,01$). HR 3.03 [1.3-7.1] lo que traduce que si tratamos con esquemas de mono QT y no cirugía, el riesgo de recaída aumentaba más de 3 veces.

- **Mono QT vs. Poli QT** ($p=0,1$). HR 0.39 [0.12-1.1]. Emplear varios fármacos de QT disminuyó la probabilidad de recaída en más de un 60%.

- **IVL** ($p=0,04$) HR 2.1 [1.3-3.6]. Si estaba presente, el riesgo de recaída aumentaba en más del doble.

- **Número comorbilidades** ($p=0,12$) HR 1.3 [0.9-1.8]. Cada aumento de una comorbilidad aumentaba el riesgo de recaída en un 30%.

- **Edad** ($p=0,04$) HR 1.06 [1.02-1.12]. Cada aumento de un año aumentaba un 6% el riesgo de recaída.

- **Afectación axilar** ($p=0,07$). HR 1.35 [0.97-1.88]. Su presencia aumentaba el riesgo de recaída en un 35%.

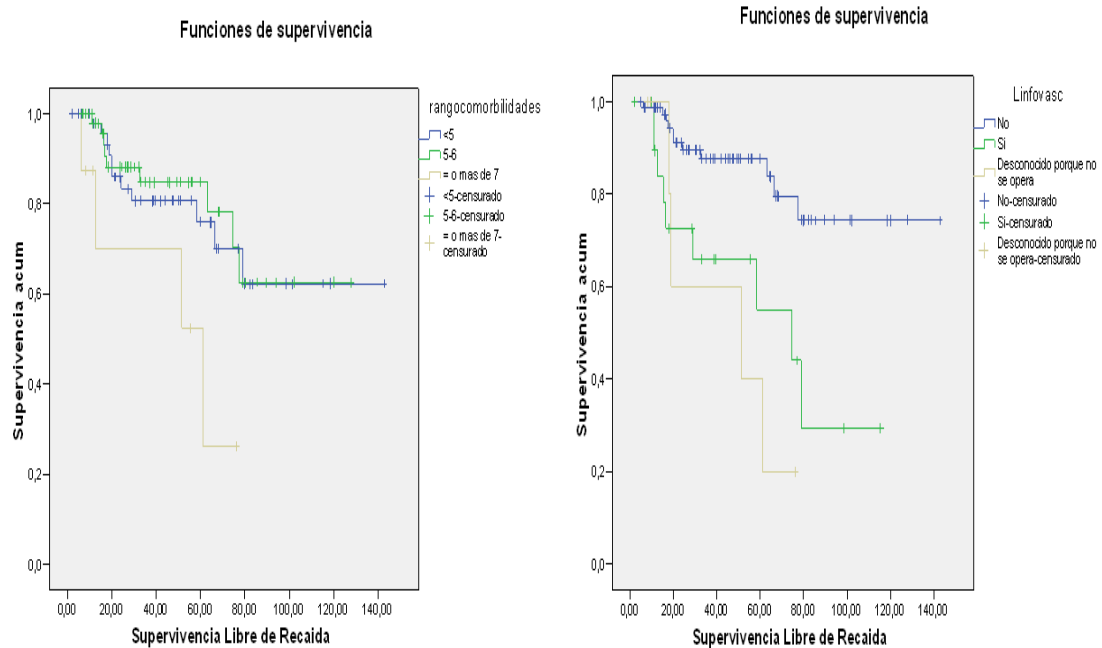
- **pcR vs. No pcR** ($p=0,18$) HR 0.37 [0.09-1.6]. Conseguir Pcr disminuía el riesgo de recaída en 63%.

- **NF** ($p=0,16$). HR 0.41 [0.11-1.43]. La presencia de NF se comportaba como factor protector de recaída.

- **Suspensión de QT** ($p=0,03$). HR 2.9 [1.12-7.6] La suspensión del esquema de QT aumentaba el riesgo de recaída en más de 2 veces.

- **Toxicidad por QT** ($p=0,16$) HR 0.5 [0.18-1.3]. La toxicidad generada tras QT disminuía la recaída en un 50% de los casos.

En la Figura 25 se representa la SLE según comorbilidades, afectación linfovascular en la pieza histológica, esquema de tratamiento y según exista o no infratratamiento.



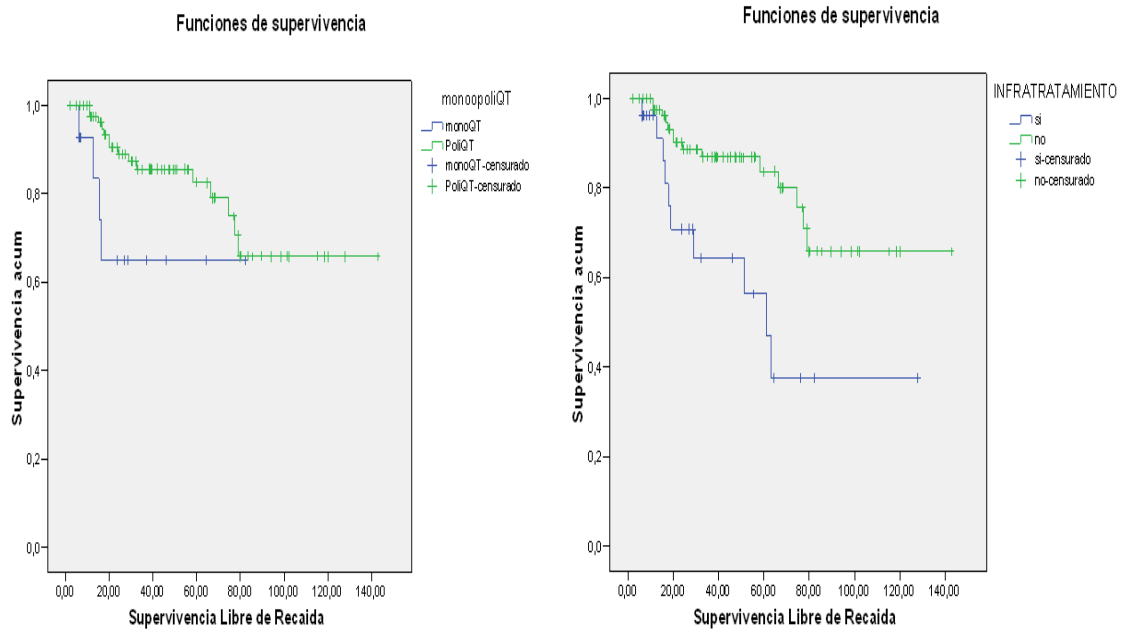


Figura 25: SLE y su asociación con número de comorbilidades, afectación linfovascular, régimen de QT (1 o varios fármacos) e infratratamiento (logrank 0,12; 0,01; 0,1 y 0,01 respectivamente)

Asociación $p > 0.20$ entre variables y SLE:

No presentaron asociación estadísticamente significativa ni el valor de Ki 67 o el IMC (Figura 26).

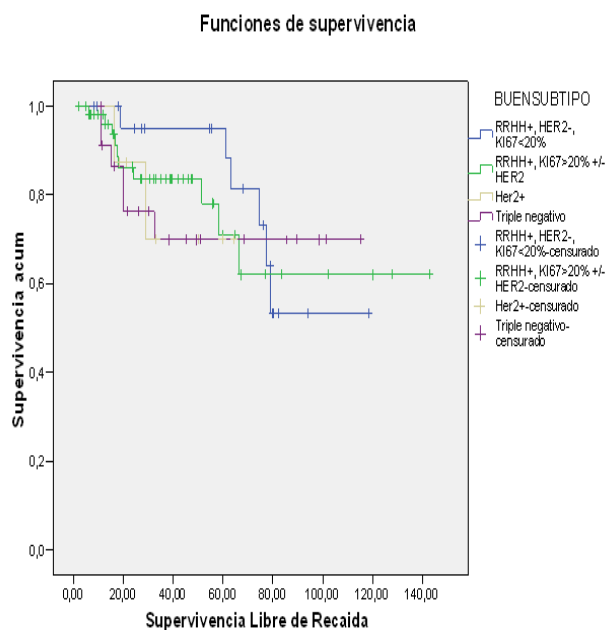


Figura 26: SLE y su asociación con subtipo en población global (logrank= 0,18)

POBLACIÓN TNBC:

Mediante el mismo procedimiento que el realizado para población general, valoraremos con qué factores se podría realizar un modelo del que dependiera la SLE.

Ninguno de los pacientes recibieron un solo citostático por lo que no se pudo evaluar si la poli QT ofrece mejores resultados en SLE que la monoterapia, ni tampoco se el número de comorbilidades por estar en torno a 5-6 en todas las pacientes.

Asociación <0.20 entre cada variable y SLE:

- **Polifarmacia** ($p=0,03$) HR 0.40 [0.17-0.95]. Se trata de un factor protector, a mayor número de fármacos se disminuye el riesgo de recaída al 60%.

- **Suspensión de QT** ($p=0,04$) HR 6.5 [1.1-38]. La suspensión de QT aumenta el riesgo de recaída en más de 6 veces.

- **Toxicidad** ($p=0,058$) HR 0.21 [0.04-1.05]. La toxicidad general disminuía el riesgo de recaída en un 80%.

Asociación >0.20 entre cada variable y SLE:

Tanto pCR como la toxicidad grado 3-4 se comportan como factor protector de recaída con un HR 0.6 [0.11-1.43] y 0.45 [0.09-1.6] respectivamente, pero con una p no significativa ($p=0,6$ y $p=0,36$).

No resultaron estadísticamente significativas las asociaciones de SLE con edad, Ki 67, presencia de IVL, número de comorbilidades o IMC.

C) RELACIÓN DE FACTORES ANALÍTICOS CON LA SLE:

En primer lugar, al igual que en el apartado previo, realizamos un análisis univariante de Cox con los parámetros analíticos y los datos de supervivencia. Aquellas asociaciones que resulten un valor de $p<0,20$ son con las que se realizará posteriormente el análisis multivariante para crear un modelo predictivo, junto con las variables del apartado B que también presentaron un valor de $p<0,20$.

Para **población global** los factores analíticos que presentaron una asociación $p<0,20$ con SLE fueron:

- **Recuento de linfocitos tras el 1º ciclo de QT** ($p=0,004$). HR 0.73 [0.53-1.06]. Cada incremento de 500 unidades tras el primer ciclo disminuía la probabilidad de recaída en

más del 25%. Sin embargo, el aumento de la cifra de neutrófilos al finalizar la QT aumentaba el riesgo de recaída en un 20% ($p=0,012$, HR 1.2 [1.02-1.3]).

- **Un valor elevado de LDH previo** al inicio de tratamiento podía comportarse también como un factor de riesgo ya que cada aumento de 50 unidades aumentaba un 44% el riesgo de recaída ($p=0.14$, HR 1.44 [0.9-1.6]).

No presentaron asociación significativa con SLE la NLR ni cifra de linfocitos previo a QT.

Para **población TNBC** los factores analíticos que presentaron una asociación $p<0.20$ con SLE fueron:

- **NLR basal** ($p= 0,07$) HR 8.9 [1.00-1.013]. Cada aumento de NLR aumentaba el riesgo de recaída en más de 8 veces.
- **PLR basal** ($p=0,049$) HR 1.006 [0.11-1.43]. Cada aumento de unidad de PLR, aumentaba mayor riesgo de recaída en un 6%, por lo que un aumento de 10 unidades aumentaba el riesgo en un 60%. Si lo analizamos por rango superior e inferior a 150, el riesgo de recaída aumentaba hasta 4 veces (HR 4).
- **NMR basal** ($p=0,09$) HR 4.05 [0.81-20.2]. A mayor NMR, el riesgo de recaída podía cuadruplicarse.
- **NLR post QT** ($p=0,15$) HR 1.37 [0.89-1.99]. A mayor NLR, aumentaba el riesgo de recaída en un 37%.

Un aumento de 500 linfocitos previo al inicio del tratamiento de QT también disminuía el riesgo de recaída para TNBC en un 52% (HR 0.48 [0.23-1.01]) con un valor de p cercano a la significación estadística ($p=0,054$).

El siguiente punto para valorar la relación que existe entre cada parámetro analítico en base a los puntos de corte que marcaban los trabajos ya referenciados previamente (128–132) con la SLE y SG se realizó mediante el test de Kaplan Meyer (Tabla 14). Presentar valores bajos de NLR Y PLR se tradujo en mejor pronóstico.

Tabla 14. Kaplan Meyer análisis de SLE y SG en población global y TNBC de acuerdo con NLR, PLR, LMR y NMR*

	SLE				SG			
	Población	TNBC	Población	TNBC	Población	TNBC	Población	TNBC
	global	n=25	global	n=25	global	n=25	global	n=25
	n=104		n=104		n=104		n=104	
	Meses	Logrank	Meses	Logrank	Meses	Logrank	Meses	Logrank
	(95% CI)	P	(95% CI)	P	(95% CI)	P	(95% CI)	P
NLR		0,42		<0,001*		0,38		0,032*
≤3.33	105 (91-119)		89 (70-109)		122 (110-135)		90 (71-111)	
>3.33	79 (50-109)		11 (10-42)		116 (99-134)		24 (22-45)	
PLR		0,12		0,028*		0,08		0,07
≤150	100 (87-116)		97 (80-116)		121 (107-136)		98 (78-116)	
>150	89 (66-112)		42 (6-76)		108 (86-130)		48 (18-79)	
LMR		0,13		0,36		0,42		0,40
≤5.46	99 (83-115)		80 (56-105)		119 (105-132)		81 (57-107)	
>5.46	81 (77-100)		78 (57-99)		123 (103-143)		79 (58-99)	
NMR		0,45		0,09		0,45		0,06
≤9.65	105 (91-119)		97 (79-116)		112 (101-123)		98 (80-117)	
>9.65	79 (50-109)		40 (12-69)		116 (99-134)		44 (18-71)	

*Asociaciones significativas

Otra forma de estudiar la asociación de estos parámetros con la supervivencia es marcar un punto de corte y describir qué ocurre a 1,3 y 5 años; esto datos aparecen en la Tabla 15. En la población global si diferenciamos en función de PLR bajo vs. alto, hubo diferencias significativas en SLE a 3 años (85.1% vs. 63.6%, $p = 0,04$) y en SG a 3 años (89.3% vs. 68.1%, $p = 0,03$), mientras que hubo una tendencia hacia la significación estadística para la asociación entre SLE a 3 años y LMR ($p = 0,06$). Entre los 25 pacientes con TNBC, también hubo diferencias significativas en la SLE estimada a 3 años para NLR baja vs. alta (71.6 vs. 0%, $p = 0,03$) así como para la SG a 3 años (71.6% vs. 0%, $p = 0,03$).

Tabla 15. Análisis univariante de la SLE y SG estimado a 1, 3 y 5-años según NLR, PLR, LMR y NMR*

	SLE						SG					
	1-año		3-años		5-años		1-año		3-años		5-años	
NLR		0,41		0,67		0,16		0,4		0.36		0,33
<3.33	84.5%		79.6%		69.2%		97.6%		84.7%		74.4%	
>3.33	75%		70%		33.3%		92.3%		70%		50%	
PLR		0,09		0,05*		0,09		0,9		0.03*		0,22
<150	87.7%		85.1%		74%		97%		89.3%		77.7%	
>150	71.4%		63.6%		50%		96.5%		68.1%		61.1%	
LMR		0,08		0,06		0,28		0,5		0.18		0,89
<5.46	76.6%		71.7%		58.8%		95.4%		78.2%		70.6%	
>5.46	95.6%		91.3%		81.8%		100%		91.3%		72.7%	
NMR		0,2		0,9		0,57		0,9		0.3		0,14
<9.65	76.9%		78.9%		80%		96.4%		86.8%		80%	
>9.65	90.3%		77.4%		60%		97.6%		77.4%		60%	

*Asociaciones significativas

En la Tabla 16 reportamos el análisis univariante que analizaba tanto los factores analíticos como los previamente reportados (comorbilidades, esquema de QT, medicación...) poniendo como variable dicotómica la recaída a 3 años. El estudio sólo se pudo realizar en 69 pacientes ya que las restantes fueron incluidas en los últimos 3 años y no tenían seguimiento suficiente. Los valores de PLR ($p=0,05$), cifra de linfocitos ($p=0,01$), poli QT ($p=0,04$), número de comorbilidades ($p=0,02$), polifarmacia ($p=0,005$) y estadio clínico ($p=0,03$) se asociaban con mejor SLE a 3 años. Realizamos el mismo estudio para la población TNBC pero no se observó una asociación significativa entre ninguno de los parámetros y la SLE a 3 años.

Tabla 16. Análisis univariante de SLE a 3 años de los 69 pacientes con seguimiento superior a 3 años

Variable	<u>Sin recaída a 3 años</u>	<u>Con recaída a 3 años</u>	<u>Valor p</u>
	n=54 (%)	n=15 (%)	
Edad			0,74
65-70	31 (57.4)	8 (53.3)	
71-75	17 (31.5)	4 (26.7)	
76-80	5 (9.3)	2 (13.3)	
>80	1 (1.8)	1 (6.7)	
Fármacos			0,005*
0-2	20 (37)	11 (73.3)	
3-6	28 (51.9)	1 (6.7)	
7-10	6 (11.1)	2 (13.3)	
>10	0	1 (6.7)	
Comorbilidades			
<5	29 (53.7)	7 (46.7)	0,02*
5-6	25 (46.3)	6 (40)	
≥7	0	2 (13.3)	
Estadio radiológico			
IA	3	0	
IIA	13 (5)	0	0,03*
IIB	12 (2)	3 (2)	
IIIA	7 (2)	4 (1)	
IIIB	12 (2)	5 (2)	
IIIC	7 (1)	3 (1)	

NLR			0,49
≤3.33	47 (87)	12 (80)	
>3.33	7 (13)	3 (20)	
PLR			0,05*
≤150	40 (74.1)	7 (46.7)	
>150	14 (25.9)	8 (53.3)	
LMR			0,06*
≤5.46	33 (61.1)	13 (86.7)	
>5.46	21 (38.9)	2 (13.3)	
NMR			0,8
≤9.65	30 (55.6)	8 (53.3)	
>9.65	24 (44.4)	7 (46.7)	
Neutrófilos			0,09*
≤2650	9 (16.7)	0 (0)	
>2650	45 (83.3)	15 (100)	
Linfocitos			0,01*
≤1750	16 (29.6)	10 (66.7)	
>1750	38 (70.4)	5 (33.3)	
Regimen QT			0,04*
Poliquimioterapia	50 (92.6)	11 (73.3)	
Monoquimioterapia	4 (7.4)	4 (26.7)	
pCR			
Si	14 (25.9)	0 (13.3)	0,31
No	40 (74.1)	13 (86.7)	

*Asociaciones con $p < 0.20$

6.3 PREDICCIÓN MULTIVARIANTE:

6.3.1 MODELO MULTIVARIANTE PARA TOXICIDAD:

A) TOXICIDAD (Tabla 17):

Las conclusiones del análisis univariante para toxicidad presentados previamente (Tabla 8) mostraron que:

-Hubo diferencias estadísticamente significativas: existía asociación con la pérdida de peso, reducción de dosis de QT y cifra de neutrófilos al finalizar tratamiento de QT.

-Hubo diferencias cercanas a significación estadística ($\leq 0,20$) con la polifarmacia, tipo de QT, LMR basal y NLR al finalizar el tratamiento.

Permanece en el análisis multivariante la reducción de dosis, con más de 6 veces de riesgo de toxicidad si se produce una reducción de dosis; y también el valor de neutrófilos al finalizar la QT que se comportaba como factor protector ya que un aumento de 500 neutrófilos al finalizar la QT disminuía la probabilidad de desarrollar una toxicidad general en un 21%.

Tabla 17: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de toxicidad.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Reducción de dosis de QT			
No	1 (ref.)		
Si	6.2	(1.37-28.5)	,02
Neutrófilos al finalizar QT (/500 ml/mm ³)	.79	(.65-.96)	,02

B) NEUTROPENIA FEBRIL (Tabla 18):

Como resumen del análisis univariante reflejado en la Tabla 10 se objetivó que:

- Hubo diferencias estadísticamente significativas con status nutricional, tipo de QT, reducción de dosis de QT y valores de LDH.

- Hubo diferencias cercanas a significación estadística ($\leq 0,20$) con la pérdida de peso, suspensión de QT y PLR.

Antes de introducirse en el modelo multivariante, se elimina la mono y poli QT porque separan perfectamente la posibilidad de NF, al no haber ningún caso tratado con poli QT que presente NF. Permanece en el análisis multivariante la LDH, de manera que a medida que aumenta en 50 unidades, también mayor riesgo de NF en un 50%. En los pacientes en los que se necesitó una reducción de dosis, se relacionó con un mayor riesgo de haber presentado NF, ya que esta reducción de dosis se realiza por haberse producido un tipo de toxicidad y la NF es una forma de toxicidad.

Tabla 18: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en el riesgo de desarrollar NF

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Reducción de dosis de QT			
No	1 (ref.)		
Si	4.4	(1.6-12.3)	,004
LDH/50 (UI/L)	1.5	(.97-2.4)	,06

C) HOSPITALIZACIONES (Tabla 19):

Como resumen del análisis univariante mostrado en la Tabla 11:

-Hubo diferencias estadísticamente significativas: LDH, reducción de dosis de QT.

-Hubo diferencias cercanas a significación estadística ($\leq 0,20$), suspensión de QT, pérdida de peso y comorbilidades.

Permanecen las mismas variables que para la NF, a medida que la LDH aumentaba en 50 unidades aumentaba la probabilidad de ingreso en hasta un 90%. En los pacientes en los que se necesitó una reducción de dosis, se relacionó con un mayor riesgo de haber sido hospitalizado, ya que esta reducción de dosis, al igual que ocurría para la NF, se realiza por haberse producido un tipo de toxicidad y el ingreso traduce generalmente una forma de toxicidad.

Tabla 19: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en el riesgo de hospitalizaciones durante el tratamiento de QT.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Reducción de dosis de QT			
No	1 (ref.)		
Si	3.4	(1.3-8.9)	,01
LDH/50 (UI/L)	1.9	(1.2-3.03)	,006

6.3.2 MODELO MULTIVARIANTE PARA RESPUESTA HISTOLÓGICA:

Se realizó el mismo procedimiento que para el análisis de la toxicidad. Como resumen del análisis univariante de la Tabla 12:

-Hubo diferencias estadísticamente significativas: Ki 67, grado histológico, IVL, IMC, pérdida de peso y valor de Hb.

-Hubo diferencias cercanas a significación estadística ($\leq 0,20$) fueron la cifra de NLR tras primer ciclo y cifra de linfocitos tras 1º ciclo.

En primer lugar hemos eliminado del modelo la IVL ya que separa perfectamente la posibilidad de pCR vs. no pCR, al no haber ningún caso que presente respuesta patológica completa y haya presentado afectación linfovascular. Posteriormente, de las restantes, tenemos que el valor de Ki67 en función si $>$ o $< 20\%$ aumentaba la probabilidad de respuesta en más de 3 veces, así como el grado de AP que aumentaba la respuesta en 2 veces. Otro factor que aumentaba pCR era el valor de Hb (cada aumento de una unidad de Hb aumentaba la respuesta en casi 2 veces). Se comportaban como factores protectores la pérdida de peso de más del 10% (si se producía reduce pCR en 80%) y la cifras de linfocitos tras el primer ciclo, ya que un aumento de 500 unidades tras el primer ciclo disminuye la posibilidad de pCR en hasta un 46%.

Tabla 20: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en pCR durante el tratamiento de QT

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Ki 67			
$\leq 20\%$	1(ref.)		
$> 20\%$	3.4	(.85-13.6)	,08
Grado histológico			
Bajo	1(ref.)		
Alto	2.02	(.9-4.5)	,09
Linfocitos tras 1º ciclo (ml/mm ²)/500	.54	(.33-.89)	,01

Pérdida de peso >10% en QT			
No	1 (ref.)		
Si	.19 (0.02-1.4)		,12
Hemoglobina (g/dl)	1.8 (1.15-3.1)		,01

6.3.3 MODELO MULTIVARIANTE PARA SUPERVIVENCIA:

A) ANALISIS MULTIVARIANTE COX EN POBLACIÓN GLOBAL (Tabla 21):

En el modelo multivariante la suspensión del tratamiento QT aumenta el riesgo de recurrencia en más de 5 veces, al igual que presentar afectación vascular, que aumenta el riesgo en más de 4 veces o presentar afectación linfática que aumenta el riesgo de recaída también en 5 veces. Se comportan como factores protectores la cifra de linfocitos tras el primer ciclo, por cada aumento en 500 unidades disminuye el riesgo de recaída en un 30%, al igual que presentar cualquier tipo de toxicidad que disminuye el riesgo de toxicidad en un 80%. Al igual que en los apartados previos, la toxicidad traduce una mejor supervivencia pero si esta conlleva una suspensión del tratamiento, la supervivencia es claramente inferior.

Tabla 21: Modelo de regresión multivariante de Cox para supervivencia libre de recaída en población global

Variabes	Hazard Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Suspensión de QT			
No	1 (ref.)		
Si	5.6 (1.9-16.5)		,002
Toxicidad general			
No	1 (ref.)		
Si	.18 (.05-.56)		,003
Afectación linfovascular			
No	1 (ref.)		
Si	4.2 (1.45-12)		,008
Cifra linfocitos tras 1º ciclo/500	.70 (.47-1.04)		,08
Estadio ganglionar			
N0	1 (ref.)		
N+	5.2 (1.05-25.6)		,004

B) ANALISIS MULTIVARIANTE COX EN POBLACIÓN TNBC (Tabla 22):

Las pacientes que presentaron toxicidad presentan menor riesgo de recaída pues disminuye el riesgo hasta el 88%, al igual que aquellos que emplean varios fármacos con una reducción de riesgo de recaída del 83%. Sin embargo, la suspensión de QT aumenta claramente el riesgo de recaída en más de 200 veces (dato muy extremo por la escasez de casos) y un valor basal de PLR superior a 150 aumenta en 8 veces el riesgo de recaída.

Tabla 22: Modelo de regresión multivariante de Cox para supervivencia libre de recaída en TNBC

Variables	Hazard Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Toxicidad general			
No	1 (ref.)		
Si	.012	(.01-2.01)	,09
Número fármacos concomitantes	.17	(.03-1.08)	,06
Suspensión de QT			
No	1(ref.)		
Si	240	(.78-750)	,06
PLR≤150	1(ref.)		
PLR>150	8.6	(.57-130.1)	,12

C) ANALISIS MULTIVARIANTE de SLE a 3 años (Tabla 23):

Igual que en los demás apartados se eligieron aquellas variables que en el análisis univariante de la Tabla 16 presentaron una asociación con la supervivencia con una $p < 0.20$:

-Hubo diferencias estadísticamente significativas con: Comorbilidades, polifarmacia, estadio clínico, PLR, cifra de linfocitos previa al inicio de QT, tipo de tratamiento, infratratamiento.

-Hubo diferencias cercanas a significación estadística ($\leq 0,20$) con: LMR, valor de neutrófilos previos a QT e IMC.

Se elige la expresión en forma de variable continua para número de fármacos, comorbilidades e IMC para tener mejor poder estadístico. No se incluye estadio tumoral ya que hará perder poder al tener muy pocos pacientes dentro de cada grupo.

En el estudio multivariante permaneció la polifarmacia (OR 4.9), la cifra de linfocitos previos al inicio de QT (OR 4.6) y el esquema de QT (mono o poli QT) con un aumento en la supervivencia a 3 años de hasta 23 veces si se trataban con varios citostáticos.

Tabla 23: Modelo de regresión logística de las variables más significativas en el estudio univariante y su influencia en la SLE a 3 años.

Variables	Odds Ratio	IC 95%	Sig. (p)
Número fármacos concomitantes	4.9	(1.2-18)	,02
Esquema QT			
Mono QT	1(ref.)		
Poli QT	23.56	(1.86-298.3)	,02
Linfocitos previos al inicio de QT (ml/mm ²)/500	4.6	(1.1-19)	,04

Para TNBC en el análisis multivariante no se encontró ninguna variable estadísticamente significativa (probablemente por bajo número de casos, n=18).

D) RELACIÓN SUPERVIVENCIA Y TOXICIDAD:

Finalmente creamos un modelo de supervivencia en base al modelo de toxicidad previa y comprobamos, como reflejamos previamente, que los pacientes que presentaban mayor toxicidad vivían más. Se realiza una curva de supervivencia en base al modelo de toxicidad generado para la toxicidad hematológica, mostrando una supervivencia del 87,7% en el grupo de toxicidad vs. 84,2% en el grupo de no toxicidad con una p=0,33 (Figura 27). Si miramos la toxicidad no hematológica grado 3-4, recaen 7 de los 57 pacientes (12.3%) mientras que los que no tienen toxicidad recaían en 12 de los 47 (25.5%) (logrank=0,07).

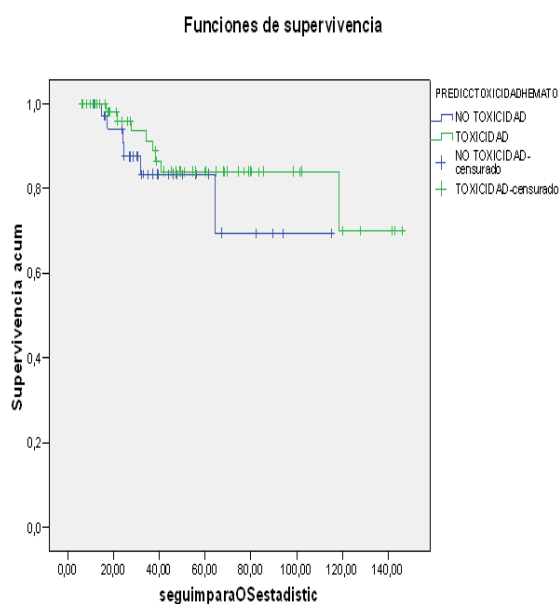


Figura 27: Modelo predictivo de supervivencia en función a toxicidad hematológica

Realizamos un análisis con la curva de Kaplan Meyer entre las distintas formas de toxicidad y la recaída o exitus. Únicamente existía una asociación estadísticamente significativa para cualquier tipo de toxicidad empleando el test logrank en cuanto a exitus ($p=0,049$) y cercana a la significación estadística para la recaída ($p=0,2$). No existía relación entre la toxicidad y supervivencia o recaída para la toxicidad y para la respuesta tumoral.

Si vamos un paso más allá y analizamos la relación de cada tipo de toxicidad con la supervivencia, obtenemos que la presencia de diarrea conlleva mejor SLE, sin ningún caso de recaída en los pacientes que presentaron diarrea por lo que no se ha alcanzado la SLE para el 75% de los pacientes con diarrea vs. 61 meses (logrank= 0,01) en los que no la presentaron.

Las pacientes que presentaron neuropatía tuvieron mejor SLE: 77 meses para el grupo que presenta neuropatía vs. 66 meses si no neuropatía y para la astenia ocurrió algo similar: 77 meses si astenia vs. 61 meses si no astenia; aunque en ambos casos no fueron significativos (logrank 0,62 y 0,54 respectivamente).

De la misma forma para la neutropenia de cualquier grado, presentaron mejor SLE, 77 meses vs. 51 meses para el grupo que no presentó neutropenia (logrank= 0,05). Sin embargo, para la toxicidad en forma de anemia ocurrió al revés, con mayor supervivencia si no toxicidad: 28 meses si no anemia vs. 74 meses si anemia (logrank= 0,2). Si tenemos en cuenta en global cualquier tipo de toxicidad hematológica (anemia, plaquetopenia o anemia) los datos siguen mostrando una mejor SLE a favor de mayor toxicidad: 78 meses para el grupo que presenta toxicidad hematológica vs. 58 meses en el que no (logrank= 0,2).

Finalmente, ocurrió igual para ingresos, que traducen una mejor supervivencia (78 meses si ingresan vs. 58 meses si no ingresan (logrank=0,19)).

7. Discusión

7. Discusión:

El objetivo de esta tesis doctoral consiste en describir factores predictivos de respuesta y toxicidad a un tratamiento neoadyuvante en pacientes >65 años.

La obtención de pCR tras el tratamiento neoadyuvante es el factor pronóstico más importante (19) y por ello es la variable sobre la que hemos estudiado qué parámetros pueden influir sobre ella. Hoy en día la pCR se considera una variable subrogada a la SG. Una ventaja de la QT previa a la cirugía es que su eficacia es observada directamente, mientras que esta información se pierde cuando el tratamiento sistémico se administra después de la intervención del tumor primario. Sin embargo, en población anciana dado que son excluidos de la mayoría de ensayos clínicos, desconocemos si conseguir pCR también se traduce en una mejor SG para todos los subtipos IHQ. Tampoco sabemos cuál es el perfil de pacientes con tumores RRHH+ en el que se podría evitar la QT neoadyuvante y recibir sólo HT sin un detrimento en respuesta ni supervivencia, ya que esta decisión terapéutica se tomaba muchas veces en función de la edad (46).

Respecto a la toxicidad, tradicionalmente se establecía que a mayor edad los esquemas de QT eran más tóxicos y los pacientes presentaban un mayor número de complicaciones que no permitían completar el tratamiento (87). En la actualidad la VGI y los scores de Hurria y/o CRASH pueden ayudar a predecir la toxicidad (101). La incorporación de cifras de plaquetas, neutrófilos o linfocitos y los ratios derivados de ellas, tanto previo al inicio de una terapia como sus cambios durante el tratamiento (147).

En cuanto a la SG, los ensayos en cáncer de mama neoadyuvante como NSABP B-18 ó B-27 mostraban una SG a 5 años del 83%; un 51% tenía menos de 50 años y otro 49% > 50 años (18,52). En nuestra serie, la mediana de SG todavía no se ha alcanzado, pero la SLE para el 75% de la población fue 61 meses, por lo que los datos parecen que aún con un escaso seguimiento, son prometedores en una población que refleja la práctica diaria asistencial.

Sin embargo, el beneficio de un tratamiento neoadyuvante en cáncer de mama difiere según el subtipo IHQ tanto en términos de respuesta como de supervivencia. Además los tumores pobremente diferenciados con una alta tasa de proliferación y sin expresión de RRHH son más sensibles a la QT y se asocian con un mayor porcentaje de pCR (51). Por el contrario, en población adulta, los tumores bien diferenciados con una baja tasa de proliferación y con expresión de RRHH tienen menos probabilidades de conseguir pCR después de QT y, de hecho, su impacto en supervivencia también es inferior (23).

Para responder a los objetivos de esta tesis doctoral compararemos los datos de nuestra serie con lo publicado acerca de toxicidad, respuesta al tratamiento y supervivencia en cáncer de mama neoadyuvante. Desgranaremos si en nuestra población el beneficio de pCR se refleja también en una mejor supervivencia, si la edad está asociada con la toxicidad o si los nuevos factores/ escalas empleadas en otros tumores también pueden predecir una mayor toxicidad y/o respuesta en nuestra muestra. Quiero recordar que la comparabilidad con los datos de la literatura ha sido compleja por la heterogeneidad de los dominios incluidos en la VGI así como sobre los puntos de corte para los parámetros analíticos, el estadio y el tipo tumoral.

7.1. CARACTERÍSTICAS BASALES:

¿Se corresponden las características basales de los pacientes de la muestra con las características basales de los pacientes con cáncer de mama >65 años reportado en la literatura?

Nuestra serie incluye la totalidad de las pacientes diagnosticadas de >65 años y remitidas al servicio de Oncología de dos centros de Madrid para recibir tratamiento neoadyuvante. Es importante destacar que el tratamiento de QT o HT únicamente se plantea en pacientes con buen ECOG al tener que acudir al Hospital de forma periódica para monitorizar la eficacia y toxicidad del tratamiento y por tanto esto ya supone un sesgo de selección pues. Aquellas con ECOG ≥ 2 candidatas a neoadyuvancia ya no fueron derivadas. Sin embargo, el deterioro del ECOG secundario a la enfermedad no es habitual en cáncer de mama no metastásico, que tiene una intención curativa y por tanto afirmamos que nuestra población sí es representativa del total de pacientes diagnosticadas con >65 años.

La recogida de datos se realizó en dos hospitales del área sur de Madrid que incluyen una población de referencia de >500.000 habitantes. Todas ellas vivían en un radio de 40 km por lo que se consideró que estaban cercanas al Hospital sin precisar desplazamientos desde fuera de la Comunidad Autónoma de Madrid para recibir el tratamiento.

Por otra parte, si quisiéramos estudiar el porcentaje de pacientes ancianas con cáncer de mama que expresan RRHH (proporción que aumenta a mayor edad) sí estamos infra estimando este subgrupo con los datos de nuestra muestra, ya que si no presentan afectación ganglionar o el tamaño tumoral es ≤ 2 cm son candidatas a tratamiento quirúrgico de entrada y no estarían incluidas en esta serie.

La muestra no es homogénea por rangos de edad al presentar el 82.3% entre 65-75 años, por tanto debemos tomar con cautela las conclusiones extraídas de la población de >80 años por su escasa representatividad. Esto ocurre por tres motivos: por una parte la incidencia de cáncer es superior en esa franja de edad; también es más frecuente el seguimiento por parte de

ginecólogos por otros motivos y por la realización de un screening no indicado pues tal y como hemos comentado previamente sólo se recomienda hasta los 69 años con una evidencia limitada a partir de los 70 años (45). De hecho las guías SIOG y European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) recomiendan individualizar entre los 70-75 años según estado general y esperanza de vida (68). Por otro lado a mayor edad aumenta el porcentaje de tumores hormonossensibles y ya sea por tener un tamaño pequeño y/o ausencia de afectación ganglionar pueden someterse directamente a cirugía, tendremos como consecuencia que menos pacientes de >75 años son candidatos a neoadyuvancia respecto a los que presentan edades más jóvenes (148).

Con la edad, también aumenta el porcentaje de tumores incidentales, relacionado con el soporte socio familiar entre otros factores. En un estudio publicado en 2019 se identificaron 274 casos de cáncer incidental (pulmón, próstata, colorectal y mama) en pacientes ancianos, de los cuales hasta un tercio de los pacientes vivían solos, un 50% tenía menos de una educación básica y un 10% recibía ayuda económica de sus familiares. Además el soporte social era realizado principalmente por las esposas, por lo que las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama vivían solas hasta en un 38.9 % (30.6% en población global) y tenían buen soporte socio familiar tan sólo un 20.8% (149). Por tanto, en mujeres añosas, la incidencia de cáncer incidental y en estadio avanzado es superior porque viven solas, no quieren generar más cargas a sus familiares o el propio desconocimiento (se diagnostican cuando acuden al Hospital por otros motivos o les ducha algún familiar, y por tanto suelen ser tumores de mayor tamaño).

Finalmente, añadir que nuestra población está formada exclusivamente por mujeres así como se refleja en la literatura. Se sabe que hasta en un 1 % puede aparecer en varones y la edad media de presentación es más tardía que en mujeres, en torno a los 60 años (148).

¿Se corresponde el tratamiento recibido con lo reportado para cada subtipo de cáncer de mama?

Sí, y fue acorde con lo que se recoge en las guías clínicas puesto que el tratamiento estándar neoadyuvante consiste en QT +/- fármacos antiHER2, en función del subtipo, seguido de cirugía y RT (si se realiza cirugía conservadora y/o existe afectación axilar) y bloqueo antiHER2 durante 1 año u HT en caso de expresar RRHH+ durante 5 años (34,35). En toda la muestra se había determinado HER2 ya que las pacientes se diagnosticaron a partir de 2005 y en ese momento ya era obligatoria su medición. La cirugía más frecuente fue la mastectomía al igual que en otros estudios de población anciana (150).

Para comparar el número de ciclos de QT o necesidad de ajuste de dosis con lo reportado en la bibliografía, partimos de que la mayoría de los trabajos no incluyen población anciana, y en los que sí la recogen no describen el número de ciclos ni la reducción de dosis; de igual modo tampoco se detallan las dosis de RT recibidas (31,33).

¿Está recogida alguna otra variable que nos pueda ayudar en la valoración geriátrica?

La VGI consiste en una herramienta heterogénea y no estandarizada (101). En base a la literatura y con el objetivo de ser capaces de realizar una valoración práctica en el día a día, sí que hemos añadido parámetros no incluidos en la VGI como son el conocimiento de la situación social, la valoración de la pérdida de peso durante el tratamiento o parámetros analíticos como las cifras de neutrófilos, linfocitos o plaquetas ya que parecen comportarse como factores pronósticos (132,151,152).

También hemos correlacionado la puntuación que obtendrían nuestros pacientes según la escala de Hurria y CRASH validada para predecir toxicidad en una población con diferentes tipos de tumores sólidos y comparar dicho puntaje con la toxicidad observada en nuestra serie.

Variables clínicas y forma de diagnóstico:

En nuestra muestra destaca, como ya dijimos, una mayor proporción de mujeres entre los 65-75 años (82.3%), tumores RRHH (100% en >80 años), axila afecta (100% en ≥75 años) y con un mayor número de comorbilidades al aumentar la edad (87.5% en >80 años).

El número de enfermedades concomitantes no fue proporcional al número de fármacos que tomaban (Tabla 2). La medicación ansiolítica, analgésica o psiquiátrica no se recoge en el score de Charlson y en consecuencia el número de comorbilidades por esta escala puede resultar bajo a pesar de que la paciente emplee varios fármacos. Un nuevo Score en el que se incluyan enfermedades como la ansiedad o depresión podría ser una herramienta útil para valorar si estas enfermedades afectan la toxicidad derivada de QT; de la misma forma se podrían definir familias de fármacos la polifarmacia en lugar del número.

Por otro lado existe controversia en la literatura sobre si el número de comorbilidades aumenta con la edad. Por ejemplo, en el estudio de Okonji con 326 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en estadio precoz se resalta que el número no varía a partir de los 75 años. Definen además que a pesar de tener indicación de tratamiento citostático no lo reciben (106,153). Si tomamos como punto de corte la edad de 80 años, la proporción de pacientes con >3 comorbilidades apenas aumentaba respecto a los <80 años (39 y 32%) (66). Algún autor incluso ha reportado que el número podía disminuir a partir de esta edad (154). Sin embargo otros

autores refieren que el número de comorbilidades sí aumenta a mayor edad, considerándolas como un marcador de fragilidad (71). En nuestra población, si bien debemos insistir en el escaso número de casos con >80 años, sí describimos un mayor número de comorbilidades conforme aumenta la edad (Tabla 2).

Del mismo modo, a mayor edad tampoco demostramos un aumento en IMC y no siempre se ha correlacionado con un mayor número de comorbilidades tal y como refleja algún trabajo en población anciana no oncológica (118).

La proporción de cada perfil IHQ en nuestra muestra es similar a los datos de la literatura, con un aumento de la expresión de RRHH a mayor edad (66). La revisión más amplia con población anciana exclusiva es la realizada en el año 2000 en la que a partir de datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) con >200.000 pacientes de > 55 años) se describió un aumento de los subtipos lobulillar y mucinoso conforme aumentaba la edad (6% en >85 años vs. 1% en <65 años). Además el tamaño tumoral se incrementaba con la edad hallando tumores <1 cm únicamente en 8% de >85 años vs. 13% en <65 años y expresión de ER + en un 83% en pacientes de 55-64 años, 87% en 65-74 años y hasta un 91% en > 85 años(43). Más recientemente, usando PAM50, el porcentaje de tumores luminales A aumenta: 15% en 40-49 años hasta el 32% en 70-93 años; los TNBC disminuyen: 26% en 40-49 años vs. 9% en 70-93 años y se mantienen estables los luminal B (32% en 40-49 vs. 39% 70-93 y HER2+ (11 vs. 12%) (45). Estos resultados coinciden con los de nuestra muestra en cuanto a que la población que expresa RRHH es la más frecuente y el porcentaje de luminal A se incrementa con la edad. Las proporciones son similares para luminal B (30.1%) y HER2+ (7.1 %) aunque con más casos de TNBC (22.1 %) y menos luminales A (18.6 %) ya que este subgrupo tal y como explicamos puede someterse directamente a cirugía y no estar incluidas en nuestra serie. Además, la muestra que presentamos era candidata a tratamiento neoadyuvante y por ello también el mayor número de TNBC (Tabla 2). Respecto a la histología, el más frecuente fue el carcinoma ductal que se presentó en 90 mujeres (84.1%) seguido del lobulillar en 17 (15.9%) pero no se encontró una asociación con la edad.

Si analizamos conjuntamente el estadio clínico y subtipo IHQ, en un estudio turco de 238 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadios I-III con >70 años, el porcentaje de tumores cT4 era del 5.7% entre 70-80 años mientras que aumentaba a 17.4% en >80 años, con un mayor porcentaje también de grado histológico 3 (26.6% vs. 28.3%) y ER positivo (78.1% vs. 82.6%) e IVL (155). En el registro del SEER (año 2000) la proporción de HER2- aumentaba con la edad (43) y no se diferenciaban estadios, sin embargo trabajos más recientes que emplean la firma genética

Prosigna definían un porcentaje estable de HER2, con un aumento de tumores luminales y descenso de tumores basales, sin diferenciar tampoco por estadios cada subtipo IHQ (44).

Nuestros datos recogen que a partir de los 75 años, más del 70% de los casos son estadios III por afectación ganglionar. La IVL también aumenta a mayor edad. Como diferencias respecto a la literatura, destacamos un menor número de casos de grado histológico III, al igual que el valor medio de Ki67 que es del 33% entre 75-80 años y desciende a $\leq 20\%$ en mayores de 80 años.

Respecto a la forma de diagnóstico ésta apenas aparece reflejada en los estudios revisados. Sí se describe que la mayoría de las pacientes ancianas, al igual que la población adulta, se someten a RMN, PAAF, BAG, y biopsia de ganglio centinela (3,156) hecho que se constata también en nuestros pacientes. Sin embargo, en las últimas publicaciones radiológicas no se aprecia un claro beneficio de la RMN a la hora de disminuir la tasa de recidiva local o SG, ni tampoco a la hora de disminuir el número de pacientes que necesitan una nueva intervención tras tumorectomía (157). De hecho puede aumentar la tasa de mastectomías al encontrar falsos positivos y demorar el inicio del tratamiento (158).

En nuestra muestra, 82 casos (72.6%) se diagnosticaron por auto palpación (Tabla 2), a medida que aumentaba la edad, aumentó el porcentaje de casos diagnosticados por auto palpación (100% en >80 años) y por tanto eran tumores de mayor tamaño. El 47.8% (n=54) de la población recogida tiene >70 años, de los cuales sólo 8 pacientes (14.8%) tienen un estadio inferior a cT2N1, a diferencia de los 19 de los 59 (30.5%) de <70 años que tienen un estadio menor de cT2N1 (Tabla 2). Además, nuestra muestra está sesgada al ser pacientes remitidas al oncólogo para valoración de neoadyuvancia y no sólo población anciana con cáncer de mama.

Otro tema de interés en pacientes de >65 años es el sobre diagnóstico definido como *“realizar una estadificación tumoral para pacientes en los que no cambiaría la actitud terapéutica en función a lo encontrado en las pruebas de imagen”*. Una prueba de gammagrafía ósea y TC está recomendada en pacientes con $>T2$ y/o ganglios positivos según las guías NCCN (34). En nuestra serie el 94.7% de la población (n=107) se somete a un estudio de extensión. Sin embargo, hasta en un 23.9% (n=27) estas pruebas no se deberían haber realizado: 18.6% (n=21) por ser tumores T1-T2 N0 y otro 5.3% (n=6) porque el tratamiento se planteaba con una intención paliativa y no cambiaría la actitud al no valorar la cirugía por edad o comorbilidades.

Ocurre lo mismo para la estadificación ganglionar. En la literatura se describe que en ancianos hasta un 20% son Nx (48) mientras que en nuestra población sólo hay un 2.6% (n=3), 2 de ellos por encima de los 80 años. Por tanto si tenemos un 5.3% de pacientes en los que se plantea un escenario paliativo y sólo un 2.6% en los que desconocemos la afectación ganglionar, estamos realizando más pruebas de las necesarias a casi un 3%. Necesitamos, por tanto,

herramientas que nos ayuden a disminuir el sobre diagnóstico ya que es un subgrupo en aumento que cada vez más gastará más parte de los recursos y donde tenemos que tener claro hasta qué punto se beneficiará del tratamiento, y en consecuencia, de la realización y los costes que genera cada prueba.

En el otro extremo estarían aquellos casos en los que por su estadio tan precoz (T1-T2 N0) tampoco sería necesario realizar una estadificación ganglionar, en nuestro caso de hasta un 23% (n=27). La tendencia actual es intentar disminuir pruebas diagnósticas al grupo de pacientes ancianas con tumores de bajo riesgo (ganglio centinela). En un estudio reciente de cáncer de mama y edad media de 74 años, se randomizó a 473 casos de tumores luminales con axila clínicamente negativa: a 234 se les realizó cirugía del primario, linfadenectomía seguido de HT y a 239 se les realizó sólo cirugía de la mama seguido de HT. La supervivencia fue similar en ambos grupos con una SG a 6 años del 75 vs. 73% por lo que parece que evitar la intervención ganglionar en pacientes de >60 años en estadio precoz y que reciban HT adyuvante no traduce un peor pronóstico (17). Sin embargo, la guía SIOG y EUSOMA sólo expresa que se puede omitir la evaluación ganglionar de rutina por encima de 70 años si la estadificación clínica es negativa, expresan RRHH (porque continuarán tratamiento con HT durante 5 años) y el tumor es T1 (68). En nuestra muestra no tenemos ninguna paciente que con axila negativa y tumor luminal T1 a la que se haya omitido el estudio del ganglio centinela.

Respecto a los factores analíticos y su relación con la edad no disponemos de trabajos que analicen si existen diferencias por rangos de edad. En nuestra población los valores de albúmina apenas se modifican con la edad. Tanto la ratio NLR y PLR disminuyen conforme aumenta la edad (Tabla 5). Sin embargo en población japonesa con cáncer de mama se objetivó que los pacientes con $NLR \geq 2.5$ eran más jóvenes. Parece que la respuesta inflamatoria sistémica asociada al cáncer conlleva un aumento en la cifra de neutrófilos y plaquetas y en una disminución de la cifra de linfocitos que son “reclutados” por las citoquinas circulantes.

En resumen, nuestra población es comparable a la descrita, con tumores más grandes y luminales conforme aumenta la edad, aunque existen diferencias con la literatura respecto a IVL, número de comorbilidades o grado histológico(159).

Valoración de respuesta:

La respuesta ha sido evaluada desde el punto de vista clínico, radiológico e histológico. La valoración clínica fue distinta entre hospitales. El objetivo del estudio no consiste en buscar diferencias entre Fuenlabrada y Alcorcón, en los que además el porcentaje de cada subtipo IHQ difiere (más casos de tumores luminales A y HER2 en Fuenlabrada vs. mayor proporción de TNBC

y luminal B en Alcorcón). Lo que resalta de ello es que se trata de una estimación subjetiva y médico dependiente ya que se puede hacer simplemente a “ojo”, con una regla, con la palma de la mano..., por lo que no es un dato que nos aporte la misma información como la histológica. Sin embargo, la valoración clínica durante el tratamiento puede ser útil si la medimos siempre con el mismo instrumento y por el mismo profesional, ya que aunque la evaluación radiológica con RM al finalizar la QT/HT es mejor, no se realizó en todos los casos (79.7%, n=90) por decidirse desde el diagnóstico que iba a someterse a mastectomía o porque no se iba a plantear cirugía tras el tratamiento de QT/HT.

En primer lugar se debe diferenciar la respuesta en función de si ha recibido QT u HT. En nuestra población, la respuesta radiológica (tras QT u HT) descendió al 11.1%, cifra inferior a lo descrito en la literatura (30,160). Esto puede justificarse porque en todos los pacientes en los que se decidió mastectomía antes de empezar el tratamiento de QT, no se repitió la prueba de imagen tras finalizar el tratamiento y por tanto aunque clínicamente el tumor estuviera más pequeño, esta reducción no se había objetivado con RM. Es decir, infra estimamos la respuesta. También el porcentaje de cada subtipo IHQ es diferente entre los estudios y por tanto no comparables las tasas de respuesta entre sí.

Sabemos que el tratamiento con HT neoadyuvante consigue respuestas inferiores a la QT; también que los IA son superiores al tamoxifeno tanto en respuesta clínica como por imagen (21).La limitación del tratamiento hormonal no es sólo que tarda una media de 2 meses para objetivar la respuesta sino que la pCR ocurre en <5% de los casos. El periodo mínimo que se aconseja para objetivar respuesta es un mínimo de 4 meses pero no está claro si más de 6 meses aporta un beneficio(22). Esta opción ha sido más empleada en pacientes ancianas que no se someterán a una cirugía con el objetivo de controlar la enfermedad localmente (21). En nuestra población, la respuesta clínica con HT fue 55.5% (44.4 % respuesta parcial, 11.1% completa) sin ningún caso de progresión. No hubo ningún caso de pCR tras HT, aunque la importancia de pCR en tumores luminales es muy inferior a la de otros subtipos y no debería ser un criterio para no pautar HT. De hecho, estudios recientes defienden la HT como un tratamiento también para disminuir el tamaño tumoral, sobre todo en pacientes con alta expresión de RRHH ya que consigue la misma tasa de respuesta clínica y tasa de cirugía conservadora que con QT (23). Por tanto, ante la elevada tasa de respuesta clínica, buena tolerabilidad y sin una clara relación entre pCR y SG en tumores Luminal A se podría considerar HT neoadyuvante.

Para analizar la correlación clínica-radiológica también debe tenerse en cuenta el **subtipo IHQ**. En la literatura se describe una relación <60% , siendo ésta más alta para el subtipo HER2 y

TNBC(161). En nuestro caso la correlación fue del 53.5% (15/25 casos) (Figura 17). Sin embargo, nuestros datos están sesgados por la infra estimación de la respuesta radiológica.

En cuanto a la respuesta histológica, la tasa de pCR en nuestra población fue del 24% (n=25) (Tabla 3). Este dato no puede compararse con los de otros estudios ya que pCR depende de cada subtipo IHQ y por tanto es muy variable en cada trabajo por la proporción de pacientes que incluye en cada subtipo (19). En el apartado de resultados principales detallaremos el porcentaje de pCR para cada subtipo así como los factores que pueden haber influido en conseguirla y su relación con la supervivencia.

Régimen de QT:

Los esquemas de QT empleados en nuestra población aparecen recogidos en las guías nacionales e internacionales de cáncer de mama(34–36). La elección de antraciclinas, taxanos, platino o trastuzumab depende del subtipo IHQ.

El diseño de los estudios no permite describir si el mismo régimen de QT es más tóxico a una edad que a otra porque no compara el perfil de toxicidad de cada esquema para cada rango de edad. Los esquemas de QT validados en los ensayos pivotaes como eran PTCH, TAC o combinaciones de Carboplatino que a priori producirían más toxicidad que monoterapia o esquemas de QT secuencial se administraron mayoritariamente entre 65-75 años mientras que el tratamiento de HT fue más empleado en >80 años. Por tanto aunque en los pacientes más ancianos no objetivamos un aumento de toxicidad, esto puede ser debido a la preselección que ya estamos realizando en ellos al evitar el tratamiento de QT por criterios de edad (Figura 19- 20).

Antraciclinas:

Es el fármaco, junto con los taxanos, más empleado en cáncer de mama, sin embargo disponemos de muy poca evidencia en un escenario neoadyuvante con población exclusiva *anciana*. El estudio DOGMES incluía pacientes con cáncer de mama metastásico y ≥ 70 años. Recibieron doxorubicina 40 mg/m² cada 21 días y sólo el 48% (n=54) fueron capaces de completar los 6 ciclos propuestos de antraciclinas; un 15% precisaron reducción de dosis y el 17% retrasaron el tratamiento una semana (54). En nuestra muestra el 61% (n=68) fueron tratadas con antraciclinas (Tabla 6), de las cuales necesitaron una suspensión del tratamiento o ajuste de dosis un porcentaje similar al del estudio (7%, n=5 y 13.2%, n=9 respectivamente), si bien ambas poblaciones no son comparables, al tratarse nuestra muestra de un tratamiento con intención curativa y por tanto menor deterioro clínico. En otro estudio con población más similar al nuestro y que incluía a 128 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio precoz y ≥ 70 años

tratadas con QT neoadyuvante y adyuvante (80% antraciclinas, 20% taxanos) el cumplimiento fue superior con un 78.9% y retraso de dosis en un 21.9% así como una tasa de ingresos en el 23.4%, cifras más similares a las de nuestro estudio (Tabla 11) (162). Sin embargo, el estudio no refleja los motivos que llevaron a la reducción ni suspensión del tratamiento, ni tampoco los esquemas con los que combinaban las antraciclinas. Sólo podemos decir que nuestros pacientes presentaron un porcentaje de toxicidad inferior con respecto a este último estudio.

En la línea de analizar qué factores distintos a la edad pueden influir en la toxicidad específica por antraciclinas está descrito el IMC para la toxicidad hematológica (163) así como un valor de linfocitos $<1000/\text{mm}^2$ antes del inicio de QT (54). En nuestra muestra, parece que se mantiene esta relación, añadiendo que también presentaban mayor toxicidad hematológica los pacientes DM pero esta diferencia no era estadísticamente significativa ($p=0,143$) al igual que un ratio NLR basal inferior no lo fue.

En resumen, nuestros datos son similares a lo ya publicado respecto al porcentaje de retrasos y reducción de dosis con antraciclinas y no demostramos un aumento de toxicidad conforme aumenta la edad (Tabla 8), por lo que parece que otros factores como la obesidad o una cifra baja de linfocitos son nuevos parámetros que pueden ayudarnos a predecirla.

Taxanos:

El trabajo con más número de pacientes tratadas con taxanos en neoadyuvancia y cáncer de mama localmente avanzado fue un estudio alemán con > 4000 pacientes, en el que la edad sí se relacionaba con un aumento de toxicidad: un 13.7% de los pacientes con >60 años necesitaron un retraso de dosis vs. 9% en <60 años y un 8.7% >60 años precisaron reducción de dosis vs. el 5.1% en <60 años, en gran medida por un aumento de neutropenia (46.9% a 57.4%) sin un aumento de NF a mayor edad. La plaquetopenia también fue superior conforme aumentaba la edad, mientras que la anemia y toxicidad hepática no mostraron diferencias (58). En nuestra muestra se necesitó una reducción de dosis y retraso de tratamiento en alrededor del 24% ($n=24$) con una suspensión en el 10% ($n=10$). Sin embargo, mientras que en nuestra población la mayoría de los pacientes recibían taxanos tras antraciclinas, en el estudio descrito previamente desconocemos el esquema taxano recibido o si fue en monoterapia. Por el diseño de nuestro estudio tampoco podemos concluir que la toxicidad es superior a la de la población más joven al no disponer de datos de pacientes de <65 años, pero sí podemos afirmar que en los rangos de edad creados dentro de nuestra población no existen diferencias conforme aumenta la edad (Figura 20) aunque es posible que no lo estemos observando por la preselección que realiza el profesional en base a la edad. Para resolver esta cuestión, la mejor forma de analizarlo sería

dentro de un ensayo donde la posibilidad de recibir un tratamiento u otro sea igual y no dependa del médico.

Si nos fijamos en el esquema con taxano recibido, en nuestra población la combinación más toxica fue con TAC seguida de carboplatino+ docetaxel. La más empleada fue paclitaxel seguido de docetaxel en monoterapia (Tabla 6) con necesidad de 7 cambios desde docetaxel a paclitaxel por mala tolerancia y a nab-paclitaxel 1 cambio por reacción alérgica. De hecho, conforme aumentaba la edad, la selección de paclitaxel sobre docetaxel fue superior (Tabla 9). Seguramente se seleccionó más paclitaxel por esperar una menor toxicidad tal y como refleja Loibl y col. en el que paclitaxel produjo en un 35% neutropenia grado 3-4 y 1.4% NF en >65 años vs. docetaxel que presentó en un 59% de los casos neutropenia grado 3-4 y 8.7% NF en >65 años. Sin embargo el perfil para la toxicidad no hematológica fue mejor para paclitaxel en cuanto a astenia pero peor para el desarrollo de neuropatía y hepatopatía (58). En nuestra serie, coincidimos en que paclitaxel producía una tasa de neutropenia grado 3-4 similar a la descrita con un 32.2% (n=19) mientras que docetaxel lo hacía incluso en menor proporción en un 37.8% (n=14). El porcentaje de neutropenia grado 2-4 aparece reflejado en la Tabla 9 pero no lo podemos comparar con la literatura ya que incluimos el grado 2 que muchos trabajos no valoran. No podemos afirmar que docetaxel ocasione menor tasa de neutropenia a dosis de 75 mg/m² ya que reciben soporte con colonias estimuladoras de la eritropoyesis, GCSF y por tanto “enmascaran” el porcentaje real. Respecto al uso de GCSF profiláctico, este depende del tipo de esquema de QT y, al igual que el perfil IHQ de los tumores, no podemos comparar nuestra muestra con datos publicados que son de muestras homogéneas con un único tipo de tratamiento. Sin embargo, las últimas Guías ASCO ya recomiendan el empleo de GCSF como profilaxis primaria si la tasa de neutropenia esperable es superior al 20% así como en pacientes de >65 años (67,68). No obstante tampoco es conveniente emplear GCSF de forma indiscriminada; su uso aumenta la expansión de neutrófilos, y no de linfocitos, y por tanto aumenta el índice NLR (factor de mal pronóstico)(164). Sin embargo, también se debe ser cauto con la interpretación de los estudios, y se debe investigar el binomio GCSF- NLR para cada subtipo IHQ así como el punto de corte a partir del cual se debe evitar sobrepasar.

Respecto a la toxicidad no hematológica por taxanos, nuestros datos son similares a los publicados (58): más diarrea con docetaxel y neuropatía con paclitaxel, pero presentamos un mayor porcentaje de pacientes con astenia (Tabla 9). Debemos resaltar que hasta un 40% (Tabla 6) de los pacientes habían realizado AC y, por tanto, arrastraban una toxicidad residual en forma de astenia y menor reserva medular que no debería atribuirse sólo al taxano.

La preselección de un tipo u otro de taxano en nuestro caso fue por la edad, aunque también se debería tener en cuenta la reserva medular, niveles de proteínas y la presencia de DM para evitar añadir y/o empeorar la neuropatía.

Los factores que podrían influir en la toxicidad por taxanos han sido menos estudiados y no hay trabajos en neoadyuvancia para mayores de 70 años en que recojan qué combinaciones o secuencia de taxanos se recibe ni los motivos de la suspensión. Además se debería ser reflejar en qué momento se desarrolla la toxicidad durante la secuencia y si hay otros parámetros analíticos y nutricionales que influyen.

Trastuzumab:

El esquema empleado con QT y trastuzumab fue diferente en los dos centros de la población presentada en esta tesis. En el Hospital de Fuenlabrada se empleaba TCH mientras que en el de Alcorcón era FEC y trastuzumab concomitante.

La toxicidad cardiaca de trastuzumab adyuvante según la edad fue estudiada de forma retrospectiva en 3940 pacientes tratadas en 2006- 2012: 3000 pacientes <65 años vs. 1000 con ≥ 65 años. Comparando ambos grupos, aunque la toxicidad fue ligeramente superior en el segundo grupo, se necesitó tan sólo la suspensión definitiva en el 11% con un número de ciclos recibidos similar en ambas poblaciones (61). De hecho, en población anciana que presenta una mayor mortalidad por causa no específica, el control con ecocardiograma debe ser más estricto y debe suspenderse si se produce toxicidad que conlleve un descenso de FEVI >10% (165). En nuestra muestra, se retrasó 1 paciente por un descenso asintomático de la FEVI >10%, no necesitando suspensión del tratamiento en ningún caso.

Tanto un IMC >30 como la exposición previa a antraciclinas se definieron en estudios como el de Wang y col. como factores que podrían influir en el desarrollo de toxicidad cardiaca secundaria a trastuzumab. Aunque hay pocos estudios al respecto, el trabajo de Wang incluía a 133 mujeres de >65 años en tratamiento con trastuzumab y se demostró una relación estadísticamente significativa entre la obesidad y toxicidad cardiaca, con un aumento de riesgo de más de 4 veces (OR, 4.706). La media de tiempo para la aparición del evento cardiaco en el estudio fue de 10 meses, con un tiempo de recuperación de 3 meses (61). En nuestra muestra ningún paciente presentó toxicidad cardiaca irreversible.

HT:

El uso de IA neoadyuvante se plantea para pacientes añosos, con una expresión elevada de RRHH y bajo Ki 67 (65). En nuestra población, se decidió IA también en pacientes de mayor edad y con varias comorbilidades. Sin embargo, en base a lo descrito en la literatura, deberíamos también elegirlo en aquellos pacientes en los que podamos predecir una alta tasa de respuesta clínica por la alta expresión de RRHH como comentamos previamente.

Correlación de la toxicidad con escalas de Hurria y CRASH:

El principal problema en las mujeres mayores es que desconocemos quienes desarrollarán toxicidad durante un tratamiento citostático (73). Por otro lado la VGI ayuda a diagnosticar problemas como síndromes geriátricos, estado anímico o soporte social o como explicó previamente aunque pero no predice la toxicidad secundaria a una quimioterapia. Por ello se desarrollaron las escalas de Hurria y el CRASH Score (87,88).

La escala de Hurria otorgaba una puntuación para los ítems de edad, esquema de QT, factores funcionales y analíticos (Figura 12). A mayor puntuación la probabilidad de presentar toxicidad era superior (87). Una vez calculado el puntaje para toda nuestra población y analizando para cada valor qué pacientes desarrollaron o no toxicidad podemos concluir que la escala carece de utilidad en mi muestra (Figura 21) ya que con puntuaciones ≤ 4 en las que no era previsto presentar toxicidad, ésta se desarrollaba en un 64.5% (n=24); al igual que con puntuaciones altas la toxicidad observada fue inferior. Uno de las razones que puede justificar esto es que esta escala se validó en pacientes con tumores gastrointestinales y genitourinarios en estadios avanzados. Además el descenso de los niveles de Hb y Cr aumentaban el puntaje (87,88). Todo esto es poco frecuente en cáncer de mama.

El CRASH Score se valoró, al igual que Hurria, en una población con varios tipos tumorales (sobre todo estadio IV) y dividía la toxicidad hematológica y no hematológica (88). Dentro de la hematológica existía una dependencia para las cifras de tensión arterial, LDH y el esquema de QT mientras que para la no hematológica se relacionaba con la nutrición y ECOG; lograba predecir toxicidad grado 3-4. En nuestro trabajo toda la población presentó la misma puntuación y no se pudo discriminar el riesgo de toxicidad si bien nos faltan datos como la tensión arterial para su correcta interpretación (Figura 13).

Tratamiento quirúrgico:

La mastectomía es la técnica quirúrgica más usada en las mujeres mayores según Mao en las que a un 84.5% entre 65-74 años y 89.1% en ≥ 75 años se les practicaba (166) . Sin embargo, estos estudios no detallan los motivos de la elección del tratamiento. En nuestra muestra se realizó cirugía posterior al tratamiento primario a ciento seis pacientes (93.8%); la mastectomía fue el tratamiento quirúrgico más frecuente en un 47.8% (n=54), seguido de la tumorectomía en un 44.2%(n=50). En la Tabla 7 se refleja el tipo de cirugía según los rangos de edad. A 3 mujeres (2.8%) se les realizó una mastectomía *higiénica* que como explicamos se refiere a la extirpación de la mama para tumores ulcerados o sin respuesta tumoral, pero sin linfadenectomía en caso de axila afecta. Así pues, al comparar nuestros resultados con lo descrito en la literatura, aunque desconocemos las características basales o el estadio del tumor y por tanto los estudios no son comparables; sí que podemos afirmar que respecto a lo descrito en la literatura, ofrecemos en mayor medida un tratamiento conservador aunque también con una clara relación con la edad (Tabla 7) con sólo un caso de tumorectomía en >75 años.

Otra posible explicación de tener un mayor porcentaje de mastectomías (47.8%) que de cirugía conservadora sea la ausencia de valoración de la respuesta con RMN en un 20% (n=23), así como un porcentaje de tumores luminales A y B de casi el 50% en los que la respuesta a la QT también es menor. En TNBC y Her2+ el porcentaje de tumorectomía es superior por la buena respuesta al tratamiento. Tradicionalmente en mujeres más mayores se prefería la mastectomía para evitar la RT adyuvante(154). En cualquier caso creo que la indicación de mastectomía tras la neoadyuvancia debería comentarse con la paciente pues tiene el mismo impacto psicológico independientemente de la edad (109).

La reconstrucción mamaria fue $<5\%$ (n=3) y sólo en pacientes de <70 años. No hay datos publicados por otros grupos aunque desconocemos si el porcentaje es tan bajo porque es el propio paciente el que la rechaza o el médico el que ni se la propone.

Respecto a la cirugía ganglionar, en nuestra muestra, el número de pacientes que la necesitan aumenta conforme aumenta la edad al debutar más casos con axila afecta (Tabla 2). Esto va de forma paralela a la mayor incidencia de tumores incidentales, auto explorados por el paciente o familiares y que por tanto son diagnosticados de una forma más avanzada. No existen estudios que definan el porcentaje de pacientes ancianos que se somete a linfadenectomía, destacando únicamente que si no se va a realizar cirugía de la mama tampoco tiene sentido su estadificación (167). En nuestra población, únicamente en 7 pacientes con N+ no se realizó linfadenectomía por la actitud paliativa del tratamiento.

Sabemos que cuando la expectativa de vida es menor a 3 años o cuando se presentan varias comorbilidades (aunque no se define un punto de corte) el beneficio de una cirugía es menor(168). Por ello, la omisión de un tratamiento loco regional sobre la mama estará condicionada a la edad cronológica y presencia de comorbilidades según refleja Jones (25). Otras series con mujeres de edad media 71 años, reportan que sólo un 81% reciben tratamiento quirúrgico estándar y este porcentaje disminuye a mayor edad: 6% en >75 años y 1% en las de >85 años (45). No solo la tasa de cirugía en cáncer de mama localmente avanzado disminuye con la edad sino también la linfadenectomía cuando ésta es indicada (167).

Ensayos Clínicos:

En nuestra serie la inclusión de mujeres en ensayos clínicos fue <15% (n=14). Como queda reflejado en el apartado de resultados, de las 14 incluidas sólo llegan a iniciar tratamiento 9, lo que representa algo más del 50%. Destaca además que todos los incluidos se encontraban en el rango de edad más joven, de 65-75 años. Desconocemos el motivo de la baja inclusión, si es porque es el paciente lo rechaza o bien la edad es un criterio de inclusión. En un artículo reciente, que incluye varios tipos de tumores, explica que dado que gran parte de los criterios de inclusión de los ensayos clínicos son el número de comorbilidades siendo la HTA una de ellas, es difícil que la muestra llegue a ser nunca representativa de la práctica asistencial. De hecho, la presencia de una o más comorbilidades se asoció con una disminución para el ofrecimiento y participación en estudios (169).

Con el ánimo de mejorar el acceso de los ensayos clínicos se realizó una encuesta a oncólogos estadounidenses en el año 2002 en la que se evaluaban las barreras que consideraban de mayor importancia para no ofrecerlos a pacientes. El motivo principal que dieron volvió a ser la existencia de comorbilidades por el miedo a la toxicidad sin embargo ninguno nombró la valoración nutricional o el soporte social. En la actualidad, algunos trabajos plantean seleccionar a pacientes tanto para tratamiento estándar como dentro de ensayo clínico en función de la VGI/G8 al valorar status económico, comorbilidad, status funcional y nutricional, ya que si sólo se basan en la edad infra tratan a los pacientes ancianos y no son unfit sólo por edad (60,109).

En un trabajo reciente se recogieron los datos de 2277 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama con >65 años y candidatas a tratamiento adyuvante que habían sido incluidas en varios ensayos clínicos entre los años 1985- 2012. Fueron divididas en dos grupos, uno que participó en ensayo clínico cuyo criterio de inclusión era pacientes añosas (en este grupo se seleccionaron aquellas de >75 años y empleaban tratamiento estándar, capecitabina, tamoxifeno, ciclofosfamida, doxorubicina o paclitaxel) y otro que no era dependiente de edad (incluía los mismos fármacos pero en combinación o secuencial como era AC seguido de paclitaxel). Se vio

que la supervivencia fue similar en ambos brazos; la toxicidad no fue superior y, por tanto, la edad no debe ser un criterio de exclusión en ensayos clínicos ya que es una población en aumento y donde se incluyen <3% de pacientes ancianos (170).

Por último debemos recalcar la necesidad de definir-qué endpoints deberían ser los más adecuados a evaluar en la población más anciana, ya que la calidad de vida puede ser más importante para el paciente que mejorar su SLE o SG(171).

Tratamiento adyuvante:

No es el objetivo de esta tesis doctoral, pero un aspecto a valorar para nuevos estudios en ancianos, podría ser comprobar la adherencia de la HT, con el objetivo de identificarla y relacionarla con el número de fármacos que emplean, ya que en algún estudio parecía que el cumplimiento terapéutico era peor en pacientes que estaban en tratamiento con varios medicamentos(65). En nuestra población, no tenemos ninguna herramienta para valorarla.

Además, la adherencia en ancianos también se tendría que valorar desde el punto de vista ético. En población anciana no sólo es importante el aspecto ético para el manejo de la información con los familiares o sobre a quién informar sobre el pronóstico, sino también a la hora de valorar si el paciente presenta plenas facultades para cumplir el tratamiento o si está capacitado para decidir si quiere o no someterse a QT. La demencia representa un importante reto vinculado al envejecimiento y por ello en población anciana diagnosticada de cáncer de mama, donde parte del tratamiento es por vía oral (HT), valorar el cumplimiento necesita un seguimiento también por parte de sus familiares ya que al no necesitar administración intravenosa no puede ser supervisado por personal del hospital (172).

7.2 VALORACION GERIÁTRICA:

La VGI incluye una valoración heterogénea tanto en dominios a evaluar (no todos incluyen valoración nutricional, social o polifarmacia, ni tampoco emplean las mismas escalas) como en población analizada con varios tipos tumorales, y por tanto con la que no podemos comparar directamente los resultados de nuestra muestra (98). Las variables analizadas y los nuevos parámetros los detallaremos en el apartado de resultados en base a la predicción de toxicidad y supervivencia.

En España, Molina-Garrido publicó en 2011 un modelo de *VGI abreviado* que fue realizado en 99 pacientes >65 años diagnosticados de cáncer (34% cáncer de mama, 53.9% estadio IV) durante 2 años (2005-2007). El cuestionario se realizaba en una media de 12.87 minutos e incluía las escalas para valorar el número de comorbilidades (usaban la escala Charlson), estado funcional

(con las escalas Barthel y Lawton), estado cognitivo (se realizaba un Pfeiffer), entorno social (empleando la escala de Gijón), número de medicamentos y grado de malnutrición (173). Como novedad, respecto a los scores de screening, incluía una escala de valoración social como es la de Gijón y concluía que los pacientes estaban satisfechos en cuanto al tiempo para su realización.

Por la naturaleza de nuestro estudio no podemos extraer conclusiones respecto a la utilidad de realizar una VGI ya que las decisiones terapéuticas no se han tomado en base a su puntuación. Sin embargo hemos comprobado como ni el ECOG ni edad se relacionan con mayor toxicidad ó peor supervivencia en nuestra serie (Tabla 8, Figura 22).

Desde un punto de vista práctico, parece más importante reconocer al paciente frágil o vulnerable de una forma fácil, objetiva y homogénea y ante cada dominio alterado planificar una estrategia de mejora según el riesgo de mortalidad debida al tumor y de complicaciones derivadas de la QT. Para la valoración del riesgo de toxicidad se necesita la VGI en la que se analiza desde el aspecto funcional, al social o nutricional (Figura 5 y 6) (72), al igual que se deben añadir aquellos factores que sean sencillos de medir para aplicarlos en la práctica asistencial (174). Así pues si conocemos que un IMC <22 kg/m² se asocia a una mayor dependencia para las ABVD y peor supervivencia al año, podremos orientar a este tipo de pacientes de una forma más individualizada hacia la valoración por Trabajo Social o Endocrinología con el objetivo de mejorar su SG y no sólo actuando desde el tratamiento de QT (152).

En resumen, se necesita también definir mejor qué endpoints son los más adecuados evaluar en población anciana, ya que preguntar al paciente anciano sobre cómo mejorar su calidad de vida puede ser más importante que aumentar su SG (171).

7.3 SEGUIMIENTO:

El seguimiento oncológico con mamografía y exploración clínica se debe hacer en base a la recomendación por las Guías ASCO y SEOM (36,101).

No se han publicado artículos sobre la experiencia de cada centro del seguimiento cardiológico; este seguimiento suele realizarse en función de la disponibilidad y acceso del servicio de Cardiología. Sería interesante recoger qué ocurre con aquellos pacientes >65 años que recibieron fármacos cardio tóxicos y presentaban comorbilidades al diagnóstico. En nuestra serie, 2 pacientes con antraciclinas desarrollaron insuficiencia cardiaca, si bien es cierto que presentaban factores de riesgo cardiovascular y se pautó el esquema TAC, que ofrece una mayor toxicidad. De los que recibieron tratamiento con Trastuzumab, sólo se produjo cardiotoxicidad en un paciente por descenso de FEVI asintomático de >10%, que se recuperó espontáneamente tras la suspensión y no se volvió a presentar al reintroducirlo.

Otro dato es la vigilancia de otros tipos de toxicidad. Las pacientes con tumores hormonosensibles recibirán durante la adyuvancia o, en nuestro caso, neoadyuvancia con IA. En concreto, 9 pacientes reciben tratamiento con HT neoadyuvante. Uno de los efectos, aparte de artralgias y mialgias es la pérdida de masa ósea reportada hasta en un 20% (68). Tanto estos efectos como un aumento en la osteoporosis o astenia va a repercutir en su estado de ánimo, disminuir la adherencia al tratamiento y limitar su calidad de vida(175,176). Como presenté en los resultados, el porcentaje de pacientes que está en tratamiento con calcio es muy variable, y depende en gran parte del criterio del médico, al igual que para pautar vitamina D. No disponemos por tanto del porcentaje real de pacientes que presentaron osteoporosis porque no todos fueron diagnosticados ni derivados al Reumatólogo, y sólo podemos decir que de todos los que recibían IA, 15 de ellos ya estaban en tratamiento con suplementos de calcio por presentar problemas previos de osteoporosis. Por tanto, esto no traduce la cifra real ya que un porcentaje desconocido probablemente desarrolló problemas óseos durante el tratamiento.

7.4 SUPERVIVENCIA:

Aparte de mejorar el seguimiento y estudiar las causas de mortalidad no oncológicas para conocer realmente cuál es la supervivencia y a qué es debido el fallecimiento, también se ha de mejorar el procedimiento diagnóstico, ya que las demoras de >1 mes se ha visto que impactan en una peor supervivencia (177). En nuestra muestra se cumple lo que establecen las guías, por lo que este dato también puede ser empleado también como marcador de calidad para conocer la demora en cada Hospital así como para justificar nuevas técnicas.

En la literatura, las cifras de SG o SLE se obtienen de estudios de población adulta, donde en función del subtipo tumoral, tipo de QT o pCR, se generan distintas gráficas de supervivencia. y así el ensayo GeparDuo consigue mejores tasas de respuesta con el esquema de AC y docetaxel secuencial vs. AC con docetaxel a dosis densas, o las pacientes en tratamiento antiHER2 donde la tasa de pCR es superior a la población luminal (24,33). Ya que la supervivencia no ha sido analizada específicamente en población anciana con estas variables, se necesitan estudios que incluyan el subtipo IHQ, la tasa de pCR para cada subtipo, además de añadir el resto de parámetros comentados previamente (infratratamiento, número de comorbilidades, polifarmacia o edad) que sí parece que tienen relación (116,148). A falta de estos datos, aún sin haber alcanzado la mediana para SG en nuestra muestra, nuestros resultados son prometedores pero el seguimiento es aún muy corto y con una mediana de seguimiento de 45 meses tenemos un intervalo de confianza muy amplio [11-136].

Por tanto, nuestra serie es similar a las descritas en la literatura de neoadyuvancia desde el punto de vista de respuesta y tratamiento.

7.5 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS PRINCIPALES:

A) FACTORES RELACIONADOS CON LA TOXICIDAD POR QT:

La edad es la variable que más se ha asociado con un aumento de toxicidad(163). Los trabajos publicados definen este dato como causante de toxicidad hematológica, retrasos, disminución de dosis, ingresos y suspensión del tratamiento(58,99,178). Estos trabajos incluían esquemas de QT muy tóxicos que ya no se emplean en la actualidad como 5 Fluoracilo concomitante a antraciclinas ó dosis altas de antraciclinas. Desconocemos si el esquema de AC seguido de paclitaxel, que es el más empleado en la actualidad, genera mayor toxicidad conforme aumenta la edad. En relación a esto, un reciente artículo que incluía a 1881 pacientes tratadas con paclitaxel adyuvante tras ser diagnosticadas de un cáncer de mama demostraba que en las 230 mujeres de más de 65 años, la neuropatía con paclitaxel no era superior conforme aumentaba la edad (179). En nuestra población, la edad no se relacionó de forma estadísticamente significativa con ningún tipo de toxicidad ni ocasionó mayores retrasos/reducciones de dosis o suspensión de tratamiento (Figura 19 y 20). Si bien es verdad que a mayor edad se elegía-un esquema menos tóxico utilizando un único citostático. La edad se comporta entonces como un factor confusor al no “dejarnos comprobar” lo que ocurriría si eligiéramos el mismo esquema QT en todos los grupos de edad.

El número de comorbilidades también se ha relacionado con un aumento de toxicidad. Ha sido definido como un factor independiente de hospitalización, con una probabilidad de ingreso de más del 50% (OR 1.48) si el número de comorbilidades era de 1 vs. 0, y de más del doble (OR 2.70) si aumentaba de 2 vs. 1 (104). En nuestra muestra, no se demostró una relación con un retraso en el tratamiento de QT, ni con la reducción de dosis que se objetivó en un 28.5% en el grupo de < 5 y 5-6 comorbilidades vs. 0% si ≥ 7 ($p=0,96$). Respecto al número de ingresos sí demostramos una asociación directamente proporcional en el análisis univariante en el que un 24.2% ($n=8$) de los pacientes hospitalizados tenían >5 comorbilidades mientras que sólo un 12% ($n=9$) de los que tenían >5 no ingresaron ($p=0.14$) (Tabla 11). Sin embargo, el número de enfermedades concomitantes también puede comportarse como un factor confusor ya que aumentan a medida que aumenta la edad y, por tanto, los pacientes añosos y con más comorbilidades recibirían esquemas de QT menos tóxicos (Tabla 11, Figura 19).

La polifarmacia había sido considerada como una variable relacionada con mayor toxicidad por su asociación con el número de comorbilidades y la edad (69). Estudios recientes no lo confirman (116). En nuestro caso, puede comportarse como un factor confusor, ya que el número de fármacos aumentó a mayor edad: un 87.5% reciben > 5 fármacos (Tabla 2) y en ellos elegimos esquemas menos tóxicos. La media de medicamentos fue de 3.8 para el grupo que presentó cualquier tipo de toxicidad vs. 2.7 en ausencia de ella. Demostramos una asociación con la toxicidad en el análisis univariante si teníamos en cuenta el número de fármacos como variable continua, es decir, si valorábamos el impacto que suponía aumentar un medicamento; pero no había diferencias en toxicidad si considerábamos el punto de corte de mayor o menor de 5 que es lo que se establece por definición *polifarmacia* (116).

Si analizamos la relación entre la polifarmacia con cada tipo de toxicidad, como por ejemplo la diarrea, en nuestra muestra se objetivó un 19.5% (n=16) de diarrea en los que recibían ≤ 5 fármacos vs. un 27.2% (n=6) en los que empleaban > 5 fármacos. El dato no es estadísticamente significativo ($p=0.43$) pero puede deberse al tamaño muestral. Como conclusión, si bien la polifarmacia puede comportarse como un factor confusor en nuestra muestra, al igual que la edad o el número de comorbilidades, parece que el incremento en el número de fármacos ocasiona mayor toxicidad. Tal vez necesitaríamos diferenciar por familias de fármacos y el punto de corte de 5 puede que no sea el mejor.

El status nutricional es otro factor relacionado con la toxicidad. Diversos estudios con distintos de tumores, tanto localizados como diseminados, indican que un IMC <18.5 ó una pérdida de peso >10% durante el tratamiento es predictor de cualquier tipo de toxicidad (119, 162) Sin embargo en el estudio CALGB 49907 realizado en mujeres de >65 años con cáncer de mama localizado randomizadas a recibir capecitabina vs. AC o CMF informaron que la toxicidad hematológica fue superior si el IMC era <24.5; tan sólo subieron el punto de corte, tal vez porque en este tipo de tumor la pérdida de peso no es tan frecuente o con la edad el sobrepeso es más frecuente o porque se trataba de mujeres americanas (120). En la misma población del estudio CALGB se comprobó que la toxicidad \geq grado 3 no fue superior en pacientes obesas(180). Sin embargo otros estudios, aunque no definen claramente la toxicidad, si remarcan que parece que a mayor IMC el cumplimiento de la dosis de taxanos es peor (181). En nuestra serie tanto el IMC como la pérdida de peso >10% se han relacionado con una mayor toxicidad, NF e ingresos en el análisis univariante (Tabla 8, 10 y 11), pero no en el multivariante, probablemente por la escaso número de casos. Además, al ser una población con intención curativa y por tanto menos deteriorada que la población metastásica, no presentamos ningún paciente con infrapeso al diagnóstico y, quizá para cáncer de mama sea más útil la valoración de la pérdida de peso durante

el tratamiento. En resumen, independientemente de si un IMC bajo puede ser un factor de toxicidad hematológica o no hematológica, lo importante es que los valores extremos sí se asocian con una mayor aparición de eventos.

El esquema de QT es otro parámetro valorado en los scores de predicción de toxicidad (87,88). Sin embargo, disponemos de pocos ensayos clínicos que confronten la toxicidad de los regímenes de QT entre sí, salvo el CALGB 49907(120). Sí se han comparado entre sí los esquemas con taxanos y como dijimos paclitaxel ofrecía un mejor perfil de efectos secundarios respecto a docetaxel (58). Los datos del SEER/ Texas Cancer Registry Medicare identificaron a 3500 pacientes diagnosticadas entre los años 2003-2007 con > 65 años en las que el esquema más empleado entre las que ingresaban por toxicidad (12-25%) era AC secuencial con paclitaxel semanal; mientras que el que tenía mayor porcentaje de ingresos era TAC, seguido de AC secuencial con paclitaxel y en tercer lugar AC secuencial con docetaxel. Recibían GCSF profiláctico el 65 - 75 % de la población (104). En el estudio de Ladwa, aunque no se definía qué porcentaje recibía cada régimen, también se empleaba GCSF como profilaxis primaria en el 15% y como prevención secundaria en el 54%, por lo que hasta un 70% de la población había recibido GCSF (182). En resumen, no se puede establecer qué esquema es más tóxico en ancianos ya que además de los escasos estudios al respecto, la proporción de pacientes que reciben GCSF es variable en cada trabajo por lo que enmascara las tasas “reales” de NF o ingresos que produciría un fármaco si no se pautara GCSF profiláctico(183).

En nuestra población, los datos son similares con un 27.4 (n=33) de ingresos. El riesgo de hospitalización era superior para TAC (50%, n=2), seguido de TC (n=4), en tercer lugar AC secuencial con docetaxel (n=3), en cuarto lugar carboplatino+ docetaxel (n=2) según queda reflejado en el apartado de resultados. El tipo de QT influyó en la toxicidad y tasa de NF: con un 100% de toxicidad para carboplatino+ docetaxel (n=6) o TAC (n=4), seguido de un 75% para AC seguido de docetaxel (n=6), y un 66% para TC (n=6). Para la NF, es de casi el 50% para los esquemas de AC seguido de docetaxel (37.5%, n=3), TC (50%, n=3) o TAC (50%, n=2). Recibieron GCSF como profilaxis primaria el 75.6% de los pacientes con docetaxel (n=28). Sin embargo en ninguna de las pacientes de > 65 años que recibieron AC (n=48) se usó GCSF profiláctico, contrario a lo que se recomienda en las guías pues este esquema presenta un riesgo de toxicidad > 10% (68). De hecho, las pacientes que recibieron AC seguido de docetaxel o paclitaxel presentaron NF en un 29.2% (n=14), sin embargo no podemos detallar si la NF se produjo durante la antraciclina o el taxano. La frecuencia de uso de GCSF no aumentó con la edad; de igual forma que el número de comorbilidades o polifarmacia el uso de factores estimuladores de colonias se comporta como factor confusor pues a mayor edad la probabilidad de recibir esquemas con varios citostáticos

disminuía y, por tanto, menor toxicidad y necesidad de profilaxis. Como conclusión, nuestros datos van a favor de que el esquema de QT se relaciona con la toxicidad y aunque desconocemos qué esquema es más tóxico en ancianos, sí se deberían evitar combinaciones de tres citostáticos simultáneos como TAC al igual que fomentar un mayor uso de GCSF si el riesgo de toxicidad es superior al 10% (67,68).

La valoración social es un ítem más difícil de evaluar. A nivel nacional, Garrido publicó un score de VGI abreviado en el que realizaba una valoración social mediante el score de Gijón (173) mientras que a nivel internacional aparece reflejado en el score de Hurria al preguntar al paciente si había una disminución en las relaciones sociales (87). En nuestra serie, el porcentaje de pacientes que viven solos es superior conforme aumenta la edad y, si bien la proporción de pacientes de >75 años es escasa como para extraer conclusiones, este dato debe tenerse en cuenta de cara a valorar en ellos esquemas menos tóxicos o una derivación precoz al Trabajador Social para analizar la necesidad de cuidado.

La valoración neurológica también debería ser reportada. Se recoge en forma de Mini Mental Test en algunos scores como el de CRASH (88) u Onco-MPI (90). Se ha demostrado que la toxicidad derivada de la QT aumenta si está presente un deterioro neurológico junto con otras comorbilidades (69). En nuestra serie, disponemos de muy pocas pacientes con deterioro neurológico para extraer conclusiones (n=2) y tampoco existen estudios sólo con cáncer de mama para comparar. Por tanto, igual que dije con el soporte social, la valoración neurológica debe ser un valor añadido, que no ha de servir exclusivamente para la toma de decisiones terapéuticas pero sí como ayuda en el manejo o derivación precoz a otro especialista.

Dejando a un lado las variables clínicas, los factores analíticos han sido los últimos en demostrar una relación con la toxicidad. PLR ha sido estudiado en varios tumores como pulmón y mama, pero sobre todo como factor predictivo de respuesta y supervivencia. En un trabajo retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón metastásico se estableció que el punto de corte > 150 era útil para diferenciar la toxicidad grado III /IV, con un 59.27 % de toxicidad si PLR era >150 vs. 47.03% si PLR era ≤ 150 (p =0,004) (147). En nuestra muestra, un valor de PLR >150 se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia de NF en el análisis multivariante (Tabla 18).

El ratio NLR también se ha comportado como factor predictivo de respuesta y pronóstico, sin datos para toxicidad. En nuestra muestra, no se demostró una relación entre la toxicidad, NF o ingresos con el valor de NLR (Tabla 8,10 y 11), aunque hubo una tendencia a presentar más diarrea, neuropatía o anemia, con valores de NLR <3.33.

Además, si subdividimos la población por subtipos IHQ, la suspensión de la QT en TNBC fue mucho más frecuente en el grupo de NLR <3.33 ($p=0,03$) por lo que puede que este parámetro tenga más importancia en este subgrupo en concreto.

De los demás parámetros analíticos destaca el valor de **LDH**, incluido en el score de CRASH y el de Tredan que asociaba a niveles de albumina y linfocitos como factor de mal pronóstico, aunque ambas escalas se validaron en población metastásica con varios tipos de tumores (88,110). En nuestra población se relacionó un valor alto de LDH con una mayor probabilidad de ingreso y NF (cada aumento de 50 unidades aumentaba la probabilidad de ingreso en hasta un 90%). Es el único parámetro analítico que permanece en nuestra población para el modelo multivariante de toxicidad y NF (Tabla 18 y 19).

Es importante determinar el momento en el que se produce la toxicidad ya que si por ejemplo se produce diarrea en el 2º ciclo coincidiendo con un aumento o disminución del valor de NLR, puede ayudarnos a predecir toxicidad futura, mientras que si los efectos secundarios se producen al final, tiene menos interés evaluar lo que ocurrió analíticamente tras el primer ciclo. En resumen, los valores de PLR, NLR, albúmina, neutrófilos o linfocitos tanto al diagnóstico, tras primer ciclo o al finalizar el tratamiento, deben tenerse en cuenta para valorar toxicidad. En cáncer de pulmón ya se ha visto como si el valor de albúmina mejora durante el tratamiento, aunque de forma basal estuviera bajo, traduce un mejor pronóstico al suprimir los efectores del síndrome de respuesta de inflamación sistémica (184).

En resumen, disponemos de muchas más herramientas que en el pasado pero se necesita continuar la búsqueda de nuevos factores con el objetivo de validar un modelo sencillo y práctico que nos ayude a predecir la toxicidad, no sólo para cáncer de mama, sino para los demás tumores, aunque con inclusión de población más homogénea. Incluso variables como el género pueden influir en la toxicidad, aunque este factor no es útil en nuestro estudio al ser mujeres todas ellas (183). En nuestra población tanto la edad, comorbilidades o polifarmacia pueden comportarse como factores confusores. Lo más probable es que el desarrollo de toxicidad no sea únicamente relacionado con un factor, sino la suma de ellos y por ello se necesita valorar además el status nutricional, social, el tipo de tratamiento y los parámetros analíticos como NLR, PLR o LDH para ayudarnos a predecir mejor los efectos secundarios. No podemos establecer cuánto de útil ha sido añadir estos parámetros en nuestra población, ya que no disponemos de grupo control en el que la decisión de tratamiento se tomara en base a analizar estos parámetros, pero sí que podríamos decir que los factores clásicos aislados no se asocian con una mayor toxicidad y han dejado paso a nuevas variables no difíciles de medir. Y es que si identificamos los factores más importantes

dentro de la VGI, como son el status nutricional, funcional y social se podría disminuir la toxicidad (165).

Además, esta estrategia de valorar factores relacionados con toxicidad es coste efectiva porque si predecimos toxicidad generamos menos hospitalizaciones y tratamiento derivado de la toxicidad, al igual que una mejora en la supervivencia al evitar la suspensión precoz del tratamiento de QT.

7.6 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS SECUNDARIOS:

Los objetivos secundarios de esta tesis doctoral son demostrar qué factores influyen en la respuesta y supervivencia.

A) FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN PCR:

Uno de los factores más relacionados con la tasa de respuesta es el subtipo IHQ ya que es superior en ausencia de expresión del RE, del RP y un valor de Ki67 > 20% (19,20).

Respecto a Ki 67, en cáncer de mama localmente avanzado la pCR era mayor si Ki 67 ascendía a más del 20%, sin embargo los datos de supervivencia eran mejores con un Ki 67 <30%. Esto puede explicarse porque per se, tener un Ki bajo conlleva un mejor pronóstico (124). Sin embargo, la relación de Ki 67 y supervivencia debería ser analizada por subtipos IHQ o perfil molecular.

En cuanto al subtipo IHQ, en un artículo reciente se analizaron 127 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en tratamiento neoadyuvante con una media de edad de 48 años (rango 28-73). La pCR global fue del 28%: en TNBC la pCR fue superior, del 56%, mientras que disminuyó al 50% en Her2+, 23% en luminal B y 9% en luminal A.

La pCR era superior si el Ki67 ascendía a más del 20%. En este trabajo tanto el índice Ki67 como el subtipo IHQ influían de forma significativa en el análisis multivariante para SLE, sin embargo no lo fue la pCR global (51). En nuestra serie, la tasa de pCR global fue similar a la descrita con un 24% (n=25), mientras que la pCR por subtipos (Figura 24) mostró diferencias cercanas a la significación estadística (p=0,16). Dentro de las pacientes que reciben QT neoadyuvante se obtuvo un porcentaje superior para la población Her2+ con un 37.5% (n=3/8) seguido de TNBC con un 36% (n=9/25), luminal B con un 20% (n=11/55) y luminal A con un 12.5% (n=2/16) (Figura 24, Tabla 3). La tasa de respuesta es comparable a la literatura, aunque quizá algo más bajo para TNBC.

A mayor grado histológico es más frecuente encontrarlo en TNBC (grado 2-3) que en Luminal A (grado 1) y por ello la tasa de pCR fue también superior, con ningún caso de respuesta completa en pacientes con grado 1 (Tabla 12) vs 27.5% (n=11) para el grado 3 aunque no tenemos

los datos de los porcentajes de pCR para cada subtipo IHQ en función del grado histológico, que sería lo más interesante para correlacionar; aunque es conocido que los tumores luminales, que consiguen menos pCR tienen grados histológicos más bajos, a diferencia de los TNBC con grados 2-3.

Otro factor histológico es la IVL; se describe como menor probabilidad de pCR y peor pronóstico puesto que se asocia a una mayor afectación ganglionar (135). En nuestra serie, de los pacientes que consiguen pCR (n=25) ninguno presentaba afectación linfovascular, aunque no se demostró una asociación significativa probablemente por el bajo volumen de casos (Tabla 12) (p=0,07). Cuando la IVL estaba presente se asoció con otros factores de mal pronóstico como la afectación ganglionar ó NLR elevado (135,185). Sin embargo se necesitan estudios que validen la importancia de IVL en población añosa.

Dentro de las variables clínicas, al igual que al valorar la toxicidad, es fundamental el status nutricional. En la literatura se describe que los pacientes obesos, IMC>30, conseguían menor pCR y peor SLE aunque este dato no es homogéneo en todos los estudios (117,118,152). En nuestra serie, la pCR fue superior para pacientes con IMC >25 (Tabla 12) o si no se había producido una pérdida de peso >10% durante el tratamiento. Sólo 2 pacientes de los 18 que pierden peso consiguen pCR. La pérdida de peso permaneció en el modelo multivariante de pCR por lo que al igual que para la toxicidad, es un parámetro fundamental y fácil de medir para predecir respuesta.

Respecto al número de comorbilidades, disponemos muy poca evidencia para relacionarlo con pCR, con tan sólo un trabajo en ancianos que diferenciaba una pCR del 26% en el subgrupo con 0 comorbilidades y descendía al 18.6 % si >2 comorbilidades (118). En nuestra serie no existe correlación con pCR, aunque tal y como comentamos en apartados previos, probablemente no tenga relación con el valor de pCR global y deberíamos analizarlo en cada subtipo y tipo de tratamiento (Tabla 12). En nuestro caso no ha sido analizado por subtipos por los escasos pacientes en cada subgrupo.

El uso de metformina también se ha empezado a estudiar en varios tumores. Se relaciona con una mayor circunferencia de la cintura, valores más elevados de tensión arterial y de glucosa en sangre, que son las variables que se incluyen en la definición de síndrome metabólico y, en consecuencia, las pacientes con un mayor IMC, puede que el uso de metformina tenga un impacto en la respuesta y supervivencia (119). Existe controversia acerca de su impacto en pCR, algunos describen tasas del 24% mientras que disminuía al 8% en los DM sin metformina ó al 16% en los no diabéticos mientras que otros no muestran diferencias entre DM o el empleo de metformina para cáncer de mama (122,137,186). En nuestra serie, 19 pacientes presentaban diabetes; 13 tratados con metformina y 6 con insulina u otros antidiabéticos orales (Tabla 2). De los tratados

con metformina, el 8% (n=2) consiguieron pCR vs. el 16,2% de los que no lo tomaban. Un 15% (n=3) eran luminal A, 14% (n=8) luminal B, 25% (n=2) Her2+ y 24% (n=6) TNBC. De todas formas, no resultó estadísticamente significativo ($p=0.66$) y eran pocos casos como para sacar conclusiones.

El primer estudio en cáncer de mama que valoraba el impacto de NLR en la respuesta se realizó en el contexto neoadyuvante. De 215 pacientes, aquellas que presentaban un valor NLR ≤ 2.06 conseguían una pCR global de 24.5% vs. 14.3% si NLR era > 2.06 , aunque este punto de corte no tuvo impacto en la supervivencia (187). En otro trabajo más reciente también en neoadyuvancia y cáncer de mama añade la utilidad de PLR (con un punto de corte de 159) manteniendo el cut off de NLR en 2.05; la pCR fue superior si ambas ratios eran bajas ($p<0,05$) (188). El punto de corte no se ha estandarizado pues otros autores suben NLR a 3 para demostrar mayor pCR cuando NLR es ≤ 3 (189).

Por supuesto el esquema de QT también ha demostrado que influye en pCR. En tumores Her2+ el régimen PTCH es el que consigue una mejor tasa de pCR con un 45% (más alto si además son RRHH-) seguido de TCH con un 29%, TC con un 24% y AC con un 14% (15). En nuestra serie, consiguen pCR (Figura 24) el 50% de PTCH (n=1/2), el 45% de TCH (4/9), con valores más bajos para TC en un 22,2% y AC en un 25%, pero sin diferencias estadísticamente significativas. El esquema TAC sólo consiguió un 25% de pCR al igual que paclitaxel +/- trastuzumab y FEC seguido de trastuzumab.

La pCR puede ser un subrogado de la SG en tumores TNBC(19). El impacto de NLR es superior para TNBC, como así lo avala un estudio en cáncer de mama con una tasa de pCR del 72.2% en NLR ≤ 3 , mientras que solo era del 8% si NLR era >3 , aunque sin incluir población anciana (189). Estos estudios son difícilmente comparables entre sí al presentar diferentes puntos de corte y no en todos se detalla el porcentaje de pCR por subtipos ni los rangos de edad, y es que por ejemplo un trabajo del grupo GEICAM refleja que la importancia puede ser superior en Her2+, contradiciendo a estudios previos (190).

Finalmente y para concluir podemos decir que aunque todos los estudios que han estudiado el valor de NLR como factor pronóstico o predictor de respuesta no son equiparables por variar el punto de corte o por no detallar rangos de edad o dar el porcentaje de pCR, en mi caso hemos elegido el último estudio publicado (131) para realizar esta tesis doctoral tomando para NLR: 3.33 y LMR:5.46. Parece que un valor NLR < 3.33 y LMR ≥ 5.46 son los que se asocian a mejor tasa de respuesta y menor recaída.

Respecto a PLR, tenemos datos de que una ratio < 150 presenta mayor probabilidad de pCR y mejor SLE y SG con probabilidad de fallecer de más del doble (HR de 2.84) si PLR >150 (132).

En nuestra población, los resultados coinciden con la literatura. Tomamos los puntos de corte que hemos comentado previamente: $NLR \leq 3.33$, $PRL \leq 150$ y $LMR \leq 5.46$. Valores bajos de NLR, PLR y NMR así como altos de LMR traducen una mejor respuesta aunque no de una forma estadísticamente significativa (Tabla 12). Sí es significativa la relación de PLR y NLR para SLE en población TNBC como analizaremos en el apartado de supervivencia (Tabla 14).

Si analizamos por subtipos IHQ según la Tabla 4, en TNBC la pCR fue del 36% (n=9), pero aumentó en caso de $NLR \leq 3.33$: pCR 37.5% (n=9) vs. pCR 0% en caso de $NLR > 3.33$ (n=0) sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,8$) seguramente debido al pequeño número de casos.

En toda la muestra la tasa de pCR fue del 26% (n=18) si las cifras de PLR eran ≤ 150000 (Tabla 13) vs. 20% si $PLR > 150000$ ($p=0,8$). Esta asociación de PLR y pCR no ha sido reportada en cáncer de mama neoadyuvante por lo que no podemos compararla.

Además de los ratios basales, tal y como describimos en el apartado de toxicidad, parece que la monitorización durante el tratamiento de QT es importante (184). En nuestra población, una cifra de neutrófilos menor de $4000/mm^3$ al diagnóstico y un valor de linfocitos que disminuye tras el primer ciclo y que genera un mayor ratio NLR se relaciona con una mayor probabilidad de conseguir pCR ($p=0,07$). Este resultado no se había reflejado previamente en ancianos, sin embargo no disponemos de claros puntos de corte ya que por ejemplo para predecir la SLE a 3 años, el cut off para neutrófilos parece suficiente en $2650/mm^3$.

Por tanto nuestros datos son acordes a lo descrito en la literatura con una mayor probabilidad de conseguir pCR a mayor grado histológico y de Ki 67, ausencia de IVL y un buen estado nutricional. La pérdida de peso parece más interesante que el valor de IMC. La probabilidad de pCR aumenta con valores bajos de NLR y PLR, sobre todo en los tumores TNBC.

B) FACTORES QUE PUEDEN INFLUIR EN SUPERVIVENCIA:

Al ser un trabajo realizado en un escenario de tratamiento curativo con una media de seguimiento inferior a 6 años [11-136] y donde los tratamientos son tan eficaces, la tasa de fallecimientos o recaídas se espera baja y, por tanto, puede que se encuentren más factores con un mayor seguimiento. No encontramos ningún trabajo específico en las mujeres >65 años con cáncer de mama localmente avanzado tras neoadyuvancia, por lo que no podremos comparar los datos de supervivencia con otras series. Además de las variables clínicas, analíticas e histológicas reflejadas en el apartado de toxicidad y respuesta, incluimos la relación con pCR, una reflexión acerca del infratratamiento y las causas de fallecimiento que también condicionan la interpretación de los resultados de supervivencia.

El *infratratamiento* es una variable que hemos generado en nuestra población y que define los casos que no se sometieron a cirugía o bien recibieron un esquema con un citostático u HT sola. Si bien la tasa de fallecimientos en nuestra población es baja (n=16) y el porcentaje en total llega al 14% en el grupo que recibió el tratamiento estándar vs. 8% en el grupo que se infratrató, sin llegar a ser diferencias significativas. Los pacientes que fallecen fue por progresión de la enfermedad en un 87.5% (n=14) y en los 2 restantes (12.5%) fue debido a insuficiencia cardiaca y neumonía, respectivamente. Sin embargo, el resultado de que con un tratamiento no óptimo, la tasa de exitus es inferior, debe tomarse con cautela. Y es que no sólo ocurre que tenemos pocos casos, sino que también el seguimiento es corto, y por tanto en una población con intención curativa, puede que no hayamos dado el tiempo suficiente a que se produzcan los fallecimientos. De hecho, en el grupo de pacientes que se infra tratan, hay más recaídas (25% vs 5.7%) que en el grupo que recibe tratamiento estándar, pero éstas han sido recientes y todavía no han dado tiempo a que los pacientes fallezcan a consecuencia de las mismas.

Como resumen, los pacientes que recibieron varios citostáticos viven más que los que recibieron sólo 1 y por tanto el *infratratamiento* traduce un peor pronóstico. Sin embargo, si la expectativa de vida es inferior a 3 años ó el tumor es <3 cm y no presenta afectación ganglionar podría plantearse una monoterapia sin ser esto considerado como *infratratamiento*. Tal y como abogan estudios recientes, necesitamos conocer la expectativa de vida para elegir el mejor esquema de tratamiento con el objetivo de generar menor toxicidad y mejor supervivencia (103).

Otro de los factores que deberíamos analizar es el patrón de recurrencia ya que varía en función del perfil IHQ. Por ejemplo, si la expectativa de vida es <3 años y se trata de un tumor luminal A, en el que la recidiva es más tardía que en los que no expresan RRHH se podría plantear una neoadyuvancia con HT sin que ello conlleve un detrimento en la supervivencia cáncer específica (166).

En las pacientes añosas es importante saber la causa de muerte ya que a medida que aumenta la edad, también aumenta la probabilidad de fallecer por causas no oncológicas(148). En el año 2018 se publica un estudio en cáncer de mama metastásica con mujeres >60 años en el que hasta un 30% fallecían por sus comorbilidades y no por el tumor (100). También se confirma en estudios de mama adyuvante como en el estudio TEAM que exploraba el uso de tamoxifeno vs. exemestano adyuvante en cáncer de mama precoz con RRHH positivos y donde la mortalidad cáncer específica fue del 77.5% en < 65 años, del 56.3% entre 65 y 74 años y del 36.3% en >75 años(176). Esto se comprueba recientemente en un reciente trabajo de la SEER con datos de 47220 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio I que se sometieron a cirugía con >65 años entre los años 2004 y 2012. Es un escenario que a diferencia del estudio TEAM mezclaba

tumores con perfil IHQ diferentes. Se objetivó que la mortalidad específica por cáncer fue de tan sólo del 4.9%, por otros tumores de un 21.3% y no relacionada por el cáncer de un 21.3%. Los autores defienden el uso de calculadoras ya que por ejemplo la presencia de una comorbilidad “mayor” como es cardiovascular o neurológica aumentó la mortalidad no cáncer específica, mientras que el status del receptor hormonal se relacionó con la mortalidad por otros tipos de tumores (191). A mayor edad, no sólo disminuye la mortalidad asociada al cáncer sino que, además, el beneficio de la QT es superior (96). En un estudio retrospectivo nacional de más de 1300 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama en estadio I-III y con indicación de tratamiento adyuvante se objetivó que hasta el 87.5% no recibía un tratamiento de QT si tenían >80 años, con un HR 4.6 (95% CI: 2.9-7.5) lo que significa que la probabilidad de fallecimiento fue de 4.6 veces superior. Sin embargo, el estudio no incluía la causa de fallecimiento(148,192). El estudio ASTER 70s (Figura 28) busca evaluar el beneficio de la QT adyuvante en la SG en las mujeres >70 años con alto riesgo de recidiva según el grado genómico (193).

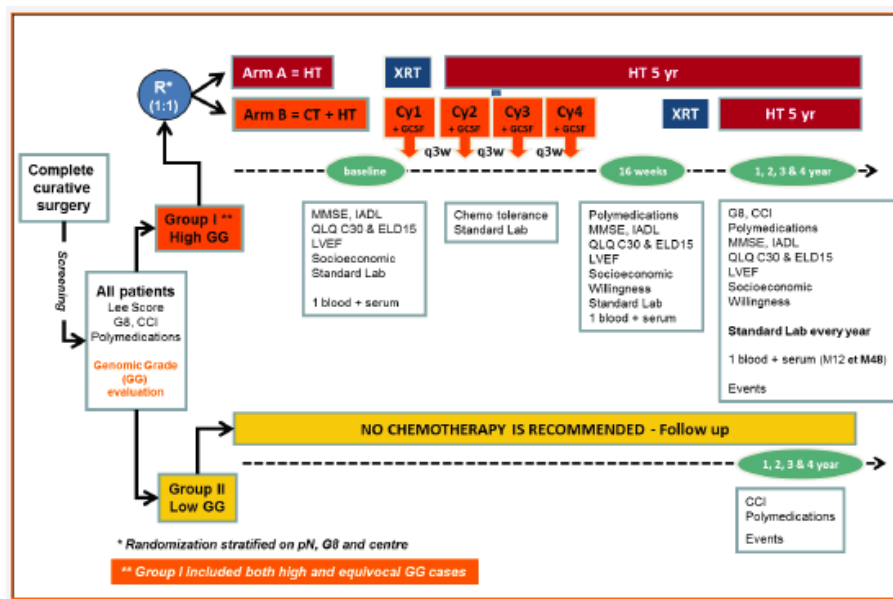


Figura 28: Estudio ASTER 70s

En nuestra serie la mortalidad específica por cáncer fue del 100% entre 65-70 años (n=6) y 70-75 años (n=4) pero disminuyó al 66.6% (n=3) entre 75- 80 años y en >80 años, con una relación al borde de la significación con-la edad. Dos de los 16 pacientes que fallecieron, de 76-80 años y >80 años, no presentaban evidencia de enfermedad tumoral y ambas tenían 5 comorbilidades, al igual que casi el 80% de la población (Figura 23). Se necesitan, por tanto, más estudios que valoren factores para predecir mortalidad global, cáncer específica y no específica.

Valoramos también el número de recaídas y SLE. Reportamos un total de 24 recidivas (21.2%) y 3 pacientes (2.7%) presentaron un segundo tumor. La mayoría de las recaídas ocurrieron en las pacientes de 65-75 años (17/24), que es el grupo mayoritario, sin diferencias significativas al comparar los números absolutos dentro de los diferentes rangos de edad ($p=0,7$). De las 24 recurrencias, 9 fueron (37.5%) entre 65-70 años, 8 (33.3%) entre 71-75 años, 3 (12.5%) entre 76-80 años y 4 (16.6%) con >80 años (Figura 22). Sin embargo, dado que el número de pacientes disminuye a medida que aumenta la edad, la proporción de recurrencias es superior conforme aumentaban los años con un 15.3% ($n=9$ de los 59 pacientes) entre 65-70 años, un 30.8% ($n=8/26$) entre 71-75 años y hasta un 50% ($n=4/8$) con >80 años. Para la población más añosa, más que recaída deberíamos definirlo como persistencia de la enfermedad porque no fueron operadas).

En resumen, el riesgo de recurrencia para aquellos pacientes que recibieron un tratamiento no óptimo (más frecuente a mayor edad) era 3 veces superior a los que recibían tratamiento estándar, y por tanto puede que la edad sea un factor confusor a la hora de valorar la recaída.

La afectación ganglionar sin embargo implica peor SLE (125). El estadio de los ganglios linfáticos axilares es el factor pronóstico más importante de SLE y SG en pacientes con cáncer de mama, seguido del tamaño tumoral, grado histológico e índice mitótico (194). La mayoría de estudios establecen una cifra de supervivencia a los 5 años y no incluyen a población anciana (45), por lo que no podemos comparar nuestros resultados. Tiene un claro factor pronóstico en cáncer de mama, donde tumores precoces c T1-T2 sometidos a cirugía y QT adyuvante, demostraron una SLE a los tres años del 78% para los pacientes que presentaban afectos entre 0-3 ganglios linfáticos, mientras que sólo el 45% estaban libres de enfermedad si tenían ≥ 4 ganglios (195). En nuestra población, nuestros datos son similares, ya que la afectación ganglionar forma parte del modelo multivariante al traducir un aumento del riesgo de recaída de 4 veces y comportarse como factor predictivo de recaída a los 3 años (Tabla 16).

Respecto a los factores histológicos, el subtipo IHQ y el valor de Ki67 se relacionan con pCR y supervivencia (51), mientras que la asociación entre pCR y supervivencia está menos clara en población global. Esta “unión” entre Ki 67, pCR y supervivencia ya fue analizada en el apartado previo, por lo que solo diremos que el valor de Ki 67 es complejo de entender, ya que tener un Ki bajo conlleva un mejor pronóstico pero los que consiguen pCR más frecuentemente son aquellos con Ki 67 >20%, y aunque la supervivencia en ellos sea mejor (pCR y Ki67 alto), existe una gran parte que no consigue pCR con Ki 67 elevado y por tanto traducen un peor pronóstico vs. Ki 67 bajos (124). En nuestra serie, un valor de Ki 67 >20% se relaciona al igual que en la literatura con una mayor probabilidad de conseguir pCR (más alto consigue mayor respuesta) pero tampoco

demostramos relación entre pCR y SG con el 86.6% vivos si no pCR vs. 88% vivos si pCR ($p=0,8$). Respecto a la asociación entre Ki 67 y SG, en general viven más los del grupo con Ki 67 bajos con un 90.7 % de pacientes vivos si $Ki\ 67 \leq 20\%$ vs. 82.5 % vivos si $Ki\ 67 > 20\%$. Sin embargo, este valor se modifica en función de si se ha conseguido pCR, ya que dentro de los que responden, el porcentaje de vivos aumenta al 88.7% de los que presentan un valor de $Ki\ 67 > 20\%$. vs. el 100% con $Ki \leq 20\%$ ($p=0,4$). Nuestros resultados de supervivencia no pueden ser comparados con la literatura ya que no se ha publicado ningún estudio que relacione pronóstico con Ki 67 en población anciana con cáncer de mama localmente avanzado. Sin embargo sí que podemos afirmar que nuestros resultados son al menos similares a los obtenidos en población adulta. En la Tabla 13 se recogió la relación entre supervivencia, subtipo y pCR y parece que para el subtipo TNBC es donde conseguir pCR se comporta más como factor pronóstico (32 vs. 20 meses).

Otra variable histológica cada vez más importante es IVL, y es que su presencia se ha mostrado como un factor de peor SLE ($HR=2.17$, 95 IC[1.65 - 2.86], $p<0,001$) y una mayor tasa de neutrófilos en sangre (135). En nuestra población se asoció en el análisis multivariante con un riesgo de recaída de 4 veces superior (Tabla 21). No se relacionó de forma estadísticamente significativa con el número de exitus ($p=0,25$), aunque el número de fallecimientos es muy escaso.

Continuando con los factores clínicos, la polifarmacia se ha asociado con un impacto negativo para la salud, condicionando una peor SG. En EEUU, un 40.6% de los pacientes de 75 años se sometían a ≥ 5 fármacos (116). En nuestra serie, sin embargo a mayor número de medicamentos, la SLE es mejor, sobre todo para población TNBC donde se comporta como factor protector (Tabla 22). El número de fármacos no refleja pues la gravedad del paciente, ya que muchos casos pueden recibir medicación para la depresión, asma, reflujo gastroesofágico, sin ello traducir una peor supervivencia, por lo que quizá se necesite depurar más qué tipos de fármacos deben ser considerados (100,168).

El status nutricional valorado como pérdida de peso e IMC se ha relacionado más bien con una mayor probabilidad de conseguir pCR (118) si bien los datos en la literatura se refieren más bien a la SG al relacionarse con el síndrome metabólico y probabilidad de fallecer por causas no oncológicas (119). En nuestra población, no se demostró relación con supervivencia.

La toxicidad es una variable apenas descrita en la literatura en relación a la supervivencia, sin embargo es de lo más destacado en nuestro estudio. En población global y TNBC la toxicidad se asocia con una reducción del riesgo de recaída de hasta el 80-88% en el modelo multivariante. Sin embargo, esta toxicidad no puede conllevar una suspensión definitiva del tratamiento, ya que si se suspende, el riesgo de recaída aumenta en más de 5 veces. En términos de supervivencia, la

SLE es de 20 meses en el grupo que finalizó el tratamiento vs. 79 meses para el grupo que no lo terminó con una relación claramente significativa (logrank=0,003) (Tabla 21, Tabla 22, Figura 27). No existen diferencias si se demora (79 meses si no retraso vs. 74 meses si retraso) ni tampoco si hay reducción de dosis.

Si además analizamos cada tipo de toxicidad, tanto la diarrea como neutropenia traducen una mejoría en la SLE para el 75% de la población de forma estadísticamente significativa. Esto puede tener relación con que estos pacientes son los que reciben esquemas con taxanos y por tanto son tratamientos más efectivos. Sin embargo, para la toxicidad en forma de anemia ocurre al revés, y la supervivencia es superior si no se produce toxicidad: 28 meses si no anemia vs. 74 meses si anemia (logrank=0,2). Si bien son pocos casos para establecer conclusiones, el hecho de que la diarrea se correlacione con una mejor SLE y la anemia no, puede estar en relación con la probabilidad de finalizar precozmente el tratamiento; ya que la diarrea produce normalmente retrasos o disminución de dosis pero no suspensiones, mientras que la anemia era de los motivos más frecuentes para finalizar el tratamiento de QT. Respecto al número de ingresos, también se relacionan con una mejor supervivencia (78 meses si ingresan vs. 58 meses si no ingresan, logrank=0.19) al igual que la presencia de NF. Este dato tiene que tomarse con cautela, ya que la hospitalización es un factor de mal pronóstico conocido (171), aunque en nuestro caso, parece comportarse más bien como un factor confusor al relacionarse tanto los ingresos como la NF con tratamientos más tóxicos, pero también más eficaces que traducen una mejor supervivencia. De hecho, la reducción de dosis se ha asociado con un mayor riesgo de que en estos pacientes, se haya producido NF o un ingreso derivado de esta toxicidad.

La valoración social apenas está reflejada en los estudios aunque parece que vivir en residencia empeoraba la supervivencia (120) al igual que la depresión (112). En nuestra población ninguno de los pacientes vivía en residencia, pero al igual que por su relación con la toxicidad, una derivación precoz al Trabajador Social puede ser útil para mejorar el soporte de esta población.

Dentro de los parámetros analíticos, al igual que para valorar la toxicidad y respuesta, las variables estudiadas han sido PLR, NLR, LMR y la cifra de linfocitos. NLR fue el primero en describirse, y aunque los trabajos difieren en los puntos de corte, los valores más altos de NLR y PLR pero más bajos de LMR traducen un peor pronóstico (128). Sin embargo, al igual que comentamos en el apartado que los relacionaba con pCR, estos estudios incluyen varios tipos tumorales y no siempre datos por subtipo IHQ, en estadios desde el I al IV, con amplios rangos de edad y puntos de corte (189,196,197).

Si empleamos como comparador el estudio nacional que tomamos de referencia para realizar nuestro artículo al establecer el mismo punto de corte (NLR de 3.33 y LMR 5.46) y en el que se analizaban 150 pacientes diagnosticadas de cáncer de mama localmente avanzado, si bien no incluían población anciana, demostraban que una cifra de $NLR < 3.33$ y $LMR \geq 5.46$ otorgaba un porcentaje de recaída inferior pero no detallaban las cifras ni la proporción por subtipos IHQ (131). Por tanto no podemos comparar directamente esos resultados con los de nuestra serie aunque los datos concuerdan con que a mayor ratio, el pronóstico es peor.

La relación entre NLR y supervivencia está más estudiada en los subtipos luminal A y TNBC. En un ensayo en cáncer de mama localmente avanzado con 608 pacientes se demostró una diferencia en SLE a 2 años en función del valor de NLR para la población luminal A y TNBC, manteniéndose la utilidad de NLR a 5 años solo en luminal A (198). Esto también se confirmó en población asiática con 1570 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama, en la que un valor bajo de NLR y alto de LMR se asociaba con una SLE superior, pero ésta todavía era más marcada para el subtipo TNBC (128). El estudio nacional de GEICAM 9906 encontró sin embargo que un valor alto de NLR se asociaba de forma independiente con una peor SLE para el subgrupo HER2+ (190).

En nuestra población se demuestra una relación significativa entre NLR y supervivencia para TNBC, aunque valores más bajos de NLR traducen mejor pronóstico en toda la muestra como se refleja en las Tablas 14 y 15. No conseguir una relación estadísticamente significativa no quiere decir que no exista asociación, sino que probablemente necesitemos un mayor seguimiento y mayor número de casos y puede que nosotros sólo lo hayamos encontrado en TNBC porque las recaídas se producen más precozmente, ya que el binomio entre NLR y supervivencia todavía no ha sido aclarada para qué subtipo IHQ puede ser mejor.

Este efecto además puede verse incrementado a mayor edad, y es que a mayor edad, aumenta la respuesta inflamatoria sistémica asociada al cáncer que conlleva un aumento en la cifra de neutrófilos y plaquetas y en una disminución de la cifra de linfocitos como ya comentamos previamente, y por tanto se genera un ratio NLR inferior, que se asocia con un mejor pronóstico (127). De hecho, en nuestra población 7 de los 8 pacientes de >80 años, presentaban ratios inferiores de NLR que se asociaron con una SLE y SG superior. Todo ello sugiere que NLR puede tener un papel diferencial en población adulta y anciana y merece su investigación en estudios futuros, subdividiendo además las conclusiones por subtipo IHQ.

Otro factor más recientemente estudiado ha sido PLR, y en el único estudio de mama neoadyuvante al respecto, el grupo de $PLR \leq 150$ ofrecía una SLE y SG superior ($p = 0,004$ y $p = 0,032$ respectivamente) respecto al de $PLR > 150$. El análisis multivariante también reveló que tanto

la afectación ganglionar como alto PLR eran factores independientes de mal pronóstico pero no se correlacionaron con el subtipo IHQ ($p = 0,043$; HR = 4.40 y $p = 0,005$; HR = 2.84 respectivamente) (132). El artículo que nosotros publicamos en relación con esta tesis doctoral y que recoge los datos de nuestra muestra ha sido el primero que ha analizado el papel tanto de PLR como NLR en un escenario tan concreto como es la neoadyuvancia en cáncer de mama y población anciana. En él demostramos que un valor de $PLR < 150$ se asociaba con una mejor SLE (85.1% están libres de enfermedad cuando PLR es < 150 vs. 63.6% libres de enfermedad si PLR es ≥ 150 ; $P = 0,04$) y SG (89.3% están vivos si PLR es < 150 vs. 68.1% están vivos si PLR es ≥ 150 ; $P = 0,03$), tal y como apuntaban los estudios previos (Tabla 14, Tabla 15). A 3 años se objetivó un aumento del 20% en SLE cuando $PLR \leq 150$ (Tabla 16) y es una variable que permanece en el modelo multivariante de supervivencia al aumentar la probabilidad de recaída en más de 8 veces en población TNBC si $PLR > 150$ (Tabla 22). Además, una cifra de neutrófilos inferior a 2650 se relacionó con una mejor supervivencia en el análisis univariante pero no en el multivariante. Sin embargo, no disponemos de datos para comparar en la literatura y mucho menos en población anciana, por lo que ha sido nuestro artículo el primero en reflejar la importancia de este parámetro como factor pronóstico (133).

De hecho, se están empezando a crear scores en otras poblaciones como es el cáncer de pulmón en el que un valor de albúmina < 3 g/dl y $NLR > 5$ traducían menor supervivencia (147). En nuestra población, aunque eran pocos pacientes, la combinación de albúmina < 3 g/dl, $NLR > 3.3$ y $PLR > 150000$, también conllevó un peor pronóstico.

Para cerrar los factores analíticos, si bien no hay datos en la literatura al respecto, en nuestra muestra se objetivó que un aumento de 500 unidades tras el primer ciclo de QT disminuía el riesgo de recidiva en más del 25% sin embargo este dato no se cumplía dentro de población TNBC. Previamente reflejamos que este aumento disminuía la posibilidad de conseguir pCR, por lo que más que el sentido que pueda tener esto en nuestro trabajo, con escaso seguimiento y heterogéneo en la población que incluye, parece que es un factor que al menos debe comenzar a monitorizarse y valorar su impacto para cada subtipo IHQ con un mayor seguimiento.

En resumen, presenciamos una nueva era en la que factores más clásicos como las comorbilidades o la edad han dejado paso a una valoración más integral que incluya valorar la expectativa de vida, el entorno social, la tasa de pCR o la presencia de IVL y afectación ganglionar para en función de ello llegar a predecir mejor cuál va a ser el pronóstico de la paciente. Se necesita reevaluar aspectos como el sobre diagnóstico y el infratratamiento así como la utilidad de los scores y calculadoras en la toma de decisiones terapéuticas con el objetivo de predecir el riesgo de mortalidad por el tumor y por sus comorbilidades. Además, nuevos factores como PLR y NLR deben ser incluidos en nuestra práctica clínica ya que por su facilidad para la determinación y la información que ofrecen, se posicionan como unos de los más importantes. Incluso al revés de lo que podríamos pensar, variables como toxicidad se relacionan con una mejor supervivencia, probablemente porque la toxicidad se relacione con esquemas de QT más efectivos, aunque si la toxicidad conlleva una suspensión del tratamiento esto empeora la supervivencia.

Necesitamos nuevos estudios para valorar mejor en qué subtipo IHQ tienen más sentido estos parámetros, y es que hasta la fecha parece que la relación de los factores analíticos es superior para TNBC. Esto puede ser debido a que la población TNBC generalmente recae antes que otras poblaciones y permite ver diferencias en SLE con un seguimiento menor como el de nuestra muestra, o que realmente es donde tiene más interés, pero para confirmar esto último necesitaremos de un mayor seguimiento.

Para finalizar, un gran problema que se nos presenta es cómo “orquestrar” todo este conocimiento en una Consulta de Oncología y es que como hemos visto, no disponemos de ningún estudio únicamente enfocado en cáncer de mama, que puedan ayudarnos a predecir toxicidad y con ello mejorar la elección del tratamiento y por ende la supervivencia, ya que ni el Score de Hurria o CRASH son válidos para cáncer de mama. Las herramientas de screening también tienen sus limitaciones y por tanto sólo deberían realizarse en aquellos pacientes que sospechemos vulnerabilidad y dudemos de cuál es el mejor tratamiento. Con esta tesis doctoral hemos descrito nuevos factores sencillos de medir y hasta ahora no reportados que nos pueden ayudar a predecir mejor la toxicidad, respuesta y supervivencia para con ello además de conseguir el mejor resultado para las pacientes, también supongan un ahorro al sistema en forma de disminución de costes por menos ingresos y complicaciones.

Sin embargo, se necesita de una mayor colaboración entre geriatras y oncólogos, ya que para el año 2025 se prevé que el 40% de los pacientes diagnosticados de cáncer tengan >75 años (199) y muchos síndromes geriátricos no son bien manejados por oncólogos al no estar acostumbrados a ello. De la búsqueda de “elderly” AND “cancer” el número de resultados muestra un crecimiento exponencial en los últimos 2-3 años, sobre todo de los temas previamente relacionados con el fin de ayudarnos a predecir respuesta y toxicidad (181,200). Ante una población en aumento, se nos plantean además nuevos retos, como son también el valorar cómo mejorar la calidad de vida en ellas una vez que ya no presentan el tumor al manejar la toxicidad residual en forma principalmente de astenia o neurotoxicidad (201). Otra tarea a valorar en los futuros trabajos es el conocimiento de las causas de mortalidad no cáncer específica así como la investigación de nuevos factores relacionados con la toxicidad como son el grado de sarcopenia que parece tener relación con un mayor deterioro tras la QT y que de forma indirecta también se puede medir con una prueba de imagen accesible como es el TC (202).

Para concluir, tal y como refleja el trabajo del Grupo SEOM de Oncogeriatría, ante el aumento de población anciana, debemos reclamar una mayor inclusión en ensayos clínicos que contengan las variables incluidas en la VGI (203). Por tanto, este estudio ha de servir de base a nuevos ensayos que validen herramientas prácticas, y la necesidad de este tipo de estudios desde un abordaje multidisciplinar.

7.7 LIMITACIONES:

Es una población seleccionada, remitida para tratamiento neoadyuvante por otro profesional y por tanto no elegida por el oncólogo. La principal limitación metodológica es que se trata de un estudio retrospectivo basado en datos recogidos de la historia clínica y por tanto algunos datos tienen la interpretación subjetiva del profesional que atendía a las pacientes. Por ejemplo la respuesta clínica y/o el estado anímico. Se añade que ninguna de las dos fue siempre valorada por el mismo profesional. Con respecto a la valoración del resultado clínico no consta el método en cómo se midió y en el segundo caso, en caso de reportar en el curso clínico depresión, éste no fue un diagnóstico objetivo sino una apreciación subjetiva del oncólogo.

Dado que la población en cuanto a edad era muy heterogénea se crearon grupos. Más del 50% de pacientes se agruparon entre 65 y 70 años; la representatividad en el resto de intervalos fue muy minoritaria.

Otras de las limitaciones es el tamaño muestral. Para incrementar la muestra se tomaron las reseñas de dos centros de Madrid. A pesar de todo, la doctoranda reconoce que es un estudio con 113 pacientes y, por tanto, la lectura y datos extraídos de ella debe ser cautelosa; sólo permite plantear hipótesis pero no establecer causalidad.

Se añade que los datos corresponden a pacientes de la zona sur de Madrid con características económicas y sociales diferentes a las que se pueden presentar en otra zona de la comunidad, región de España u país y por tanto no son extrapolables.

La determinación de la IHQ no fue centralizada lo que puede ocasionar un sesgo del observador, ya que la interpretación puede ser diferente entre los profesionales.

En cuanto a la recogida de datos para completar las escalas que predicen toxicidad se reitera que algunos no figuraban en la historia clínica electrónica como el número de caídas o el tiempo que pasaba el paciente realizando alguna actividad física.

Con respecto a la valoración de toxicidad ésta se ha evaluado como la que ocurría durante el tratamiento neoadyuvante sin tener en cuenta en qué momento específico tenía lugar, por lo que no podemos asociarlo a un fármaco determinado cuando el esquema empleado de QT se componía de dos partes como antraciclinas seguidas de taxanos.

El cáncer de mama luminal, el más frecuente entre nuestros casos, presenta una mayor supervivencia con recaídas tardías sobre todo en la población posmenopáusica. Un seguimiento de 48 meses se considera insuficiente para detectar eventos.

Se han extrapolado datos de población adulta a anciana, sin tener evidencia de qué porcentaje de pCR se consigue para cada subtipo IHQ y la correlación con SG.

Los datos de toxicidad no son extrapolables a otros escenarios como tumores metastásicos o de otra localización pues pueden presentar pronósticos y toxicidades distintas. Nuestros datos son de pacientes sometidas a neoadyuvancia, lo que hace pensar que son pacientes con buen estado general y en las que se plantea un tratamiento quirúrgico al final de este.

7.8 FORTALEZAS:

Independientemente de los resultados obtenidos no ha necesitado presupuesto ni financiación externa.

Para un médico de un hospital pequeño, creo, ha sido, un punto a favor para sentirse más seguro a la hora de elegir un tratamiento ya que hemos visto que factores analíticos y clínicos pueden influir más en la respuesta y toxicidad que la propia edad.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo y académico que sólo permite plantear hipótesis para ser validadas en una muestra mayor pero la revisión que he realizado nos ha permitido conocer el perfil de pacientes mayores de 65 años remitidas para neoadyuvancia en nuestra zona y sus características clínicas sobre todo. He detectado qué factores identifican a los pacientes ancianos como poco respondedores al tratamiento neoadyuvante con QT y con más probabilidad de toxicidad. Así mismo se constata que la toxicidad no aumenta a mayor edad y que el empleo de GCSF debería ser más alto ya que está indicado con un riesgo de neutropenia >10% y lo empleamos en una proporción mucho más baja a la descrita en la literatura para poblaciones de similares características. El estudio apoya una correcta valoración previa a la cirugía tras una neoadyuvancia para evitar mutilaciones innecesarias así como la realización de una valoración geriátrica integral en el escenario neoadyuvante puesto que algunos de los parámetros que mide (status nutricional, polifarmacia) predicen toxicidad, respuesta y supervivencia.

Para finalizar creo que el trabajo hace reflexionar sobre los factores predictivos de toxicidad y respuesta y cómo debe buscarse por perfil IHQ para disminuir tanto un sobre diagnóstico como infratratamiento. Abre puertas a nuevos estudios que incluyan en su valoración aspectos tales como la mortalidad específica por cáncer y el riesgo de recurrencia en función del subtipo IHQ y edad como variable continua. Este trabajo también podría ser útil para formar parte de una estrategia de disminución de costes al seleccionar mejor a los pacientes que deban recibir QT.

8. Conclusiones

8. Conclusiones:

1. No se demostró una relación entre la toxicidad y el aumento de edad, polifarmacia o número de comorbilidades. Las variables que se relacionaron con una mayor toxicidad fueron la pérdida de peso, el tipo de tratamiento, valores bajos de neutrófilos al finalizar QT o elevados de LDH (sin claro punto de corte).
2. Se presenta una serie de 113 pacientes diagnosticada de cáncer de mama y que reciben tratamiento neoadyuvante (de los cuales 104 reciben QT), con una mediana de edad de 71 años, una mediana de comorbilidades de 5 y una mediana de fármacos concomitantes de 3. A medida que aumenta la edad, se incrementa el número de comorbilidades, la polifarmacia, el estadio tumoral, la presencia de IVL o el número de casos que se diagnostican por auto palpación. El subtipo luminal B es el más frecuente mientras que el subtipo luminal A aumenta significativamente con la edad.
3. La tasa de pCR global fue del 24%. Los factores que influyen en una mejor pCR son una cifra de Ki67 >20%, grado histológico alto, la no pérdida de peso >10% durante el tratamiento de QT o niveles más bajos de linfocitos tras el primer ciclo. La ausencia de IVL se asoció con una alta probabilidad de conseguir pCR en el análisis univariante al igual que un valor de NLR ≤ 3.33 sobre todo en población TNBC, por lo que se necesitan más estudios para confirmar esta hipótesis.
4. La escala de Hurria y CRASH no predice toxicidad en nuestra población, probablemente por la heterogeneidad de la muestra en la que se validó y el escenario curativo que presenta nuestra muestra.
5. No podemos calcular la mediana de supervivencia porque no ha fallecido el 50% de la población, pero para el 75%, la SLE fue de 61 meses. La presencia de IVL, afectación ganglionar, cifra de linfocitos tras el primer ciclo bajas, así como la suspensión definitiva del tratamiento de QT antes de lo previsto predijeron una peor SLE; mientras que a los 3 años, los factores que predijeron una mejor SLE fueron la polifarmacia, el esquema de QT con varios citostáticos y un valor elevado de linfocitos previo al inicio del tratamiento de QT.

6. Para población TNBC también se añade como variable de mal pronóstico presentar una cifra de PLR > 150, mientras que a los 3 años, un valor de NLR bajo fue lo que tradujo una mejor SLE (71.6 vs. 0%; $p = 0,03$). El valor de pCR influyó en la SG en los TNBC, pero no hubo diferencias en otros subtipos.

9. Bibliografía

9. Bibliografía:

1. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H. Incidence and mortality and epidemiology of breast cancer i the World. *Asian Pacific J Cancer Prev.*2016;17(sup3):43–6.
2. Williams CL, Jones ME, Swerdlow AJ, et al. Risks of ovarian, breast, and corpus uteri cancer in women treated with assisted reproductive technology in Great Britain, 1991-2010: Data linkage study including 2.2 million person years of observation. *BMJ.* 2018;362:1–10.
3. Cedolini C, Bertozzi S, Londero AP, et al. Type of breast cancer diagnosis, screening, and survival. *Clin Breast Cancer.*2014;14(4):235–40. doi: 10.1016/j.clbc.2014.02.004.
4. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, et al.Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799–825.
5. Histological typing of breast tumours. *International Classification of Tumor.* 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1981.
6. Truin W, Vugts G, Roumen RMH, et al. Differences in response and surgical management with neoadjuvant chemotherapy in invasive lobular versus ductal breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(1):51–7. doi: 10.1245/s10434-015-4603-3.
7. Harris JR, Lippman ME, Morrow M. *Diseases of the Breast.* 5th Edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP). Lippincott Williams & Wilkins; 2014. 1224 p.
8. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(19):10869–74.
9. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.*2018;36(20):2105–22. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
10. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, et al. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(18):10393–8.
11. Di Leo A, Curigliano G, Dieras V. New approaches for improving in breast cancer in Europe. *Breast.* 2015; 24(4):321-30. doi: 10.1016/j.breast.2015.03.001.
12. Park SY, Han B, Ko ES, et al. Additional lesions seen in magnetic resonance imaging of breast cancer patients: the role of second-look ultrasound and imaging-guided interventions. *Ultrasonography.*2019;1–7.

13. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013;14(7):609–18. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70166-9.
14. AJCC. *AJCC 8th Cancer Staging Manual Breast.* 8^o Edition. Springer US; 2017. 97 p.
15. Cappellani A, Vita M, Zanghi A, et al. Prognostic factors in elderly patients with breast cancer. *BMC Surg.* 2013;13(suppl.2):S2.
16. Reed W, Hannisdal E, Boehler PJ et al. The prognostic value of p53 and c-erb B-2 immunostaining is overrated for patients with lymph node negative breast carcinoma: A multivariate analysis of prognostic factors in 613 patients with a follow-up of 14-30 years. *Cancer.* 2000;88(4):804–13.
17. International Breast Cancer Study Group. Randomized trial comparing axillary clearance versus no axillary clearance in older patients with breast cancer: first results of international breast cancer study group trial 10-93. *J Clin Oncol.* 2006;24(3):337–44. doi: 10.1200/JCO.2005.01.5784.
18. Mamounas EP, Mamounas EP. NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncol (willist Park).* 1997;11(6):37–40.
19. Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164–72.
20. Steams V, Singh B, Tsangaris T, et al. A prospective randomized pilot study to evaluate predictors of response in serial core biopsies to single agent neoadjuvant doxorubicin or paclitaxel for patients with locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2003;9(1 i):124–33.
21. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double blind multicenter study. *Ann Oncol.* 2001;12:1527–32.
22. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. NCCN Guidelines Insights Breast Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2015;13(12):1475–85.
23. Grossman J, Ma C, Aft R. Neoadjuvant endocrine therapy: who benefits most? *Surg Oncol Clin N Am.* 2018;27(1):121–40.
24. Von Minckwitz G, Raab G, Caputo A, et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: The GEPARDUO study of the German Breast Group. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2676–85.

25. Jones S, Holmes FA, O'Shaughnessy J, 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;27(8):1177–83.
26. Paluch-Shimon S, Wolf I, Goldberg H, et al. High efficacy of pre-operative trastuzumab combined with paclitaxel following doxorubicin & cyclophosphamide in operable breast cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2008;47(8):1564–9.
27. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: Results of the GETN(A)-1 trial. *J Clin Oncol*. 2007;25(19):2678–84.
28. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER. *Lancet*. 2010;375(9712):377–84. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61964-4.
29. Loibl S, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. Dual HER2-blockade with pertuzumab and trastuzumab in HER2-positive early breast cancer: a subanalysis of data from the randomized phase III GeparSepto trial. *Ann Oncol*. 2017;28(3):497–504.
30. Gianni L, Pienkowski T, Lm YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): A randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):25–32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9.
31. Swain SM, Ewer MS, Viale G, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and standard anthracycline- and taxane-based chemotherapy for the neoadjuvant treatment of patients with HER2-positive localized breast cancer (BERENICE): A phase II, open-label, multicenter, multinational cardiac safety study. *Ann Oncol*. 2018;29(3):646–53.
32. Untch M, Jackisch C, Schneeweiss A, et al. A randomized phase III trial comparing neoadjuvant chemotherapy with weekly nanoparticle-based paclitaxel with solvent-based paclitaxel followed by anthracycline/cyclophosphamide for patients with early breast cancer. Abstract from 37th Annu SABCS Dec 9-13, 2014 S2-07.
33. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: A randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278–84.

34. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Breast Cancer [Internet]. 2018.
35. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26(suppl_5):v8–30.
36. Garcia-Saenz JA, Bermejo B, Estevez LG, et al. SEOM clinical guidelines in early-stage breast cancer 2015. *Clin Transl Oncol*. 2015;17(12):939–45.
37. Tolaney SM, Barry WT, Dang CT, et al. Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(2):134–41.
38. Von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(2):122–31.
39. Von Minckwitz G, Schneeweiss A, Loibl S, et al. Neoadjuvant carboplatin in patients with triple-negative and HER2-positive early breast cancer (GeparSixto; GBG 66): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(7):747–56.
40. Gianni L, Mansutti M, Anton A, et al. ETNA (evaluating treatment with neoadjuvant abraxane) randomized phase III study comparing neoadjuvant nab-paclitaxel (nab-P) versus paclitaxel (P) both followed by anthracycline regimens in women with HER2-negative high-risk breast cancer: A MICHELANGO s. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 502).
41. Sikov WM, Berry DA, Perou CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):13–21.
42. Dreyer MS, Nattinger AB, McGinley EL, et al. Socioeconomic status and breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;1–8.
43. Diab, S. G, Elledge RM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(7):550–6. doi:10.1093/jnci/92.7.550.
44. Wallden B, Storhoff J, Nielsen T, et al. Development and verification of the PAM50-based Prosigna breast cancer gene signature assay. *BMC Med Genomics*. 2015;8(1):1–14.
45. Singh R, Hellman S, Heimann R. The Natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*. 2004;100(9):1807–13.
46. Bouchardy C, Rapiti E, Blagojevic S, et al. Older female cancer patients: importance, causes, and consequences of undertreatment. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1858–69.
47. Schwartz KL, Simon MS, Bylsma LC, et al. Clinical and economic burden associated with stage III to IV triple-negative breast cancer: A SEER-Medicare historical cohort study in elderly women in the United States. *Cancer*. 2018;1–11. doi:10.1002/cncr.31299.

48. Bernardi D, Errante D, Tirelli U, et al. Insight into the treatment of cancer in older patients: developments in the last decade. *Cancer Treat Rev.* 2006;32(4):277–88.
49. Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SWC, et al. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol.* 2005;23(4):783–91.
50. Trust MHC, Sandison CAJR, Park R, et al. 70 Years and Older. *Br J Surg.* 1996;83:994–6.
51. Sánchez-Muñoz A, Plata-Fernández YM, Fernández M, et al. The role of immunohistochemistry in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy: An old tool with an enduring prognostic value. *Clin Breast Cancer.* 2013;13(2):146–52. doi:10.1016/j.clbc.2012.11.006.
52. Mamounas EP, Anderson SJ, Dignam JJ, et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: Results from combined analysis of national surgical adjuvant breast and bowel project B-18 and B-27. *J Clin Oncol.* 2012;30(32):3960–6.
53. Caram MEV, Guo C, Leja M, et al. Doxorubicin-induced cardiac dysfunction in unselected patients with a history of early-stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;152:163–72.
54. Falandry C, Brain E, Bonnefoy M, et al. Impact of geriatric risk factors on pegylated liposomal doxorubicin tolerance and efficacy in elderly metastatic breast cancer patients: final results of the DOGMES multicentre GINECO trial. *Eur J Cancer.* 2013;49(13):2806–14. doi:10.1016/j.ejca.2013.04.027.
55. Honecker F, Harbeck N, Schnabel C, et al. Geriatric assessment and biomarkers in patients with metastatic breast cancer receiving first-line mono-chemotherapy: results from the randomized phase III PELICAN trial. *J Geriatr Oncol.* 2018; 9 (2): 163-169. doi: 10.1016/j.jgo.2017.09.009.
56. Gil-Gil MJ, Bellet M, Morales S, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus cyclophosphamide followed by paclitaxel as primary chemotherapy in elderly or cardiotoxicity-prone patients with high-risk breast cancer: results of the phase II CAPRICE study. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;151(3):597–606.
57. Perry MC; Donald C. Doll MD, et al. Perry's The Chemotherapy Source Book. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
58. Loibl S, von Minckwitz G, Harbeck N, 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;10(5):1–13.
59. Biganzoli L, Aapro M, Loibl S, et al. Taxanes in the treatment of breast cancer: Have we better defined their role in older patients? A position paper from a SIOG Task Force. *Cancer Treat Rev.* 2016;43(2016):19–26. doi:10.1016/j.ctrv.2015.11.009.

60. Dall P, Lenzen G, Göhler T, et al. Trastuzumab in the treatment of elderly patients with early breast cancer: results from an observational study in Germany. *J Geriatr Oncol* 2015;6(6):462–9. doi:10.1016/j.jgo.2015.06.003.
61. Wang H-Y, Yin B-B, Jia D-Y, et al. Association between obesity and trastuzumab-related cardiac toxicity in elderly patients with breast cancer. *Oncotarget*. 2017;8(45):79289–97.
62. Lega IC, Fung K, Lipscombe LL. Metformin Use and Breast Cancer Stage At Diagnosis. *Curr Oncol*. 2017;24(2):e85–91.
63. López-Fernández T, Martín-García A, Santaballa-Beltrán A, et al. Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica. Documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(6):474–86.
64. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer (KRISTINE): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(1):115–26.
65. Huang L, Xu A-M. Short-term outcomes of neoadjuvant hormonal therapy versus neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017;17(4):327–34. doi:10.1080/14737140.2017.1301208.
66. Aytekin A, Karatas F, Sahin S, et al. Clinicopathological features of patients with breast cancer aged 70 years or over. *J BUON*. 2017;22(1):200–7.
67. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2015;33(28):3199–212.
68. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: Updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol*. 2012;13(4):e148–60. doi:10.1016/S1470-2045(11)70383-7.
69. Kornblith AB, Kemeny M, Peterson BL, et al. Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials. *Cancer*. 2002;95(5):989–96.
70. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control*. 2007;14(1):7–12. doi:10.1177/107327480701400102.
71. Huisinigh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol*. 2017;8(1):8–15.
72. Puts MT, Hardt J, Monette J, et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: A systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(15):1133–63.

73. Repetto BL, Fratino L, Audisio R, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in Elderly Cancer Patients : An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):494–502.
74. Hurria A, Mohile S, Gajra A, et al. Validation of a Prediction Tool for Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2366–71.
75. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, 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.
76. Soubeyran P, Bellera CA, Gregoire F, et al. Validation of a screening test for elderly patients in oncology. *J Clin Oncol*. 2008;26:20568.
77. Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, et al. Screening older cancer patients: First evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012;23(8):2166–72.
78. Baitar A, Van Fraeyenhove F, Vandebroek A, et al. Evaluation of the Groningen Frailty Indicator and the G8 questionnaire as screening tools for frailty in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2013;4(1):32–8. doi:10.1016/j.jgo.2012.08.001.
79. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288–300.
80. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol*. 2007;25(14):1936–44.
81. Horgan AM, Leighl NB, Coate L, et al. Impact and feasibility of a comprehensive geriatric assessment in the oncology setting: A pilot study. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2012;35(4):322–8.
82. Caillet P, Laurent M, Bastuji-Garin S, et al. Optimal management of elderly cancer patients: Usefulness of the comprehensive geriatric assessment. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1645–60.
83. Vergnenegre A, Berard H, Decroisette C, et al. Prognostic role of a comprehensive geriatric assessment on the management of elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): a pooled analysis of two prospective phase II trials by the GFPC Group. *J Thorac Dis*. 2017;9(10):3747–54.
84. Hamaker ME, Vos AG, Smorenburg CH, et al. The value of geriatric assessments in predicting treatment tolerance and all-Cause mortality in older patients with cancer. *Oncologist* 2012;17(11):1439–49. doi:10.1634/theoncologist.2012-0186.
85. Liu JJ, Extermann M. Comprehensive Geriatric Assessment and Its Clinical Impact in Oncology. *Clin Geriatr Med* 2012;28(1):19–31. doi:10.1016/j.cger.2011.10.001.
86. Kenis C, Milisen K, Flamaing J, et al. Performance of two geriatric screening tools in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(1):19–26.

87. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011;29(25):3457–65.
88. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: The chemotherapy risk assessment scale for high-age patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377–86.
89. Kanesvaran R, Li H, Koo K-N, et al. 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;29(27):3620–7. doi: 10.1200/JCO.2010.32.0796.
90. Brunello A, Fontana A, Zafferri V, et al. Development of an oncological-multidimensional prognostic index (Onco-MPI) for mortality prediction in older cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016;142(5):1069–77.
91. Molina-Garrido MJ, Soriano Rodríguez MC, Guillén-Ponce C. What is the role of the comprehensive geriatric assessment in Geriatric Oncology? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54(1):27–33. doi: 10.1016/j.regg.2018.07.003.
92. Droz JP, Albrand G, Gillessen S, et al. Management of prostate cancer in elderly patients: recommendations of a task force of the international society of Geriatric Oncology. *Eur Urol*. 2017;72(4):521–31.
93. Spyropoulou D, Pallis AG, Leotsinidis M, et al. Completion of radiotherapy is associated with the Vulnerable Elders Survey-13 score in elderly patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(1):20–5. doi: 10.1016/j.jgo.2013.08.002.
94. Audisio RA, Pope D, Gennari R, Maffezzini M, et al. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;65(2):156–63.
95. Feng MA, McMillan DT, Crowell K, et al. Geriatric assessment in surgical oncology: A systematic review. *J Surg Res*. 2015;193(1):265–72. doi: 10.1016/j.jss.2014.07.004.
96. Camilon PR, Stokes WA, Nguyen SA, et al. Are the elderly with oropharyngeal carcinoma undertreated? *Laryngoscope*. 2014;124(9):2057–63.
97. Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, et al. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment (C-SGA). *Eur J Cancer*. 2012;48(6):805–12.
98. Owusu C, Margevicius S, Schluchter M, et al. Vulnerable elders survey and socioeconomic status predict functional decline and death among older women with newly diagnosed nonmetastatic breast cancer. *Cancer*. 2016;122(16):2579–86.

99. Muss HB, Berry DA, Cirrincione C, 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;25(24):3699–704.
100. Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, et al. Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer (EORTC 75111-10114): an open-label, randomised, phase 2 trial from the Elderly Task Force/Breast Cancer Group. *Lancet Oncol.* 2018;2045(18):1–14.
101. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol.* 2018;36(22):2326-2347. doi: 10.1200/JCO.2018.78.8687.
102. NCCN. Older Adult Oncology v1.2019 [Internet]. NCCN. 2019. p. 1–78.
103. Clough-Gorr KM, Stuck AE, Thwin SS, et al. Older breast cancer survivors: Geriatric assessment domains are associated with poor tolerance of treatment adverse effects and predict mortality over 7 years of follow-up. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):380–6.
104. Barcenas CH, Niu J, Zhang N, et al. Risk of hospitalization according to chemotherapy regimen in early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(19):2010–7.
105. Von Minckwitz G, Conrad B, Reimer T, et al. A randomized phase 2 study comparing EC or CMF versus nab-paclitaxel plus capecitabine as adjuvant chemotherapy for nonfrail elderly patients with moderate to high-risk early breast cancer (ICE II-GBG 52). *Cancer.* 2015;121(20):3639–48.
106. Sjøgaard M, Thomsen RW, Skovgaard Bossen K, et al. The impact of comorbidity on cancer survival a review. *Clin Epidemiol.* 2013;5(5):3–29.
107. Hamaker ME, Seynaeve C, Wymenga ANM, 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.* 2013;23(1):81–7. doi: 10.1016/j.breast.2013.11.004.
108. Kimmick G. Adjuvant chemotherapy for breast cancer in older women: Emerging evidence to aid in decision making. *Curr Treat Options Oncol.* 2011;12(3):286–301.
109. Saux O Le, Ripamonti B, Bruyas A, et al. Optimal management of breast cancer in the elderly patient : current perspectives. *Clin Interv Aging.* 2015;6(10):157–74.
110. Tredan O, Ray-Coquard I, Chvetzoff G, et al. Validation of prognostic scores for survival in cancer patients beyond first-line therapy. *BMC Cancer.* 2011;11(95). doi: 10.1186/1471-2407-11-95.

111. Lange M, Rigal O, Clarisse B, et al. Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: A new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(6):810–7. doi:0.1016/j.ctrv.2014.03.003.
112. Hurria A, Rosen C, Hudis C, et al. Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: A pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):925–31.
113. Joly F, Rigal O, Noal S, et al. Cognitive dysfunction and cancer: Which consequences in terms of disease management? *Psychooncology.* 2011;20(12):1251–8.
114. Chen Y, Cress RD, Stewart SL, et al. Mediating effect of postsurgical chemotherapy on presence of dementia and survival among patients 65 and older with stage III colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(10):1558–63.
115. Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, et al. 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;33(13):1453–9. doi: 10.1200/JCO.2014.58.7550.
116. Maggiore RJ, Dale W, Gross CP, et al. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medication Use among Older Adults with Cancer Undergoing Chemotherapy: Impact on Chemotherapy-Related Toxicity and Hospitalization During Treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(8):1505–1512. doi: 10.1111/jgs.12942.
117. Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, et al. Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4072–7.
118. Fontanella C, Lederer B, Gade S, et al. Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;150(1):127–39.
119. Gathirua-Mwangi WG, Song Y, Monahan P, et al. Associations of metabolic syndrome and C-reactive protein with mortality from total cancer, obesity-linked cancers and breast cancer among women in NHANES III. *Int J Cancer.* 2018;143(3):535-542. doi:10.1002/ijc.31344.
120. Mauricio SF, Ribeiro HS, Correia MITD. Nutritional status parameters as risk factors for mortality in cancer patients. *Nutr Cancer.* 2016;68(6):949–57. doi: 10.1080/01635581.2016.1188971.
121. Hershman DL, Till C, Wright JD, et al. Comorbidities and risk of chemotherapy-induced peripheral neuropathy among participants 65 years or older in southwest oncology group clinical trials. *J Clin Oncol.* 2016;34(25):3014–22.

122. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3297–302.
123. Goncalves R, DeSchryver K, Ma C, et al. Development of a Ki-67-based clinical trial assay for neoadjuvant endocrine therapy response monitoring in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;165(2):355–64.
124. Ács B, Zámbo V, Vízkeleti L, et al. Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol*. 2017;12(1):1–12.
125. Gillon P, Touati N, Breton-Callu C, et al. Factors predictive of locoregional recurrence following neoadjuvant chemotherapy in patients with large operable or locally advanced breast cancer: an analysis of the EORTC 10994/BIG 1-00 study. *Eur J Cancer*. 2017;79:226–34.
126. Mei Y, Liu H, Sun X, et al. Plasma fibrinogen level may be a possible marker for the clinical response and prognosis of patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy. *Tumor Biol*. 2017;39(6).
127. Nakano K, Hosoda M, Yamamoto M YH. Prognostic significance of pre-treatment neutrophil: lymphocyte ratio in Japanese patients with breast cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(7):3819–24.
128. Jia W, Wu J, Jia H, et al. The peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is superior to the lymphocyte-to-monocyte ratio for predicting the long-term survival of triple-negative breast cancer patients. *PLoS One*. 2015;10(11):1–13.
129. Qian Y, Tao J, Li X, et al. Peripheral inflammation/immune indicators of chemosensitivity and prognosis in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Onco Targets Ther*. 2018;11:1423–1432.
130. Lorente D, Mateo J, Templeton AJ, et al. Baseline neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is associated with survival and response to treatment with second-line chemotherapy for advanced prostate cancer independent of baseline steroid use. *Ann Oncol*. 2015;26(4):750–5.
131. Marín-Hernández C, Piñero-Madróna A, Gil-Vázquez PJ, et al. Usefulness of lymphocyte-to-monocyte, neutrophil-to-monocyte and neutrophil-to-lymphocyte ratios as prognostic markers in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(4):476-483. doi: 10.1007/s12094-017-1732-0.
132. Asano Y, Kashiwagi S, Onoda N, et al. Platelet-Lymphocyte Ratio as a useful predictor of the therapeutic effect of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *PLoS One*. 2016;11(7):e0153459.

133. Losada B, Guerra JA, Malón D, et al. Pretreatment neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients. *Clin Transl Oncol*. 2018;(0123456789). doi: 10.1007/s12094-018-1999-9.
134. Shoji F, Miura N, Matsubara T, et al. Prognostic significance of immune-nutritional parameters for surgically resected elderly lung cancer patients: a multicentre retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017;1–6.
135. Ryu YJ, Kang SJ, Cho JS, et al. Lymphovascular invasion can be better than pathologic complete response to predict prognosis in breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Med (Baltimore)*. 2018;97(30):1–7.
136. Shaukat N, Jaleel F, Moosa FA, et al. Association between vitamin D deficiency and Breast Cancer. *Pakistan J Med Sci*. 2017;33(3):645–9.
137. Col NF, Ochs L, Springmann V, et al. Metformin and breast cancer risk: a meta-analysis and critical literature review. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;135(3):639–46.
138. Mogal HD, Howard-McNatt M, Dodson R, et al. Quality of life of older african american breast cancer survivors: a population-based study. *Support Care Cancer*. 2017;25(5):1431–8.
139. Stubblefield MD. The underutilization of rehabilitation to treat physical impairments in breast cancer survivors. *PM R*. 2017;9(9):S317–23. doi:10.1016/j.pmrj.2017.05.010.
140. Font R, Espinas JA, Barnadas A, et al. Influence of adherence to adjuvant endocrine therapy on disease-free and overall survival: a population-based study in Catalonia, Spain. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 175(3):733-740. doi: 10.1007/s10549-019-05201-3.
141. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. *Cochrane Libr* 2013;39(6):10000.
142. Hind D, Wyld L BC. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women(70 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;Jan 25;(1).
143. Gironés R, Morilla I, Guillen-Ponce C, et al. Geriatric oncology in Spain: survey results and analysis of the current situation. *Clin Transl Oncol*. 2018 Aug;20(8):1087-1092. doi: 10.1007/s12094-017-1813-0.
144. <http://www.ayto-fuenlabrada.es/index.do?MP=3&MS=27>.
145. <https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electr>.
146. AJCC. AJCC Cancer Staging manual 8th edition - Breast Cancer Chapter. 2017. 489-539 p.

147. Arrieta O, Michel-Ortega RM, Villanueva-Rodríguez G, et al. Association of nutritional status and serum albumin levels with development of toxicity in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with paclitaxel-cisplatin chemotherapy: A prospective study. *BMC Cancer*. 2010;10(22):1–7.
148. Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Queralt-Martin R, et al. Breast cancer in octogenarian. Are we doing our best? A population-registry based study. *Breast*. 2018;38:81–5. doi: 10.1016/j.breast.2017.12.007.
149. Ornstein KA, Liu B, Schwartz RM, et al. Cancer in the context of aging: Health characteristics, function and caregiving needs prior to a new cancer diagnosis in a national sample of older adults. *J Geriatr Oncol* 2019; Apr 2. pii: S1879-4068(18)30475-2. doi: 10.1016/j.jgo.2019.03.019.
150. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*. 2003;21(19):3580–7.
151. Vernieri C, Mennitto A PM et al. The neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios predict efficacy of platinum-based chemotherapy in patients with metastatic triple negative breast cancer. *Sci Rep*. 2018;8.(1):8703.
152. Dewys W, Begg C, Lavin P. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med*. 1980;69(4):491–7.
153. Okonji DO, Sinha R, Phillips I, et al. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 2017;117(7):925–31. doi: 10.1038/bjc.2017.257.
154. Rao VS, Jameel JK, Mahapatra TK, et al. Surgery is associated with lower morbidity and longer survival in elderly breast cancer patients over 80. *Breast J*. 2007;13(4):368–73.
155. Sun H, Yin CQ Liu Q et al. Clinical significance of routine blood test-associated inflammatory index in breast cancer patients. *Med Sci Monit*. 2017;23:5090–5.
156. Burgués O, López-García M, Pérez-Mías B, et al. The ever-evolving role of pathologists in the management of breast cancer with neoadjuvant treatment: recommendations based on the Spanish clinical experience. *Clin Transl Oncol*. 2017;1–10.
157. Gonzalez V, Sandelin K, Karlsson A. Preoperative MRI of the breast (POMB) influences primary treatment in breast cancer : a prospective, randomized , multicenter study. 2014;1685–93.
158. Gu Y, Pan S, Ren J, et al. Role of magnetic resonance imaging in detection of pathologic complete remission in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy : a meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019;17(4):245–55. doi: 10.1016/j.clbc.2016.12.010.

159. Chagpar AB, Hatzis C, Pusztai L, et al. Association of LN evaluation with survival in women aged 70 Years or older with clinically node-negative hormone receptor positive breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(10):3073–81.
160. Grossman J, Ma C, Aft R. Neoadjuvant endocrine therapy: who benefits most? *Surg Oncol Clin N Am* 2018;27(1):121–40. doi:10.1016/j.soc.2017.07.008.
161. Baumgartner A, Tausch C, Hosch S, et al. Ultrasound-based prediction of pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *The Breast*. 2018;39:29–33.
162. Adjogatse D, Thanopoulou E, Okines A, et al. Febrile neutropaenia and chemotherapy discontinuation in women aged 70 years or older receiving adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Clin Oncol*. 2014;26(11):692–6. doi:10.1016/j.clon.2014.05.002.
163. Phaibulvatanapong E, Srinonprasert V, Ithimakin S. Risk factors for chemotherapy-related toxicity and adverse events in elderly thai cancer patients: a prospective study. *Oncology*. 2017;1–12.
164. Mouchemore KA, Anderson RL, Hamilton JA. Neutrophils, G-CSF and their contribution to breast cancer metastasis. *FEBS J*. 2018;285(4):665–79.
165. Van de Water W, Bastiaannet E, Egan KM, et al. Management of primary metastatic breast cancer in elderly patients. An international comparison of oncogeriatric versus standard care. *J Geriatr Oncol*. 2014;5(3):252–9. doi:10.1016/j.jgo.2014.02.005.
166. Mao Y, Chen X, Gao W, et al. Treatment patterns and affecting factors in breast cancer patients over 65-years of age. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2014;36(5):366–71.
167. Bastiaannet E, Liefers GJ, De Craen AJM, 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;124(3):801–7.
168. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev*. 2005;31(5):380–402.
169. Unger JM, Hershman DL, Fleury ME, et al. Association of patient comorbid conditions with cancer clinical trial participation. *JAMA Oncol*. 2019;1–8. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5953.
170. Dao D, Zemla T, Jatoi A, et al. Older-Patient-Specific Cancer Trials: A Pooled Analysis of 2,277 Patients (A151715). *Oncologist*. 2019; Apr 11. pii: theoncologist.2018-0803. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0803.
171. Vallet-Regí M, Manzano M, Rodriguez-Mañas L, et al. Management of cancer in the older age person: an approach to complex medical decisions. *Oncologist*. 2017;22(3):335–342.
172. Hope T and Oppenheimer C. Ethics and the psychiatry of old age. *Psychiatry in the ederly*. Oxford University Press; 1997.

173. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Development of a cancer-specific Comprehensive Geriatric Assessment in a University Hospital in Spain. *Crit Rev Oncol Hematol.*2011;77(2):148–61. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.02.006.
174. Blower P, De Wit R, Goodin S, et al. Drug-drug interactions in oncology: Why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005;55(2):117–42.
175. Meade E, McIlfatrick S, Groarke AM, et al. Survivorship care for postmenopausal breast cancer patients in Ireland. What do women want? *Eur J Oncol Nurs.*2017;28(2017):69–76. doi:10.1016/j.ejon.2017.03.003
176. Van de Water W, Markopoulos C, Van de Velde CJ, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA.* 2012;307(6):590–7. doi: 10.1001/jama.2012.84.
177. Helsper CCW, Van Erp NNF, Peeters PPHM et al. Time to diagnosis and treatment for cancer patients in the Netherlands: Room for improvement? *Eur J Cancer.* 2017;87:113–21. doi: 10.1016/j.ejca.2017.10.003.
178. Reinisch M, Von Minckwitz G, Harbeck N, et al. Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer. *Breast Care.* 2013;8(1):60–6.
179. Barginear M, Dueck AC, Allred JB, et al. Age and the risk of paclitaxel-induced neuropathy in women with early-stage breast cancer (Alliance A151411): results from 1,881 patients from cancer and leukemia group B (CALGB) 40101. *Oncologist.* 2018;617–23.
180. Morrison VA, McCall L, Muss HB, et al. The impact of actual body weight-based chemotherapy dosing and body size on adverse events and outcome in older patients with breast cancer: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) trial 49907 (Alliance A151436). *J Geriatr Oncol.* 2018;9(3):228-234. doi: 10.1016/j.jgo.2017.11.007.
181. Frasca M, Soubeyran P, Bellera C, et al. Alterations in comprehensive geriatric assessment decrease survival of elderly patients with cancer. *Eur J Cancer.* 2018;90:10–8.
182. Ladwa R, Kalas T, Pathmanathan S, et al. Maintaining dose intensity of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer.*2018;1–7. doi:10.1016/j.clbc.2018.04.016.
183. López-Pousa A, Rifà J, Casas de Tejerina A, et al. Risk assessment model for first-cycle chemotherapy-induced neutropenia in patients with solid tumours. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(5):648–55.

184. Wang X, Han H, Duan Q, et al. Changes of serum albumin level and systemic inflammatory response in inoperable non-small cell lung cancer patients after chemotherapy. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(4):1019–23.
185. Sung S, Son SH, Park EY, et al. Prognosis of locally advanced rectal cancer can be predicted more accurately using pre- lymphocyte ratios in patients who received preoperative chemoradiotherapy. *PLoS One.* 2017;12(3):1–14.
186. Chen L, Chubak J, Boudreau DM, et al. Diabetes treatments and risks of adverse breast cancer outcomes among early-stage breast cancer patients: A SEER-medicare analysis. *Cancer Res.* 2017;77(21):6033–41.
187. Chen Y, Chen K, Xiao X, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with response to neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic indicator in breast cancer patients: A retrospective study. *BMC Cancer.* 2016;16(1):1–12. doi:10.1186/s12885-016-2352-8.
188. Xu J, Ni C, Ma C, et al. Association of neutrophil/lymphocyte ratio and platelet/lymphocyte ratio with ER and PR in breast cancer patients and their changes after neoadjuvant chemotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(8):989–96.
189. Eryilmaz MK, Mutlu H, Salim DK, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio has a high negative predictive value for pathologic complete response in locally advanced breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7737–40.
190. Templeton AJ, Rodríguez-Lescure, Ruíz A, Alba E, et al. Prognostic role for the derived neutrophil-to-lymphocyte ratio in early breast cancer: a GEICAM/9906 substudy. *Clin Transl Oncol.* 2018;(0123456789):1–9. doi:10.1007/s12094-018-1885-5.
191. Wasif N, Neville M, Gray R, et al. Competing risk of death in elderly patients with newly diagnosed stage I breast cancer. *J Am Coll Surg.* 2019. Mar 29. pii: S1072-7515(19)30234-0. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.03.013.
192. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2012;107(4):695–9. doi:10.1038/bjc.2012.292.
193. Mamtani A, Gonzalez JJ, Neo DT, et al. Treatment Strategies in Octogenarians with Early-Stage, High-Risk Breast Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(6):1495-1501. doi:10.1245/s10434-018-6350-8.
194. American Society of Clinical Oncology. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 1998;16:793–953.

195. McBride A, Allen P, Woodward W, et al. Locoregional recurrence risk for patients with T1,2 breast cancer with 1-3 positive lymph nodes treated with mastectomy and systemic treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2014;89(2):392–8. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.02.013.
196. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res*. 2017;19(1):2.
197. Suppan C, Bjelic-Radisic V, La Garde M, et al. Neutrophil/Lymphocyte ratio has no predictive or prognostic value in breast cancer patients undergoing preoperative systemic therapy. *BMC Cancer*. 2015;15:1027.
198. Yao M, Liu Y, Jin H, et al. Prognostic value of preoperative inflammatory markers in Chinese patients with breast cancer. *Onco Targets Ther*. 2014;7:1743–52.
199. Clèries R, Ameijide A, Marcos-Gragera R, et al. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: the challenge of cancer management in the elderly. *Clin Transl Oncol*. 2017;1–11.
200. Hirahara N, Tajima Y, Fujii Y, et al. Preoperative prognostic nutritional index predicts long-term surgical outcomes in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg*. 2018;42(7):2199–2208. doi:10.1007/s00268-017-4437-1.
201. Pisu M, Azuero A, Halilova KI, et al. Most impactful factors on the health-related quality of life of a geriatric population with cancer. *Cancer*. 2018; 8 Feb 1;124(3):596–605. doi: 10.1002/cncr.31048.
202. Rier HN, Jager A, Meinardi MC, et al. Severe sarcopenia might be associated with a decline of physical independence in older patients undergoing chemotherapeutic treatment. *Support Care Cancer*. 2018;26(6):1781–1789. doi: 10.1007/s00520-017-4018-8.
203. Gironés R, Morilla I, Guillen-Ponce C, et al. Geriatric oncology in Spain: survey results and analysis of the current situation. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(8):1087–92.

10. Anexos

10. Anexos:

ANEXO 1:

Aprobación CEIC Hospital Fuenlabrada y Fundación Hospital Alcorcón



Comité Ético de Investigación Clínica

APR 1760

D^{ña}. Belén Hernández Muniesa, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Estudio titulado: "Neoadyuvancia en pacientes ancianos diagnosticados de cáncer de mama. Factores pronósticos y predictivos de respuesta al tratamiento, toxicidad, tiempo para recidiva local y supervivencia."

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Y que este Comité acepta dicho Estudio, y como investigador principal:

Dra. Beatriz Losada Vila
del Servicio de Oncología
del Hospital Universitario de Fuenlabrada

Fuenlabrada, 20 de diciembre de 2017



Firmado: D^{ña}. Belén Hernández Muniesa
Secretaria Técnica CEIC

**MODELO DE EVALUACIÓN ÉTICA. INFORME DEL COMITÉ
ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS**

Dña. Ana María Tato Ribera, Secretaria del Comité Ético de Investigación con medicamentos, del Hospital Universitario Fundación Alcorcón,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta para que se realice el estudio "Neoadyuvancia en pacientes ancianos diagnosticados de cáncer de mama. Factores pronósticos de respuesta al tratamiento, toxicidad, tiempo para recidiva local y supervivencia" y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

El Investigador se compromete a responder a los informes de seguimiento que desde el CEIC se les requiera

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitario Fundación Alcorcón por el Dr. Carlos Jara Sánchez como investigador principal.

Lo que firmo en Alcorcón, a 9 de febrero de 2018


Comité Ético de
Investigación Clínica
Fdo. Dra. Ana María Tato Ribera
Secretaria del CEIC del HUFA



ANEXO 2:

Cuaderno de Recogida de Datos:

Características basales:

Comorbilidades	Número de patologías asociadas
Estado nutricional	Niveles de albúmina al diagnóstico
Polifarmacia	Número de fármacos
Estado emocional	Depresión en tratamiento
Condiciones Socioeconómicas	Nivel educacional y soporte familiar.
Síndromes geriátricos	Demencia
	Depresión

Grupos clínicos

Buen estado	Sin comorbilidades o discapacidad
Frágil	≥ 3 comorbilidades
	≥ 1 discapacidad o ≥ 1 síndrome geriátrico
Pre-frágil o vulnerable	No cumplen criterios de los otros dos grupos
Edad	
Edad menopausia	
Número de embarazos	Sexo V / M
Nivel educativo:	Elemental
	Bachillerato
	Universidad

Composición del hogar:

Vive sólo

Vive con algún familiar

Tipo de cáncer: Mama

Estadio
I
II
III
IV

Tratamiento	Monoterapia	Tipo de QT:	Dosis reducida
	Poliqimioterapia		Estándar

Fármacos utilizados (esquema de QT)

Administración concomitante de RT Sí / No

Administración previa de RT Sí / No

Utilización de factor estimulante de colonias Si / No

Ingreso durante QT Si / No

Ensayo Clínico Si / No

Comorbilidades

(Índice Charlson: infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad vascular periférica, enfermedad cerebrovascular, demencia, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad ulcerosa, patología hepática, diabetes, hemiplejia, patología renal moderada/grave, neoplasia, metástasis sólida o SIDA)

Fecha cirugía, neoadyuvancia, adyuvancia y recaída

Respuesta tumoral (Miller Payne)

Toxicidad hematológica/ no hematológica de QT

Análisis:

Neutrófilos, Linfocitos, Monocitos

Plaquetas

Albúmina

Hb

GGT

LDH

CA 153

Cr, Cl Cr

Calcio

IMC

Deterioro neurológico

Depresión

Variables durante seguimiento:

Recaída

Situación actual

Toxicidad hematológica/ no hematológica

Tratamiento con AINES/ Corticoides durante QT

Tratamiento con Vitamina D/Calcio

Seguimiento por Cardiología

Seguimiento por Rehabilitación

ANEXO 3:

Artículo Tesis Doctoral

Pretreatment neutrophil/lymphocyte, platelet/lymphocyte, lymphocyte/monocyte, and neutrophil/monocyte ratios and outcome in elderly breast cancer patients

**B. Losada, J. A. Guerra, D. Malón,
C. Jara, L. Rodríguez & S. Del Barco**

Clinical and Translational Oncology

ISSN 1699-048X

Clin Transl Oncol

DOI 10.1007/s12094-018-1999-9

