

DOUTORAMENTO

MEDICINA

Cancro da mama na idade geriátrica: minimizar o subtratamento

Breast cancer in older adults: minimize undertreatment

Fernando Maria Pacheco da Cunha Osório de Araújo

D

2023



Fernando Maria Pacheco da Cunha Osório de Araújo

**Cancro da mama na idade geriátrica: minimizar o subtratamento
Breast cancer in older adults: minimize undertreatment**

Dissertação de candidatura ao grau de Doutor

**Programa Doutoral em Medicina
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto**

**Orientador: Doutor José Luís Rosas Fougo
Professor Auxiliar convidado da Faculdade de Medicina da U. Porto**

**Coorientador: Doutor João Paulo Araújo Teixeira
Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da U. Porto**

**Coorientador: Doutor José Adelino Lobarinhas Barbosa
Professor Associado com Agregação da Faculdade de Medicina da U. Porto**

Comentário sobre os velhos

Alguém tem de
ir à frente. A ir alguém
que vão
os velhos. Se formos a pensar bem
para que é
que os velhos servem? A maior parte
não faz nada. Estão quase sempre doentes.
Em rigor só
dão trabalho. Consomem recursos
imensos. A ter de ir
alguém à frente
(é bom de ver:) que
vão eles. Nós temos objectivos. Toda uma
vida pela frente. Molhando
as calças de
pingos. Lançando pão d'ontem
aos pombos.

João Luís Barreto Guimarães
in Aberto Todos os Dias, 2023

Às minhas coautoras,

Lígia, Marília e Tute

Aos meus filhos,

Catarina e Fernando José

Agradecimentos

Aos meus Mestres, entre tantos, ao Doutor Manuel Amarante Jr., ao Doutor António da Silva Leal, ao Dr. Alcino Campos, ao Dr. João Vieira Amândio, ao Dr. Pedro Correia da Silva, pelo testemunho exemplar do que é ser médico e cirurgião.

Aos meus Professores na FMUP, entre tantos, ao Doutor Serafim Guimarães, ao Doutor António Araújo Teixeira, ao Doutor Casimiro de Azevedo, ao Doutor Manuel Sobrinho Simões, ao Doutor Fernando Schmitt, pelo exemplo de excelência académica.

Ao Doutor Altamiro da Costa Pereira pela pergunta determinante no início deste meu percurso académico e pelo posterior apoio cordial e incondicional.

Ao Doutor Joaquim Adelino Leite-Moreira pela longa amizade, total disponibilidade e pelo inesquecível, motivador e confiante estímulo a este meu trabalho académico.

Ao Doutor João Bernardes, à Doutora Leonor David, ao Doutor Estevão Costa, diretores do Programa Doutoral em Medicina, ao longo do meu percurso como aluno de doutoramento da FMUP, pelo exemplo de rigor e incentivo académico.

Ao Doutor José Luís Fougo, meu orientador, pela amizade, confiança, companhia e apoio constante e inestimável neste meu longo percurso, e por me ter envolvido nesta área assistencial - a Oncogeriatría - que tanto me tem motivado.

Ao Doutor Paulo Bettencourt, meu primeiro coorientador, o primeiro a acreditar e a estimular decisivamente o meu propósito oncogeriátrico, a minha saudade.

Ao Doutor João Paulo Araújo Teixeira e ao Doutor José Barbosa, meus coorientadores, pela amizade e pelas sugestões experientes e incentivo determinante.

Ao Doutor António Barros e à Doutora Bárbara Peleteiro pelo apoio experiente e sabedor que constituiu uma preciosa e muito estimada orientação complementar.

Ao Dr. Paulo Almeida pela colaboração empenhada e entusiástica na avaliação geriátrica idealizada para o Centro de Mama do CHUSJ.

À “minha equipa” do programa pGA>70 com a qual foi possível implementar uma pioneira avaliação geriátrica global no CHUSJ.

À história inolvidável do Grupo de Patologia Mamária do CHUSJ.

A todos os (já muitos) profissionais do Centro de Mama pela estimada ajuda e paciência.

Às “minhas” doentes, muitas delas, exemplos de vida memoráveis.

Índice:

1. Resumo	15
1.1. Resumo em inglês / abstract	16
2. Introdução	17
2.1. Epidemiologia	17
2.2. Comunicação clínica	21
2.3. Avaliação geriátrica	23
2.3.1. Definição de idade geriátrica	23
2.3.2. Avaliação geriátrica global	24
2.3.3. História da avaliação geriátrica e da Oncogeriatria	27
2.3.4. Modelos de avaliação geriátrica	28
2.3.5. Rastreio de fragilidade	33
2.3.6. Subutilização da AGG e barreiras à sua implementação	34
2.4. Tratamento	37
2.4.1. Intenção terapêutica	37
2.4.2. Estratégia e tática no grupo oncológico multidisciplinar	40
2.4.3. Tratamento cirúrgico	43
2.4.4. Hormonoterapia primária e omissão da cirurgia	48
2.4.5. Tratamento (neo)adjuvante nos tumores luminais	50
2.4.6. Tratamento (neo)adjuvante nos tumores triplo negativos	53
2.4.7. Tratamento (neo)adjuvante nos tumores HER2	54
2.4.8. Tratamento do carcinoma inflamatório	55
2.4.9. Tratamento na doença avançada em estadio IV	56
3. Objetivos	57
4. Material e Métodos	59
5. Resultados / Publicações	61
5.1. <i>"Frailty-Independent Undertreatment Negative Impact on Survival in Older Patients with Breast Cancer"</i> , dezembro 2021	61
5.2. <i>"Quality Indicators Compliance and Survival Outcomes in Breast Cancer according to Age in a Certified Center"</i> , fevereiro 2023	73

5.3. <i>“Same-Day Discharge Pathway for Breast Cancer Surgery in Patients Aged Over 80: A Feasibility Study”</i> , junho 2023	85
6. Discussão	91
6.1. Definição do subtratamento	91
6.2. Reconhecer o subtratamento	92
6.3. Relevância prognóstica do subtratamento	94
6.4. Revisitar erros estratégicos conducentes ao subtratamento	95
6.4.1. Melhor biologia tumoral	95
6.4.2. Predominância das comorbilidades como causa de morte	97
6.4.3. Privilegiar a qualidade de vida	99
6.4.4. Evidência insuficiente / sub-representação nos ensaios clínicos	100
6.4.5. Omissão da cirurgia	101
6.4.6. Omissão da quimioterapia adjuvante	102
6.4.7. Omissão da radioterapia adjuvante	105
6.4.8. Não disponibilização da avaliação geriátrica global	108
7. Conclusão	113
8. Perspetivas futuras	117
9. Bibliografia	119
10. Glossário de abreviaturas	157

1. Resumo

Sendo a idade avançada o principal fator de risco para a doença oncológica, o envelhecimento da população está a condicionar um aumento da sua incidência. A maior longevidade feminina está a ter esse efeito na maior prevalência do cancro da mama na mulher idosa.

Postulada como uma doença indolente com uma melhor biologia tumoral, o cancro da mama na idade geriátrica tem, no entanto, na prática clínica, um pior prognóstico. A mulher idosa não está a usufruir do benefício na sobrevivência garantido pelo rastreio imagiológico e pelo moderno tratamento oncológico. A abordagem clínica na mulher idosa continua condicionada por *ageísmos*, dogmas e contrassensos que resultam num subtratamento.

O processo de decisão terapêutica em Oncogeriatria obriga a uma interação pluridisciplinar entre os princípios basilares do tratamento oncológico e os propósitos da avaliação geriátrica que permitem definir com precisão a reserva funcional de cada doente idoso. É fundamental dispor de tempo e de uma boa comunicação clínica para conhecer cada doente e respeitar a sua autonomia e vontade esclarecida. Só assim conseguiremos evidência para uma abordagem clínica individualizada, holística e não normalizada. O prognóstico do cancro da mama na idade geriátrica depende de uma desafiante e contínua adaptação da evidência existente no tratamento multidisciplinar com as características clinico-patológicas e o estadiamento de cada tumor, bem como com o conhecimento pormenorizado da idade biológica de cada doente.

Mostramos que a idade não é um fator de prognóstico no cancro da mama. Com uma única exceção - a maior prevalência de tumores G3 no subgrupo etário abaixo dos 45 anos - mostramos que não é uma doença biologicamente mais agressiva nas doentes mais jovens, nem o oposto nas mais velhas. Contribuímos para um maior reconhecimento clínico e uma melhor e mais consensual definição do subtratamento na doente idosa com cancro da mama. Quantificámo-lo e comprovamos o seu impacto negativo na sobrevivência específica por cancro da mama. Para o minimizar, implementamos na prática clínica uma avaliação geriátrica global, metodologia clínica devidamente validada, que se mostrou exequível e proficiente. Esta avaliação multidimensional proporciona objetividade à adaptação personalizada do tratamento oncológico: identifica a doente *fit* candidata a um tratamento *standard*; caracteriza a doente frágil, procura pré-habilitá-la para melhor tolerar o tratamento recomendado; e garante o suporte factual a um tratamento paliativo na doente com fragilidade limitante, não passível de pré-habilitação. Deste modo, a avaliação geriátrica global minimiza o subtratamento, mas também previne o sobretratamento.

Mostramos ainda como a disponibilização de uma diferente metodologia peri-operatória, que permitiu fazer a cirurgia do cancro da mama em regime de ambatório em doentes octogenárias, pode contribuir para uma melhoria simultânea do prognóstico e da qualidade de vida.

1.1. Abstract

As advanced age is the main risk factor for oncological disease, the aging of the population is leading to an increase in its incidence. The increased longevity of women results in a higher prevalence of breast cancer in older women.

Postulated as an indolent disease with more favorable tumor biology, breast cancer in older adults has a worse prognosis in clinical practice. Older women do not benefit from the survival benefit provided by imaging screening and modern oncological treatment. Clinical management of older women is still conditioned by ageism, dogma, and contradictions, resulting in undertreatment.

The therapeutic decision-making process in geriatric oncology requires a multidisciplinary interaction between the basic principles of oncologic treatment and the goals of geriatric assessment, which allow an accurate definition of the functional reserve of each older patient. Time and good clinical communication are essential to know each patient and to respect their autonomy and informed will. This is the only way to obtain evidence for an individualized, holistic, and non-standardized clinical approach. The prognosis of breast cancer in older women depends on a challenging and continuous adaptation of the existing evidence on multidisciplinary treatment to the clinicopathological characteristics and staging of each tumor, as well as a detailed knowledge of the biological age of each patient.

We have shown that age is not a prognostic factor in breast cancer. With a single exception - the higher prevalence of G3 tumors in the under-45 age subgroup - we have shown that it is not a biologically more aggressive disease in younger patients, nor the opposite in older patients. We have contributed to a higher clinical recognition and a better and more consensual definition of undertreatment in older patients with breast cancer. We quantified it and proved its negative impact on breast cancer-specific survival. To minimize it, we implemented in clinical practice a comprehensive geriatric assessment, a validated clinical methodology that proved feasible and proficient. This multidimensional assessment provides objectivity in personalizing cancer treatment: it identifies the fit patient as a candidate for standard treatment; it characterizes the frail patient, seeking to prehabilitate her to better tolerate the recommended treatment; and it ensures evidence-based support for palliative treatment in patients with limiting frailty who cannot be prehabilitated. In this way, comprehensive geriatric assessment minimizes undertreatment and avoids overtreatment.

We have also shown how the availability of a different perioperative methodology, allowing same-day discharge for breast cancer surgery in octogenarian women, can contribute to a simultaneous improvement in prognosis and quality of life.

2.Introdução

2.1. Epidemiologia

“The silver tsunami of cancer is rapidly approaching.”

Shirley M. Bluethmann, 2016

O cancro é uma doença claramente associada ao envelhecimento, atingindo a sua maior incidência nos escalões populacionais entre os 60 e os 74 anos (40,4%) e depois dos 75 anos (31,4%) [RON, 2022]. Com a tendência bem evidente do envelhecimento da população, estes subgrupos etários estão a aumentar. Em 2015, 12% da população mundial tinha mais de 60 anos, prevendo-se que atinja os 17% em 2030, para quase duplicar (22%) em 2050 [WHO, 2021]. Em Portugal, o envelhecimento populacional é uma realidade há 20 anos. Em 2001, o índice de envelhecimento, que define a relação entre a população idosa e a jovem, foi de 101,6. Nesse ano, pela primeira vez, a percentagem de pessoas com mais de 65 anos (16,5%) ultrapassou a de jovens menores de 15 anos (16,2%). Desde aí, o índice de envelhecimento não cessou de aumentar, atingindo o valor de 182,7 em 2021, num claro contraste com valores históricos: 27,5 em 1961, 45,4 em 1981 e 70,0 em 1991 [Pordata, 2022]. Entre 2015 e 2020, Portugal foi o país europeu a envelhecer mais rapidamente, tendo já igualado a Itália na elevada proporção de idosos. A percentagem da população portuguesa com mais de 65 anos atingiu os 23,5% em 2021, numa evolução consistentemente crescente nas últimas décadas: 9,7% em 1971, 11,5% em 1981, 13,8% em 1991, 16,5% em 2001 e 18,9% em 2011 [Eurostat e Pordata, 2022].

A *Gerociência* estuda a vulnerabilidade multidimensional do envelhecimento: 1) na saúde - a heterogeneidade fisiopatológica, a deterioração inevitável na capacidade funcional, na mobilidade, nas atividades de vida diária e a nível cognitivo, a maior probabilidade e menor resiliência à doença orgânica ou mental, a perda de autonomia ou a conformada depreciação do bem-estar individual; 2) na transformação familiar - a viuvez (mais precoce e prevalente na mulher), o agregado familiar unipessoal, a perda do suporte intergeracional; 3) a nível económico - a reforma laboral, a dependência por rendimentos financeiros insuficientes; e 4) a nível social - a solidão, o desamparo, a escassa prescrição social, a dependência de insuficientes redes de apoio institucional ou de cuidadores informais, as assimetrias regionais e no limite a imperiosidade duma institucionalização (com o conseqüente abandono da “sua casa”) [Valente Rosa MJ, 2012; Moreira MJG, 2020; Takeda C, 2020; Sierra F, 2021].

A melhoria e a equidade no acesso aos cuidados de Saúde permitiram, nas últimas décadas, um notável aumento da longevidade da população portuguesa. No triénio 2019-2021, já com o impacto da pandemia COVID-19 contextualizado, o INE mostra-o claramente ao evidenciar uma esperança de vida média à nascença de 80,72 anos (77,95 anos nos homens e 83,51 anos nas mulheres). Esta estimativa representa mais 31 anos que em 1940 e mais 14 anos desde 1970. Melhor evidência da evolução demográfica observa-se na atual esperança de vida aos 65 anos de 19,35 anos (17,38 anos nos homens e 20,8 anos nas mulheres), um ganho de mais 5,3 anos nos homens e 6,3 anos nas mulheres desde 1960 [Pordata, 2022]. Pragmaticamente, mais relevante que esta quantificação do tempo de vida, impõe-se a necessidade de evitar o idadismo (ou *ageísmo*, numa tradução literal), o preconceito da idade, promover o envelhecimento ativo, perceber a qualidade do tempo vivido sem incapacidade e identificar as respostas mais adequadas às especificidades dos idosos, nomeadamente aquando do tratamento duma expectável doença oncológica.

As metáforas “*silver tsunami*” ou “revolução da longevidade” retratam bem a Oncologia atual e, simultaneamente, o estigma e a não priorização dos mais velhos nos cuidados de Saúde [Bluethmann SM, 2016; Tasque R, 2020]. O recurso expressivo “*silver tsunami*”, embora reflita um *ageísmo*, é bem eloquente uma vez que o avançar da idade é o principal (e não modificável) fator de risco para a doença oncológica. A maior longevidade da população está a condicionar um aumento da sua incidência e prevalência. Na Europa, 60% dos novos diagnósticos de cancro e 73% das mortes por cancro ocorrem depois dos 65 anos [Dyba T, 2021]. Numa previsão sobre a evolução de 2020 para 2040 na incidência e na mortalidade por cancro, apresentada no congresso da ESMO em 2021, foram estimados aumentos de 21,4% e 32,2%, respetivamente [Dyba T, 2021]. Nos Estados Unidos, uma projeção sobre a prevalência de cancro depois dos 65 anos estimou uma evolução dos 62% constatados em 2016 para uns previsíveis 73% em 2040, projetando-se que o maior crescimento ocorra no subgrupo depois dos 85 anos [Bluethmann SM, 2016]. A maior longevidade feminina está a ter esse efeito numa maior prevalência de cancro da mama nas idades mais avançadas. Com uma incidência crescente relativamente a 2018 (ano em que houve 7.437 novos casos), em Portugal, em 2019, o cancro da mama foi o tumor maligno mais frequente com 8.567 novos casos registados, dos quais 1.177 (13,7%) antes dos 45 anos, 4.873 (56,9%) entre os 45 e os 69 anos e 2.517 (29,4%) depois dos 70 anos e, neste subgrupo etário, 1.082 (12,6%) depois dos 80 anos [RON, 2021 e 2022]. Tal como em Portugal, na Europa, o cancro da mama é o tumor maligno mais frequentemente diagnosticado (14,8% em Portugal e 13,1% a nível europeu) [Dyba T, 2021; RON, 2022]. Neste estudo estatístico europeu, foi o tumor maligno mais frequente na mulher em todos os grupos etários (23% depois dos 65 anos), sendo ainda a principal causa de mortalidade por cancro na mulher nos diferentes subgrupos etários (25% antes dos 45 anos, 19% entre os 46 e os 64 anos e 15% depois dos 65 anos) [Dyba T, 2021]. No Centro de Mama do CHUSJ, a proporção de novos

diagnósticos depois dos 70 anos foi crescente nos últimos anos, tendo passado de 21,3% em 2008 para 27,8% (quase um terço do total, dos quais 11,4% depois dos 80 anos) em 2022. Numa análise *online*, foi estimado para Portugal um aumento de 32,1% na incidência e 37,4% na mortalidade por cancro da mama, entre 2020 e 2040, no subgrupo etário depois dos 70 anos [Globocan, 2022].

Para o nosso quotidiano, este aumento proporcional da incidência da doença oncológica trará um custo social e económico significativo, possível de mensurar, e obrigará a sociedade civil e os decisores políticos e hospitalares a enfrentar os novos desafios sanitários do envelhecimento populacional [KPMG, 2022; Seghers PAL, 2023]. Concretamente, implicará promover uma adequada literacia em Saúde no idoso e reequacionar políticas de Saúde Pública, de promoção da saúde e prevenção do cancro. Num exemplo muito pragmático, obrigará a repensar o limite etário superior do rastreio mamográfico [Schoenborn NL, 2021; Sousa G, 2022]. Uma mudança de paradigma na formação médica (e noutras valências da Saúde) ou, mesmo, na arquitetura hospitalar são outros desígnios indispensáveis para corresponder à premente sobrecarga assistencial em Oncogeriatria [Ellison EC, 2018; ACS Geriatric standards, 2019; Mateos-Nozal J, 2019; Flaherty JH, 2022].

2.2. Comunicação clínica

“Saper ascoltare, saper comunicare.”

Guido Tuveri, 2005

Na Oncogeriatría recomenda-se o envolvimento ativo do doente (do seu cuidador e família) no processo probabilístico inerente ao diagnóstico e à decisão terapêutica. Uma abordagem partilhada é fundamental na relação médico-doente-família e na comunicação da informação acerca da doença oncológica, do seu prognóstico e das opções terapêuticas. Daí a importância em validar a qualidade da relação médico-doente [Baile WF, 2015; Osório F, 2018]. Há evidência de melhores resultados em Oncologia, quantificados na qualidade de vida, no suporte emocional, na satisfação e confiança com os cuidados médicos, na adesão à terapêutica e, mesmo, num melhor prognóstico, quando se evita a “conspiração do silêncio” e se promove uma comunicação eficaz, empática e verdadeira [Baile WF, 2015; Ramello M, 2019].

O ensaio clínico COACH, realizado em 31 centros americanos, incluiu 541 doentes oncológicos com idades compreendidas entre os 70 e os 94 anos (idade média de 76,6 anos), bem como 414 cuidadores (idade média de 66,5 anos). Todos os doentes tinham doença em estadio IV considerada incurável, estavam sob tratamento paliativo (68,2% sob quimioterapia) e 90% tinham três ou mais vulnerabilidades geriátricas. Este inédito estudo multicêntrico mostrou inequivocamente a maior satisfação com a intervenção oncogeriátrica realizada, quer para o doente, quer para o cuidador, quanto à comunicação sobre a doença, as condicionantes da idade avançada e a abordagem terapêutica em fim de vida [Mohile SG, 2020].

Uma meta-análise sobre o envolvimento desejado pelo doente com cancro no processo de decisão terapêutica incluiu 33 artigos publicados entre 2008 e 2021, englobando um total de 17.197 doentes com uma idade média de 60,6 anos. A maioria (83,2%) mostrou vontade em ter uma participação ativa, que se constatou ir aumentando progressivamente ao longo do tempo do estudo. Esta preferência aparentemente foi independente da idade, mas limitações na classificação da idade como covariável impediu uma caracterização específica nos doentes mais idosos [van der Waal MS, 2022]. Já em Portugal, num estudo feito em 2019, com 599 voluntários saudáveis representativos da nossa população, ficou claro que a maioria prefere uma posição paternalista do médico na decisão terapêutica perante uma doença grave que ponha a vida em risco. Em situações clínicas menos graves, sobretudo quando está em causa a qualidade de vida, há maior vontade em participar na decisão nos inquiridos mais jovens, com maior escolaridade e profissionalmente empregados [Gregório M, 2021].

Lembrando Willian Osler, temos de privilegiar não a doença mas a pessoa que tem a doença. Perante o diagnóstico sempre desconcertante de uma doença oncológica, uma primeira consulta procurará fundamentalmente criar confiança que devemos saber preservar na continuidade dos cuidados assistenciais, através de uma postura e linguagem adequadas no diálogo clínico com o paciente idoso. Neste, há acrescidas e limitantes barreiras à comunicação de uma “má-notícia”: dependência de terceiros (familiares), limitações sensoriais (hipoacusia) ou cognitivas (memória), diferenciação socio-educacional, crenças culturais ou estigmas populares quanto à doença oncológica. Só um paciente bem informado ganha confiança na equipa médica, suporte psicológico e uma atitude positiva na adesão à terapêutica. Ter tempo e disponibilidade para explicar pausada e pormenorizadamente as particularidades do processo de diagnóstico, as diferentes opções terapêuticas, a sua morbilidade potencial, bem como o prognóstico, e procurar conhecer as preferências e necessidades individuais de cada doente são essenciais para qualificar verdadeiramente esta abordagem como cuidados “centrados no doente”. Em Oncogeriatría, defende-se uma abordagem multidimensional ainda mais abrangente “centrada na pessoa”, o que implica compreender a escolha individual do doente e aceitar a preservação do seu bem-estar, da sua autonomia, da sua espiritualidade e do seu sentido da vida [AGS Expert Panel, 2016; Rostoft S, 2021; Ramello M, 2021; NCCN Older Adult Oncology, 2022].

O moderno conceito de Medicina personalizada em Oncologia, baseada no valor preditivo e prognóstico de marcadores moleculares e genómicos, deve envolver, na Oncogeriatría, uma adaptação ao doente, à sua vontade e à sua circunstância. Temos de saber integrar o idoso no processo de decisão terapêutica, para com ele ponderar as diferentes perspetivas dos diferentes objetivos do tratamento oncológico. Verdade, confiança, prudência, esperança, suporte, orientação, disponibilidade, tempo e empatia são os alicerces que sustentam a comunicação clínica, um direito do doente e um imperativo ético para o médico.

A Oncogeriatría é um modelo clínico da Medicina de precisão. Corresponde à sua definição e exemplifica cuidados personalizados focados nas características individuais do idoso com cancro. É ainda um retemperador modelo da Medicina clínica e do quão profícua é uma boa comunicação na relação médico-doente. Obriga o médico a treinar e aperfeiçoar continuamente competências “não-técnicas” para saber comunicar, a aprimorar habilitações sobre como e quando dizer a verdade útil, sobre como individualizar uma decisão clínica ou sobre como rentabilizar um imperioso trabalho partilhado em equipa interdisciplinar.

2.3. Avaliação geriátrica

“If you want to go quickly, go alone. If you want to go far, go together.”

Arti Hurria, 2018

“Alone a youth runs fast, with an elder slow, but together they go far.”

antigo provérbio africano

2.3.1. Definição de idade geriátrica

Não há consenso na definição - nem na terminologia - da idade geriátrica. Sendo a idade uma variável contínua, não há um racional em Saúde para estabelecer um *cut-off* categórico que defina o idoso. Quantificar o tempo já vivido, a idade cronológica, não é suficiente, como já o foi quando se definiu a “3ª idade”, conceito hoje inapropriado, pois o envelhecimento acentua as diferenças da saúde individual. Porém, a idade cronológica é uma forma prática de definir uma população-alvo e, na Oncogeriatría, o limiar etário mais consensual são os 70 anos [Pallis AG, 2010; Biganzoli L, 2021; Sousa G, 2022]. O envelhecimento caracteriza-se por um declínio funcional progressivo de múltiplos sistemas fisiológicos, de que resulta uma menor reserva funcional, as inerentes comorbilidades e uma menor tolerância às agressões externas. Não podemos correlacionar uma determinada idade com vulnerabilidade, perda de autonomia ou de funcionalidade. Os idosos não são uniformemente frágeis, podendo ter, em muitos casos, um relevante papel social, uma boa saúde fisiológica e uma esperança de vida de muitos anos. É precisamente esta heterogeneidade e subjetividade do envelhecimento que obriga, no processo de decisão terapêutica em Oncologia, a uma avaliação multidimensional, o mais objetiva quanto possível, capaz de medir a individualidade fisiológica. Este conceito - idade biológica ou funcional - tem relevância clínica pois reflete a esperança de vida remanescente e a reserva funcional, influenciando as decisões terapêuticas e predizendo a tolerância aos tratamentos oncológicos [Hurria A, 2005; Outlaw D, 2021].

Na Medicina moderna, excessivamente compartimentalizada e tecnológica, há pouco tempo e escassa sensibilidade para a premente avaliação holística no idoso [Bierman AS, 2016]. Daí o oportuno desenvolvimento pela OMS do conceito - capacidade intrínseca - muito relevante na promoção de um envelhecimento saudável [WHO, 2015; Belloni G, 2019]. Este conceito considera 5 dimensões (locomção, vitalidade, sensorial, cognitiva e psicológica) que podem ser mensuradas na já disponível, mas pouco conhecida, calculadora *online WHO ICOPE app* [WHO, 2019; López-Ortiz S, 2022].

2.3.2. Avaliação geriátrica global

Na impossibilidade de calcular de modo simplista a idade biológica, a melhor metodologia clínica para o fazer é a avaliação geriátrica global (AGG), que é definida como um processo holístico de diagnóstico interdisciplinar e multidimensional para avaliar a capacidade funcional, a saúde física e mental, a circunstância social e familiar, a espiritualidade, identificar necessidades, planejar cuidados individuais e melhorar resultados em cuidados de saúde e a sobrevivência no doente idoso [Stuck AE, 1993; Ellis G, 2011; Elsayy B, 2011; Outlaw D, 2021]. Na ausência de um modelo único e estandardizado de AGG, há um claro consenso na literatura sobre o seu benefício e a forma de como a implementar na prática clínica [Sattar S, 2014; Wildiers H, 2014; Mohile SG, 2015; NCCN Older Adult Oncology, 2022; Korc-Grodzicki B, 2023; Rostoft S, 2023; Seghers PAL, 2023].

A AGG integra várias dimensões, perspetivas e parâmetros - clínicos e não clínicos. Há sete essenciais: o cognitivo, o funcional, o nutricional, o social, a mobilidade e as quedas, a multimorbilidade e a polimedicação, e cada um deve ser avaliado por ferramentas de medição específicas, validadas e padronizadas. Na Tabela 1 é feita uma enumeração pormenorizada, mas não exaustiva, das inúmeras ferramentas descritas na literatura (colocando a *bold* os instrumentos que escolhemos aplicar no CHUSJ).

Tabela 1. Domínios e ferramentas de medição usadas na avaliação geriátrica global.

Domínios da AGG	Ferramentas de medição	Referências
Rastreio de fragilidade	<i>Vulnerable Elders Survey (VES-13)</i>	Saliba D, 2001
	<i>Canadian Study of Health & Aging Clinical Frailty Scale</i>	Rockwood K, 2005
	<i>Groningen Frailty Indicator (GFI)</i>	Slaets JP, 2006
	<i>Flemish version of Triage Risk Screening Tool (fTRST)</i>	Deschodt M, 2011
	Geriatric-8 (G8)	Soubeyran P, 2011; Bellera CA, 2012
Estado funcional	Karnofsky Performance Score (KPS)	Karnofsky DA, 1949
	ECOG-Performance Status	Oken MM, 1982
	Atividades de vida diária (ADL): <i>Katz Index</i>	Katz S, 1963
	ADL: Barthel Index	Mahoney FI, 1965
	ADL: <i>Nottingham Extended Index</i>	Nouri F, 1987
	Atividades instrumentais de vida diária (IADL): Lawton-Brody Scale	Lawton MP, 1969
	IADL: <i>Older American Resources and Services (OARS) Questionnaire</i>	Fillenbaum GG, 1981
Performance física e Mobilidade	<i>Medical Research Council (MRC) Muscle Scale</i>	MRC, 1941
	Autonomia da Marcha	Holden MK, 1986

	<i>Duke Activity Status Index (DASI)</i>	Hlatky MA, 1989
	Timed “Up & Go” Test	Podsiadlo D, 1991
	<i>Gait speed</i>	Studenski S, 2011
	Five Times Sit-to-Stand Test	Bohannon RW, 2011
	Grip-strength	Sayer AA, 2015
Quedas e Equilíbrio	Instabilidade / medo de cair Fatores de risco / prevenção	
	Número de quedas nos 6-12 meses anteriores	Tinetti ME, 2003
	Prova de Tinetti	Tinetti ME, 2003
	<i>Morse Fall Scale</i> (só para doentes internados)	Morse JM, 1989
Fadiga	<i>Mobility-Tiredness Scale (MOB-T)</i>	Guralnik JM, 1989
Função cognitiva	Mini Mental State Examination (MMSE)	Folstein MF, 1975
	<i>Blessed Orientation-Memory-Concentration test (BOMC)</i>	Katzman R, 1983
	<i>Mini-Cog</i>	Borson S, 2000
	Clock Drawing Test (CDT)	Shulman KI, 2000
	<i>Montreal Cognitive Assessment (MoCA)</i>	Nasreddine ZS, 2005
Estado emocional, e Depressão	<i>Zung Self-rating Depression Scale</i>	Zung WW, 1965
	Geriatric Depression Scale (GDS)	Yesavage JA, 1982
	<i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i>	Zigmond AS, 1983
Delirium	<i>Confusion Assessment Method (CAM)</i>	Inouye SK, 1990
	<i>Memorial Delirium Assessment Scale</i>	Breitbart W, 1997
	<i>The 4 “A”s Test (4AT)</i>	www.the4AT.com , 2011; Bellelli G, 2014;
	<i>Pre-Interventional Preventive Risk Assessment (PIPRA AI Tool)</i>	Buchan TA, 2020; www.pipra.ch , 2022
Estado nutricional e Sarcopenia	Antropometria	
	Perda de peso não intencional nos últimos 6 meses (%)	
	Body-Mass Index (BMI)	Winter JE, 2014
	Mini-Nutritional Assessment (MNA)	Guigoz Y, 1996
	<i>Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA)</i>	Detsky AS, 1987
	<i>Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls (SARC-F) Questionnaire</i>	Malmstrom TK, 2013; Williams GR, 2021
Comorbilidades	Revisão cuidadosa da história clínica	
	Charlson Comorbidity Index (CCI)	Charlson ME, 1987
	Cumulative Illness Rating Scale - Geriatrics (CIRS-G)	Waldman E, 1992
	<i>Satariano Index (SI)</i>	Satariano WA, 1992
Polimedicação	Revisão cuidadosa da história clínica	

	Número de medicamentos/dia	Nightingale G, 2015
	Beers criteria	Beers MH, 1991; AGS 2015 Expert Panel
	<i>Medication Appropriateness Index</i>	Hanlon JT, 1992
	<i>STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) & START Criteria (to Alert Right Treatment)</i>	Gallagher P, 2008
	<i>Potentially Inappropriate Medications (PIMs)</i>	O'Connor MN, 2012; AGS 2015 Expert Panel
	<i>ONCOassist Drug Interaction Checker</i>	www.pedid.com , 2022
Suporte social	Avaliação social, familiar e económica	
	Avaliação da sobrecarga / exaustão do cuidador	
	<i>Lubben Social Network Scale</i>	Lubben J, 1988
	<i>Medical Outcomes Study (MOS) Social Function Scale</i>	Sherbourne CD, 1991
Síndromes geriátricas	Multimorbilidades: hipoacúsia, hipovisão, depressão, deterioração cognitiva, demência, <i>delirium</i> , quedas, anorexia, desnutrição, sarcopenia, osteoporose, obstipação, incontinência urinária e fecal, dor, imobilidade, úlceras de pressão, iatrogenia medicamentosa, abuso/negligência/abandono.	Marengoni A, 2009; Kane RL, 2012
Predição da esperança de vida / probabilidade de morte por causa não oncológica	ePrognosis: Lee Index Schonberg Index <i>Suemoto Index</i>	Schonberg MA, 2012; Perez-de-Acha A, 2022
Qualidade de vida	EORTC QLQ-ELD14	Wheelwright S, 2013
Predição do risco cirúrgico	ASA Physical Status Classification	Wolters U, 1996
	<i>Preoperative Assessment (PACE)</i>	Audisio RA, 2008
	ACS NSQIP Surgical Risk Calculator	Bilimoria KY, 2013
	SORT score	Protopapa KL, 2014
	<i>Electronic Rapid Fitness Assessment (eRFA)</i>	Shahrokni A, 2017
	<i>Memorial Sloan Kettering-Frailty Index (MSK-FI)</i>	Shahrokni A, 2019
	<i>Secondary Care Administrative Records Frailty (SCARF)</i>	Jauhari Y, 2020
Predição da toxicidade da quimioterapia	CARG Score <i>CARG-BC Score</i> <i>CRASH Score</i>	Hurria A, 2011; Extermann M, 2012
Versões abreviadas da avaliação geriátrica (aCGA)	<i>Lee-Moffitt Cancer Center 15 item model</i>	Overcash JA, 2005
	ONCO MPI	Brunello A, 2016
	<i>OMS ICOPE</i>	WHO, 2019; López-Ortiz S, 2022
	<i>ONCOassist Frailty Assessment Tool collection (FAT-c)</i>	Banna GL, 2021
	<i>NABCOP Fitness Assessment Tool</i>	NABCOP, 2022
	<i>ASCO Practical Geriatric Assessment (PGA)</i>	Dale W, 2023

Adaptado de Sattar S, 2014; Duque S, 2015; Huisinigh-Scheetz M, 2017; Mohile SG, 2018; Chapman AE, 2021 e Outlaw D, 2022.

Só a AGG permite identificar e orientar problemas de saúde ou sociais não reconhecidos numa abordagem clínica mais tradicional. Pode ser usada e adaptada para diferentes doenças e contextos clínicos, acrescentando segurança, racionalidade e eficiência no planeamento integrado e coordenado nos cuidados de saúde ao doente idoso [Rubenstein LZ, 1995; KPMG, 2022]. Permite uma redução de custos em saúde e uma melhoria da sobrevivência e da qualidade de vida no doente idoso [Scanlan BC, 2005; Alibhai SMH, 2022]. A primeira meta-análise sobre a AGG logo validou a sua proficiência clínica e o seu valor prognóstico quanto à funcionalidade e à sobrevivência no idoso [Stuck AE, 1993]. No entanto, o seu custo-efetividade, embora presumível, não está, até hoje, comprovado por falta de estudos conclusivos desenhados com esse intuito [Alibhai SMH, 2022; Zuccarino S, 2022]. A AGG não se limita a rastrear e a diagnosticar, pressupõe intervir (por exemplo, promover uma reconciliação terapêutica) e pré-habilitar (noutro exemplo, planear um reforço nutricional pré-operatório). A pré-habilitação, definida como um reforço funcional para poder suportar um previsível fator *stressor*, visa a preservação da autonomia e do bem-estar no idoso [Stuck AE, 1993]. Ao identificar determinados *deficits*, não é ético não procurar otimizar o doente para poder tolerar um tratamento recomendado. Em Oncologia, aconselhada pelas principais sociedades científicas, a AGG tornou-se imprescindível no processo de decisão terapêutica no idoso pois permite individualizar se o doente é robusto ou está apto (*fit*, numa expressão bem esclarecedora em inglês) para uma determinada proposta terapêutica, saber qual a iatrogenia previsível, que comorbilidades são reversíveis, estimar a esperança de vida remanescente, predizer a tolerância aos diferentes tratamentos, qual será o benefício terapêutico, que impacto terá na qualidade de vida, e ainda saber se o doente quer ou aceita a proposta terapêutica [Pallis AG, 2010; Wildiers H, 2014; Gironés Sarrió R, 2018; Mohile SG, 2018; Soto-Perez-de-Celis E, 2018; NCCN Older Adult Oncology, 2022; Zuccarino S, 2022]. Ao conciliar ferramentas preditivas da sobrevivência global com a habitual predição da sobrevivência específica por cancro, a AGG contribui para melhor estratificar as diferentes opções terapêuticas na busca do melhor tratamento oncológico [Clough-Gorr KM, 2012; Rostoft S, 2021].

2.3.3. História da avaliação geriátrica e da Oncogeriatría

O conceito Oncogeriatría cresceu exponencialmente nas últimas quatro décadas, desde a primeira conferência dedicada especificamente ao cancro no idoso, promovida por Rosemary Yancik e Paul Carbone em 1983, graças ao empenho e à promoção da sua multidisciplinaridade por inúmeras sociedades científicas, destacando-se a AGS (fundada em 1942), a ASCO, a EORTC (com a *Cancer in the Elderly Task Force* desde 1992), a NCCN (com o comité *Cancer and Aging* criado em 1998) e a SIOG (fundada em 2000) [Yancik R, 1983; De Breucker S, 2009; Lichtman SM, 2021; Outlaw D, 2021].

Houve pioneiros notáveis e publicações inspiradoras. Marjory Warren, precursora da Geriatria no Reino Unido, estabeleceu, em 1935, a avaliação e a reabilitação multidisciplinar (incluindo de modo inovador o contexto económico, social e moral) nos doentes idosos [Matthews DA, 1984]. Em 1990, o artigo *“Cancer in the elderly: why so badly treated?”* detalhou a pouca atenção e o deficiente conhecimento da doença oncológica no idoso, do seu pior prognóstico (e maior mortalidade) e do seu subtratamento [Fentiman IS, 1990]. Este artigo ousado impactou uma mudança do paradigma assistencial, logo secundada por vários outros autores [Goldhirsch A, 1990; Tirelli U, 1991; Clark GM, 1992; Dixon JM, 1992; Morrow M, 1994]. Silvio Monfardini validou a avaliação multidimensional no idoso com cancro nos seus ensaios clínicos dedicados ao linfoma não-Hodgkin, nos anos 90, em Itália [Monfardini S, 1996]. Lucia Fratino, sua contemporânea, em Aviano, Itália, foi reconhecida como a primeira médica a conciliar a prática clínica da Geriatria com a Oncologia Médica. Também na mesma época, nos Estados Unidos, Martine Extermann consagrou a utilidade e exequibilidade da AGG, ao mostrar o valor preditivo independente do estado funcional e das comorbilidades na tolerância aos tratamentos oncológicos e na sobrevivência [Extermann M, 1998]. Em 2000, a fundação da SIOG, em Nova Iorque, constituiu um marco na colaboração, discussão e formação em Oncogeriatría, através dos seus cursos pós-graduados e *guidelines* de consenso. No âmbito da NCCN, também em 2000 foram publicadas umas inovadoras *guidelines* para o idoso com cancro, que em 2005 evoluíram para as primeiras *Senior Adult Oncology Clinical Practice Guidelines*, as quais continuam a disponibilizar um elevado suporte clínico e científico nas suas atualizações anuais [Balducci L, 2000 e 2005]. Riccardo Audisio, cirurgião e profícuo académico, teve o despudor e a coragem em assumir o *“surgical fiasco”* como responsável pela maior mortalidade por cancro no idoso [Audisio RA, 2016]. Arti Hurria, geriatra e oncologista, será lembrada como líder proactiva e prolífica investigadora na Oncologia geriátrica, fundadora do CARG e grande promotora das CSGA [Tew WP, 2020; DuMontier C, 2020].

2.3.4. Modelos de avaliação geriátrica

A proposta para implementar, na prática clínica, um processo assistencial integrado em Oncogeriatría, uma *geriatric clinical care pathway*, que possibilite uma continuidade e uma abrangência de cuidados interdisciplinares focados no suporte adaptado às circunstâncias e necessidades individuais de cada doente idoso com cancro é antiga [de Vries M, 2007; Tang SW, 2010].

Uma avaliação geriátrica tem de ser eficiente no tempo e nos recursos que requer. A solução escolhida deve ser adequada à realidade de cada hospital (ou mesmo de cada país) e à disponibilidade de profissionais experientes e motivados [Sattar S, 2014; Loh KP, 2018; Presley CJ, 2020; Chapman AE, 2021; Rostoft S, 2021]. Na Tabela 2 exemplificamos alguns modelos possíveis sobre como implementar a AGG.

Tabela 2. Modelos de cuidados em Oncogeriatría

Modelo	Descrição	Vantagens	Desvantagens	Exemplos
Auto-avaliação	Preenchimento pelo próprio doente de questionário informático <i>online</i> , assistido (ou não) por enfermeira	Fácil e intuitivo, poupa tempo e recursos, pode ser feito à distância	Literacia e disponibilidade de tecnologia informática, acuidade e interpretação condicionadas	MSKCC; Hartford Cancer Institute; ASCO PGA
Rastreio de fragilidade	Uso de ferramenta validada para rastreio de fragilidade	Poupa tempo e recursos, apenas dependente de um profissional (cirurgião ou oncologista)	Acuidade limitada, não possibilita AGG	Centro Mama (fase inicial)
Modelo consultivo, consultadoria por Geriatria	Avaliação prévia por médico geriatra antes da decisão terapêutica	Avaliação multidimensional, pormenorizado	Demora excessiva, vários profissionais, consultas e deslocações ao hospital, comunicação interprofissional	MSKCC; Theodora Karnakis; Siri Rostoft
Modelo unipessoal, Oncologista com formação em geriatria, CSGA	Um oncologista com treino adequado em geriatria assume toda a avaliação geriátrica e orientação terapêutica	Personalização, maior controlo longitudinal do processo	Tempo excessivo, número limitado (motivação?) de oncologistas treinados	Lucia Fratino; Arti Hurria; Martine Extermann
Modelo sequencial, partilhado, rastreio de fragilidade seguido de referência para Geriatria/AGG	Uso de ferramenta validada para rastreio e subsequente referência para AGG (se identificada fragilidade)	Poupa tempo e recursos, AGG seletiva quando necessária	Disponibilidade de equipa profissional interdisciplinar para AGG, várias consultas e deslocações ao hospital, comunicação interprofissional	Centro Mama (presente); Institute Jules Bordet
Modelo compreensivo, multidisciplinar	Geriatria integra reunião de grupo multidisciplinar, organiza as avaliações e participa na orientação terapêutica	Controlo longitudinal do processo ideal, comunicação interprofissional	Maior morosidade temporal, número limitado de geriatras	CHUSJ (futuro)

Adaptado de Chapman AE, 2021

No CHUSJ, começamos a avaliação geriátrica no Centro de Mama em 2014, de modo algo solitário, com a aplicação simultânea de três ferramentas diferentes de rastreio de fragilidade nas doentes com mais de 70 anos. Como mostramos no nosso 1º trabalho, procuramos testar a sua exequibilidade e validade clínica, comparando-as com as

tradicionais escalas de avaliação funcional, KPS e ECOG-PS. Tal como já tínhamos visto publicado, ficamos dececionados com a não comparabilidade entre si do G8, do GFI e da fTRST. Ao contrário do KPS (mas não do ECOG-PS) e do estadió da doença oncológica (SEER ou TNM), não constatamos uma correlação estatística da fragilidade identificada com o subtratamento nem com a sobrevivência específica por cancro da mama aos 5 anos. Na sequência deste nosso estudo, tal como recomendado pela EORTC pelo seu valor prognóstico na sobrevivência global [van Walree IC, 2019], seleccionamos, entre as três testadas, o G8 como a única ferramenta a usar no rastreio da fragilidade. Com o tempo, correspondendo ao que víamos recomendado na literatura, e sobretudo pelas necessidades concretas que íamos progressivamente constatando na prática diária, tivemos a necessidade de evoluir para um modelo de avaliação geriátrica diferente, um modelo mais abrangente e partilhado que incorporasse um geriatra, uma equipa pluriprofissional e uma AGG. Comprovamos nas nossas doentes que, mais do que fazer um ponto da situação momentâneo sobre a fragilidade, havia a necessidade clínica de a caracterizar melhor através de uma AGG e, sobretudo, de procurar corrigir ou minimizar as múltiplas insuficiências reveladas em diferentes domínios, desde o funcional, o cognitivo, o nutricional ou mesmo o social. Este último propósito, já definido como pré-habilitação, não será passível de ser executado por um único geriatra pois obriga a uma intervenção coordenada e multidimensional de toda uma equipa interdisciplinar.

Constatamos na prática clínica, pela sua sustentabilidade e exequibilidade, a mais-valia de um modelo partilhado de trabalho em equipa interdisciplinar [Balducci L, 2010; Tang SW, 2010; Wise J, 2012; Karnakis T, 2016; Korc-Grodzicki B, 2017]. No contexto nacional, também defendemos ser preferível ter um médico internista, especialista em Medicina Interna, com a competência em Geriatria da Ordem dos Médicos a liderar a AGG numa interligação próxima com o grupo oncológico multidisciplinar. No Centro de Mama do CHUSJ, defendemos e implementamos o modelo sequencial de avaliação geriátrica [Extermann, M 2012]. Começamos por um rastreio de fragilidade, realizado pelo primeiro médico que observa um doente com idade superior ou igual a 70 anos. Naqueles doentes rastreados como frágeis, propomos uma AGG com o propósito de melhor caracterizar a fragilidade e planear uma pré-habilitação multidimensional das vulnerabilidades potencialmente corrigíveis. De modo pragmático, valorizamos três pontos essenciais: 1) a eficiência de tempo, custos e recursos; 2) a formação e treino para uma aplicação uniforme e reproduzível das inúmeras escalas de avaliação; e 3) uma estrutura sustentável, ágil e motivada, focada numa resposta atempada e concertada. A mais-valia deste modelo partilhado, que operacionalizamos na prática hospitalar, é o suporte dinâmico, autónomo e prolongado num espaço longitudinal, antes, durante e, mesmo, com reavaliações periódicas ao longo do tempo, após terminar o tratamento oncológico.

Deste modo, por contraponto, consideramos que um modelo unipessoal, baseado num único médico oncologista dedicado (ou no apoio de uma enfermeira diferenciada), com treino e prática em Geriatria, não será factível nem produtivo. O oncologista teria de

acrescentar, de modo voluntário, na sua rotina assistencial todos os constrangimentos inerentes à complexidade fisiopatológica do idoso, às suas multimorbilidades e síndromes geriátricas e às possíveis interações da polimedicação ou do uso de medicamentos inapropriados, aspetos todos eles preditivos de mortalidade (não dependente da doença oncológica).

A promoção de unidades funcionais autónomas, integradoras de diferentes valências e profissionais, dedicadas à avaliação geriátrica é também antiga [Allen C, 1986; Epstein AM, 1987]. O modelo ideal, denominado compreensivo, obriga à formalização institucional de uma Unidade de Oncogeriatria, uma estrutura assistencial integrada e autónoma, que ambicionámos para o CHUSJ, que melhor rentabilizará uma desejável interação profícua entre cada doente idoso com cancro, a equipa interdisciplinar de Geriatria e a equipa multidisciplinar de Oncologia.

O KPS e o ECOG-PS, *scores* funcionais bem validados, de uso universal em Oncologia, embora úteis no idoso e, tal como mostramos, equivalentes às escalas de rastreio de fragilidade, são insuficientes pois subestimam a deterioração funcional. Neste ponto, dois estudos exemplificam a melhor capacidade da AGG em identificar *deficits* funcionais, com potencial impacto na tolerância ao tratamento oncológico e no prognóstico, não detetados numa avaliação clínica rotineira. Num deles, com 984 doentes oncológicos (mediana de 73 anos), dos quais 528 com cancro da mama, foram identificados, com uma versão abreviada da avaliação geriátrica, um ou mais *deficits* funcionais em 69% dos doentes classificados com um KPS igual ou superior a 80% [Jolly TA, 2015]. Noutro, com 363 doentes (mediana de 72 anos), naqueles classificados como tendo um ECOG-PS inferior a 2, 9,3% e 37,7% tinham dependência nas suas ADL e IADL, respetivamente [Repetto L, 2002].

Muitos centros dedicados à Oncogeriatria, procuraram criar uma avaliação geriátrica abreviada (“*aCGA*”), ou específica para o doente com cancro (“*CSGA*”), que fosse fiável, reproduzível, de aplicação simples e célere e, assim, passível de ser realizada, no dia-a-dia, pelos próprios oncologistas. No início de 2005, o *Senior Adult Oncology Program* de Martine Extermann, no Lee Moffitt Cancer Center na Flórida, publicou um estudo retrospectivo com 500 doentes (mediana de 73 anos) validando a utilidade prática de uma forma abreviada com 15 itens compilados da AGG [Overcash JA, 2005]. No final desse mesmo ano, Arti Hurria publicou um estudo piloto de uma auto-avaliação geriátrica em 43 doentes oncológicos (mediana de 74 anos) [Hurria A, 2005]. Esta preliminar *CSGA* culminou no estudo CALGB 360401 e foi precursora do desenvolvimento da ferramenta *CARG*, para prever o risco de toxicidade da quimioterapia, e das posteriores metodologias *Electronic Rapid Fitness Assessment (eRFA)* e *Memorial Sloan Kettering Frailty Index (MSK-FI)*, presentemente usadas no Serviço de Geriatria do Memorial Sloan Kettering Cancer Center, em Nova Iorque, como preditoras do risco cirúrgico, da morbilidade operatória e do tempo de internamento [Hurria A, 2011; Shahrokni A, 2017 e 2019]. Também em 2005, no Reino Unido, no

Hospital Universitário de Leicester, foi criada uma unidade oncogeriátrica com o objetivo de contrariar a prática, então estabelecida, de apenas propor hormonoterapia primária às mulheres com cancro da mama acima dos 70 anos. A ela eram referenciadas as mulheres rastreadas como frágeis ou consideradas não candidatas (ou que recusavam) a cirurgia. Foi desenvolvido um *risk-score*, baseado em 6 componentes da AGG (ASA, CCI, Barthel, Lawton-Brody, MMSE e GDS), para estimar a sobrevivência aos 3 anos e dar suporte ao benefício da proposta cirúrgica. Foi fácil comprovar a relevância da esperança de vida expectada, quantificada pela avaliação geriátrica, para a decisão terapêutica, tendo havido não só um aumento do número de doentes operadas, mas, sobretudo uma maior confiança, para as doentes e para os cirurgiões, numa mais adequada proposta terapêutica [Stotter A, 2010 e 2015].

O *Onco-MPI* representa uma adaptação aos doentes oncológicos de um algoritmo prognóstico multidimensional baseado nalguns domínios da AGG (idade, sexo, ADL, IADL, ECOG-PS, MMSE, IMC, CIRS, CCI e disponibilidade dum cuidador). Validado em 658 doentes idosos (mediana de 77 anos) com vários tipos de cancro, 306 com cancro da mama, discrimina com elevada acuidade três níveis de gravidade e prediz a mortalidade a um ano [Brunello A, 2016]. A *MetaGENUA*, outra proposta italiana, de Génova, é mais uma ferramenta preditiva, com elevada especificidade, mas baixa sensibilidade, da mortalidade a um ano em idosos com cancro. Desenvolvida num modelo prospetivo, num único centro, numa coorte com apenas 162 doentes, baseou-se no maior valor prognóstico da idade, estadio tumoral, CIRS, GDS, MNA e IADL, dos quais a desnutrição surgiu como o maior preditor de mortalidade [Giannotti C, 2020].

Em 2018, no Reino Unido, foi desenvolvida a ferramenta *NABCOP Fitness Assessment Tool*. Pretendendo ser uma solução prática e padronizada para avaliar a fragilidade e o estado cognitivo, tornou-se popular no início da pandemia COVID-19, pois, com algum desvirtuamento dos seus princípios, improvisou-se a sua aplicação na seleção de candidatos para ventilação mecânica e admissão às unidades de cuidados intensivos. Inclui duas escalas tradicionais de avaliação geriátrica (a canadiana *Clinical Frailty Scale* e o *Abbreviated Mental Test Score*) e três questões sobre comorbilidades que permitem, com uma pontuação numérica, ajudar na reunião multidisciplinar de decisão terapêutica [NABCOP, 2022].

Com suporte numa revisão sistemática de 26 estudos publicados entre 2020 e 2022, a ASCO atualizou em 2023 os seus *guidelines* dedicados aos doentes idosos propostos para tratamento sistémico. Neles, reforçou com veemência a recomendação feita em 2018 para uma avaliação geriátrica em todos os doentes oncológicos com mais de 65 anos, reformulou o conceito da pré-habilitação de vulnerabilidades com uma nova terminologia, a *GA-guided management (GAM)*, que considerou relevante e essencial a uma melhoria dos cuidados assistenciais em Oncogeriatría, e propôs uma opção pragmática para a fazer - o *Practical Geriatric Assessment (PGA)*. Desenhado em consenso com a SIOG e o CARG, mas ainda não testado, nem validado, este questionário com uma primeira parte preenchida pelo doente e uma segunda completada pela

equipa assistencial, procura simplificar a avaliação geriátrica, preservando a sua eficiência e abrangência [Dale W, 2023].

Concordando com os consensos colaborativos da SIOG-EUSOMA e da SPS, consideramos preferível o modelo sequencial para a avaliação geriátrica em Oncologia, começando por um rastreio preliminar de fragilidade, seguido de uma AGG em casos selecionados [Biganzoli L, 2021; Sousa G, 2022]. Porém, não devemos simplificar a AGG às suas subvariantes minimalistas pois impediremos uma imprescindível avaliação multidimensional [Viganò A, 2015]. A AGG (e a inerente pré-habilitação) deve ser sempre assumida como a aplicação inclusiva de várias ferramentas de avaliação em diferentes domínios, clínicos e não clínicos. Só assim se compensará a demanda utópica de uma medição preditiva única e matematicamente perfeita da heterogeneidade fisiopatológica no idoso. A mais-valia da Medicina geriátrica, com a sua capacidade em avaliar uma semiologia escassa e atípica, é o racional que valida a AGG.

2.3.5. Rastreio de Fragilidade

A principal objeção à AGG é a sua morosidade e complexidade, quer para os doentes, quer para os profissionais [Hamaker M, 2017]. Um possível requerimento mínimo, pragmático, ao abordar o idoso com cancro é rastrear a fragilidade, um conceito básico em Geriatria, um modelo clínico em *Gerociência* [Takeda C, 2020]. Mais do que um termo descritivo, a fragilidade é definida como uma maior vulnerabilidade individual que permite prever resultados menos favoráveis quanto à tolerância aos tratamentos oncológicos, à morbilidade operatória, ao declínio funcional, à necessidade de institucionalização ou mesmo quanto à mortalidade [Huisingh-Scheetz M, 2017].

No início do século XXI, quase simultaneamente, dois autores procuraram definir e caracterizar a fragilidade. Nos Estados Unidos, Linda Fried propôs um fenótipo de fragilidade, baseado pragmaticamente em 5 parâmetros funcionais: menor força de preensão, velocidade da marcha mais lenta, menor atividade física, astenia e perda de peso não intencional. Se estiverem presentes três ou mais destes critérios haverá fragilidade, havendo pré-fragilidade se coincidirem um ou dois destes cinco critérios [Fried LP, 2001]. Em Itália, Lazzaro Repetto caracterizou-a como uma síndrome clínica crónica e multifatorial de declínio fisiológico e menor resiliência a um agente *stressor*, sendo preditiva de um prognóstico reservado quanto à sobrevivência [Repetto L, 2003]. Prevalente no idoso, a fragilidade é um marcador de vulnerabilidade individual mais preciso que a idade cronológica, que do ponto de vista clínico deve significar precaução mas não uma desqualificação para o tratamento oncológico, antes uma sinalização para um tratamento adaptado [Belloni G, 2019]. Tendo uma associação bem suportada em evidência mensurável a *outcomes* adversos, é um preditor de uma maior morbimortalidade operatória e de uma menor tolerância à quimioterapia [Lin HS, 2016;

Huisingh-Scheetz M, 2017; Hoogendijk EO, 2019]. Todavia, recentemente, o conceito fragilidade tem vindo a ser debatido, pois esta não deve ser considerada uma consequência inevitável, muito menos um fenótipo, da idade avançada, podendo por isso ser identificada, prevenida e contrariada [Witham MD, 2015]. Reconhecendo a sua etiologia multifatorial, na prática clínica há que diferenciar se a fragilidade no idoso é predominantemente resultante das comorbilidades cardiovasculares ou metabólicas pré-existentes (sendo aqui necessário estabelecer se estão devidamente diagnosticadas e controladas) ou se, por outro lado, é consequência da própria doença oncológica (e, neste caso, um tratamento adequado poderá ser fulcral) [Karnakis T, 2016].

Há várias ferramentas padronizadas para rastrear a fragilidade (Tabela 1). O seu racional é identificar rapidamente os doentes frágeis e assim selecionar os que devem posteriormente ser submetidos a uma AGG, pois esta é o método *gold standard* para avaliar e caracterizar a fragilidade [Decoster L, 2015; Huisingh-Scheetz M, 2017; Garcia MV, 2021]. Sabemos que tomar uma decisão clínica baseada só num rastreio será imprudente; todavia, na prática clínica, sem substituir a AGG, é uma eficiente solução de compromisso: se o doente é rastreado como *fit* fará um tratamento *standard*, se for frágil fará uma AGG e só depois se decidirá. A ferramenta de rastreio de fragilidade mais consensual e mais usada é a *Geriatric-8* (G8). Resulta da seleção das 8 variáveis mais significativas numa análise multivariada de um estudo prospetivo multicêntrico francês com 364 doentes oncológicos com mais de 70 anos. Tendo um preenchimento rápido e intuitivo, está validada para doentes oncológicos, tem elevada sensibilidade, valor preditivo negativo e mais-valia prognóstica, sendo um preditor independente do risco de mortalidade [Soubeyran P, 2011; Bellera CA, 2012; van Walree IC, 2019]. Tem, contudo, a desvantagem de não considerar comorbilidades, nem tão pouco as quedas, estas um indicador precoce de fragilidade.

A principal limitação destas ferramentas de rastreio, que nós, tal como outros, mostramos, é a sua não comparabilidade e a discrepância de resultados entre elas, pois têm sensibilidade e especificidade não sobreponíveis [Decoster L, 2015; Chapman AE, 2021, Osório F, 2021].

2.3.6. Subutilização da AGG e barreiras à sua implementação

É consensual na literatura o benefício da incorporação da AGG no processo de decisão terapêutica em Oncologia [Biganzoli L, 2020; Kanesvaran R, 2020; Extermann M, 2021; Paillaud E, 2022; Sousa G, 2022; Dale W, 2023]. A AGG influencia a planificação do tratamento oncológico numa percentagem variável entre 7% e 56% (numa revisão sistemática, foi calculada uma mediana de 31%), quer para o intensificar, quer para o desescalar. Mais impactante é o reconhecimento que, em mais de 70% dos doentes, a AGG recomenda a implementação de estratégias de pré-habilitação de modo a

maximizar a tolerância e minimizar a toxicidade aos tratamentos propostos [Caillet P, 2011; Gironés R, 2018; Sourdet S, 2020; Hamaker M, 2022; Zuccarino S, 2022].

Recentemente, quatro estudos prospetivos e randomizados foram sobre isto bem esclarecedores. Nenhum comprovou um benefício na sobrevivência global, mas todos eles avaliaram outros *endpoints* não habitualmente estudados em Oncologia. O estudo australiano INTEGERATE, com 154 doentes oncológicos submetidos a quimioterapia ou imunoterapia, mostrou, de modo significativo, uma melhor qualidade de vida (como *endpoint* primário), uma redução de 41% nas hospitalizações não programadas e uma diminuição de 20 pontos percentuais (33% *versus* 53%, $p=0,01$) na descontinuação do tratamento (por toxicidade) no grupo intervenção, sujeito a cuidados oncogeriátricos integrados, em comparação com o grupo submetido aos cuidados habituais [Soo W-K, 2020]. O estudo americano GAP70+ reuniu 718 doentes (mediana de 77 anos), considerados representativos do mundo real (média de 4,5 vulnerabilidades) e com doença oncológica avançada (87% eram M1). Para o *endpoint* primário, constatou-se uma redução de 21 pontos percentuais (de 71% para 50%, $p<0,01$) da toxicidade grau 3-5 da quimioterapia (pela redução de dose) nas doentes submetidas a AGG [Mohile SG, 2021]. No estudo GAIN, com 605 doentes (mediana de 71 anos), dos quais 71,4% eram M1, submetidas a quimioterapia constatou-se também uma redução de 10 pontos percentuais (de 60,4% para 50,5%, $p=0,02$) da sua toxicidade grau 3-5 no ramo intervenção, através da AGG [Li D, 2021]. No estudo dinamarquês GERICO, com 142 doentes com tumores coloretais, submetidos a quimioterapia, constatou-se uma melhor qualidade de vida e uma melhoria da capacidade funcional no ramo submetido à AGG, no qual foi mais provável completar a quimioterapia sem interrupções ou diminuições da dose (45% *versus* 28%, $p=0,037$), com uma redução de 11 pontos percentuais da sua toxicidade grave [Lund CM, 2021].

Um contraponto algo dececionante a estes quatro estudos surgiu no estudo americano PERI-OP. Nele foram randomizados 160 doentes com idade superior a 65 anos (mediana de 72 anos) propostos para cirurgia a um tumor digestivo em dois grupos: uns eram submetidos a uma intervenção geriátrica peri-operatória e os outros tiveram os cuidados habituais. Não se verificou um impacto significativo no tempo de internamento, na necessidade de cuidados intensivos, na morbilidade pós-operatória ou nas readmissões hospitalares [Nipp RD, 2022]. No entanto, estas conclusões foram provavelmente condicionadas pelo desenho do suporte geriátrico, que foi minimalista (apenas uma consulta pré-operatória e um apoio de consultadoria durante o internamento) e tardio (sem estratégias de pré-habilitação pré-operatória).

Na prática clínica, persiste uma discrepância preocupante entre o consenso teórico e a implementação hospitalar da AGG [Wildiers H, 2014; Mohile SG, 2015; McKenzie GAG, 2021; Dale W 2023]. A disponibilidade de geriatras é reconhecidamente limitada, particularmente em Portugal [Soto-Perez-de-Celis E, 2018]. Porém, a sua escassez não pode ser uma barreira, tal como a falta de médicos geneticistas não limitou uma oferta

generalizada e crescente de estudos genéticos. Em Espanha, num inquérito realizado em 2017, verificou-se que só 48% dos hospitais tinham apoio de Geriatria para os doentes idosos. Só em 31% dos serviços de Oncologia era feita uma avaliação geriátrica, em 14% por um só oncologista dedicado e apenas 7% dos serviços tinham protocolos escritos específicos para o idoso [Gironés R, 2018]. A subutilização da AGG nos EUA ficou bem evidente em dois inquéritos realizados em 2019. Num, feito a 332 oncologistas, 95% consideraram a AGG útil, mas apenas 17% a realizavam na prática clínica (devido a três barreiras: falta de tempo, de profissionais e de treino adequado) [Plotkin E, 2019]. Noutro, *online*, promovido pela ASCO, a 1.277 oncologistas só 53% conheciam as ASCO *Geriatric Oncology Guidelines*, publicadas no ano anterior. Também neste, a falta de recursos (tempo 82% e *staff* 77%) foi a principal barreira [Dale W, 2020]. Num questionário *online* aplicado, em 2021, a 937 oncologistas utilizadores da *ONCOassist app*, em 91 países, 52% referiram usá-la aquando da avaliação do doente idoso com cancro, mas 43% limitavam-se a calcular o ECOG-PS, 42% a rastrear a fragilidade e comorbilidades e apenas 14% calculavam o risco de toxicidade da quimioterapia. O desconhecimento (70%) e a falta de tempo (28%) foram as razões invocadas para não usar as ferramentas de avaliação geriátrica, disponíveis nesta *app* [Banna GL, 2022]. Também em Portugal, a experiência e o treino em Oncogeriatria é limitado. Num inquérito promovido pelo GTOG da Sociedade Portuguesa de Oncologia, 63% dos 222 oncologistas participantes reconheceram a inexistência de uma estrutura dedicada à avaliação geriátrica nas suas instituições e apenas 23% referiram usar ferramentas de avaliação geriátrica [Marinho J, 2022]

2.4. Tratamento

“The poor oncological failure in treating older patients is mostly a surgical fiasco.”

Riccardo Audisio, 2016

2.4.1. Intenção terapêutica

O conjeturado pior prognóstico do cancro da mama na mulher idosa persiste [Morrow M, 1994; Yang M, 2021]. Três impressionantes estudos observacionais mostram-no claramente. Evidenciando uma significativa melhoria na sobrevivência nas últimas décadas, expõem uma exceção menos favorável para as doentes mais velhas. Um estudo do MD Anderson Cancer Center, no Texas, com 219.024 doentes (das quais, 43.654 com mais de 75 anos) com cancro da mama tratadas entre 1980 e 1997, mostrou que o risco absoluto de morte por cancro da mama aos 10 anos começou a descer, a partir de 1990, em todos os subgrupos etários, embora de modo menos acentuado nas doentes mais idosas, como exemplificaram com a redução de 15,3% no subgrupo entre 50-64 anos e de apenas 7,5% nas mulheres com mais de 75 anos [Smith BD, 2011]. A mesma tendência foi corroborada num outro estudo publicado este ano. Analisando uma coorte de 512.447 mulheres inglesas com cancro da mama em estadio I-III, todas elas submetidas inicialmente a cirurgia, em quatro períodos temporais (1993-1999, 2000-2004, 2005-2009 e 2010-2015), foi demonstrado que o risco cumulativo de morte por cancro da mama aos 5 anos diminuiu globalmente de 14,4% para 4,9% ao longo destes 23 anos. Ao estudar a associação da mortalidade específica por cancro da mama a uma série de características quer das doentes, como a idade, quer da biologia tumoral, como o *status* hormonal, este estudo também mostrou que a magnitude deste benefício foi francamente menor nas doentes com mais de 70 anos, mesmo naquelas com tumores luminais, e quase inexistente nas octogenárias com tumores com recetores hormonais negativos [Taylor C, 2023]. Com idêntico objetivo, numa coorte norueguesa de base populacional com 21.384 mulheres com cancro da mama em estadio I-IV, tratadas entre 2005 e 2015, foi criado um modelo estatístico ajustado à idade (mas não às comorbilidades, por insuficiência de registos), ao grau histológico, ao estadio TNM, ao subtipo molecular e ao tratamento, que mostrou uma associação inequívoca da idade avançada a uma maior mortalidade específica por cancro da mama (que se verificou em todos os subtipos moleculares). Afirmando a idade e o subtipo molecular como fatores de prognóstico independentes, os epidemiologistas autores deste estudo deram o exemplo, algo inquietante, de uma octogenária com um tumor luminal A-like ter uma mortalidade específica similar à de uma cinquentenária com um tumor triplo negativo, detetado no rastreio mamográfico [Johansson ALV, 2019].

Comprovadamente, as mulheres mais velhas não estão a usufruir do benefício na sobrevivência garantido pelo rastreio imagiológico e pelo moderno tratamento multimodal [Smith BD, 2011; Johansson ALV, 2019; Taylor C, 2023]. Nelas, as recomendações terapêuticas persistem cautelosas, genéricas, imprecisas e inadequadas. A sua abordagem clínica continua condicionada por *ageísmos*. As idosas continuam a ser subtratadas.

Ao reconhecer a Oncogeriatria como uma realidade epidemiológica emergente, as questões clínicas e éticas subsequentes são a relevância, a adequação e a intenção na abordagem terapêutica. Como encarar a doença oncológica no idoso? Tal como nas idades mais jovens, como uma causa evitável de mortalidade precoce? Como tratá-los bem? Investimos numa proposta terapêutica *standard*, independente da idade? Conformamo-nos, perante a escassa evidência científica, a uma abordagem minimalista? Visamos uma intenção curativa (propondo cirurgia, valorizando o seu impacto positivo na sobrevivência)? Ou resignamo-nos à palição (omitindo cirurgia)? Como evitamos o subtratamento (com impacto na sobrevivência)? Como prevenimos o sobretratamento (e a sua iatrogenia na qualidade de vida)? Somos complacentes com estigmas científicos e culturais quanto à idade, à doença e ao seu tratamento?

A idade tem de ser considerada, mas não deve ser o único determinante para propor ou omitir um tratamento ou desencadear um subtratamento [Cardoso F, 2019]. Se o critério “idade cronológica” não deve condicionar a decisão terapêutica, também a não devemos limitar pela inerente menor esperança de vida expectada ou pela quantidade ou gravidade das comorbilidades [de Glas NA, 2013]. A complacência numa proposta terapêutica menos intensiva na idade avançada é exemplificada num estudo retrospectivo canadiano. Estudando três subgrupos etários de doentes com cancro da mama e idade superior a 70 anos (314 entre 70-74 anos, 233 entre 75-79 anos e 219 doentes depois dos 80 anos), tratadas entre 2004 e 2011, mostraram que nas mais velhas houve um tratamento menos agressivo (mais frequentemente submetidas a mastectomia e hormonoterapia, mas menos vezes submetidas a estadiamento cirúrgico da axila, a quimioterapia e a radioterapia adjuvantes) com uma pior sobrevivência global e, sobretudo, uma pior sobrevivência específica do cancro da mama. Concluíram os autores ser fundamental contextualizar, com bom senso clínico, a biologia tumoral e as comorbilidades nos doentes idosos [Angarita FA, 2015]. Ou seja, a devida valorização das covariáveis geriátricas é importante para antecipar e validar um possível subtratamento com impacto prognóstico, quer na qualidade de vida, quer na sobrevivência.

A Oncogeriatria é um bom modelo clínico de Medicina personalizada [Lichtman SM, 2021]. Para tratar bem é crucial individualizar, maximizar o benefício e minimizar a morbilidade do tratamento multimodal, de modo a melhorar o prognóstico da doença

e preservar o bem-estar do doente. Há que saber identificar o idoso *fit* (ou robusto) capaz de tolerar um tratamento oncológico *standard* e conseguir distingui-lo do que não o é e que, por isso, só beneficiará de um tratamento adaptado ou de suporte. Para o conseguir, três pontos são essenciais: 1) conhecer o doente idoso, a sua circunstância, a sua vontade, o que, como já vimos, conseguimos através da AGG e de uma boa comunicação clínica; 2) conhecer melhor a doença, as suas particularidades neste subgrupo etário; e 3) dispor de maior robustez na evidência científica para suportar a decisão terapêutica.

Na estratégia terapêutica do cancro da mama, na era da Oncologia de precisão, mantém-se bem atual a visionária mudança conceptual do “máximo tolerável” para o “mínimo necessário” [Veronesi U, 2012; Curigliano G, 2017]. Qualquer decisão terapêutica será sempre um balanço entre probabilidade de cura, toxicidade e qualidade de vida. Em Oncogeriatrics, há que individualizar a biologia tumoral, o risco de recidiva, a esperança de vida expectada, a tolerância aos tratamentos e as preferências do doente. Tal como mostramos no nosso 2º trabalho, a biologia tumoral e a genómica são as principais determinantes do prognóstico. Daí que, na abordagem terapêutica multidisciplinar fazer mais nem sempre é sinónimo de fazer melhor [Cardoso MJ, 2017]. O processo de decisão terapêutica em Oncologia deve sustentar-se na Medicina baseada na evidência, em ensaios clínicos randomizados e controlados e nas recomendações clínicas nacionais e internacionais que deles emanam. Só assim se consegue aumentar a sobrevivência e melhorar a qualidade de vida [Cardoso F, 2016].

Sendo o cancro uma doença predominantemente do envelhecimento, a recorrente exclusão dos idosos dos ensaios clínicos, para evitar inúmeros viés de confundimento, condiciona a robustez da evidência científica neste subgrupo etário [Scher KS, 2012; Abbasi J, 2019]. O consenso cauteloso e insuficientemente sustentado nas atuais recomendações nacionais e internacionais é disso reflexo [Biganzoli L, 2021; Sousa G, 2022]. A sub-representação dos idosos nos ensaios clínicos é há muito reconhecida [Begg CB, 1983; Fentiman IS, 1990]. Entre 1993 e 1996, numa série de 5.122 doentes com cancro da mama incluídas em ensaios clínicos só 9% tinham mais de 65 anos [Hutchins LF, 1999]. Passadas três décadas, continua a constatar-se que menos de 3% dos doentes idosos com cancro são incluídos em ensaios clínicos [Dao D, 2019]. Felizmente, nos últimos anos, tem sido insistente o incentivo para que se contrarie esta sub-representação [Wildiers H, 2013; Hurria A, 2015; Freedman RA, 2017; Dao D, 2019; Rocque GB, 2019; Bumanlag IM, 2022].

No doente idoso, não há - e será impossível consensualizar - um tratamento *standard* [Audisio RA, 2015]. Ao contrário das idades mais jovens, o racional não se pode limitar ao controlo da doença oncológica, do risco de recorrência ou da probabilidade de sobrevivência. Um tratamento adequado terá simultaneamente de considerar a heterogénea reserva fisiológica, a maior prevalência de comorbilidades, algumas delas

limitantes, as causas competitivas de morte, a polimedicação, a fragilidade, a perda de autonomia funcional, a sarcopenia, a má-nutrição, a deterioração cognitiva, bem como a circunstância social, económica e familiar. Para ser adequada, a decisão terapêutica em Oncogeriatria obriga a definir a sua intenção, curativa ou só paliativa, e a estratificar os benefícios-riscos, nomeadamente pela maior probabilidade de iatrogenia dos diferentes tratamentos oncológicos [Gosain R, 2016; Ugurlu UM, 2019; Bagegni NA, 2020; Cornell LF, 2020]. Não pode ser ambígua, complacente ou impessoal, mesmo que resulte duma discussão multidisciplinar colegial. Obriga à proximidade pela boa comunicação clínica com o idoso (o seu cuidador e família) para conhecer a sua opinião, a sua vontade esclarecida e toda a sua circunstância multidimensional [Tahir M, 2011; Burton M, 2015]. Todos estes pontos são pertinentes e só serão bem avaliados e contextualizados através da AGG.

2.4.2. Estratégia e tática no grupo oncológico multidisciplinar

Em Oncologia, a primeira decisão terapêutica é determinante para o prognóstico individual do doente. Daí a relevância em definir com assertividade clínica e evidência científica o que fazer (a estratégia) e como, quando ou em que sequência o fazer (a tática). O processo de decisão terapêutica em Oncologia tem obrigatoriamente de ser formalizado numa reunião multidisciplinar inter pares, num grupo oncológico dedicado, em cada instituição hospitalar. Logo após o diagnóstico e o estadiamento da doença oncológica, a proposta terapêutica, sem desconsiderar uma necessária personalização, deve ser sustentada em protocolos escritos próprios emanados de *guidelines* nacionais e internacionais, por sua vez resultantes de boa evidência publicada.

No entanto, na idade geriátrica há muito é conhecido, e assumido, o incumprimento destes *guidelines* quanto ao tratamento multimodal [Giordano SH, 2005]. A individualização na decisão terapêutica é obrigatória e imprescindível, mas é desejável que o seja respeitando *guidelines* adaptados à idade biológica, à esperança de vida expectada, à resiliência previsível aos tratamentos propostos e às preferências devidamente esclarecidas do doente, tendo sempre em atenção as características clinico-patológicas e o estadiamento clínico e patológico do tumor. Tradicionalmente, na rotina assistencial, constata-se que a idade avançada condiciona o tratamento locoregional e o estado funcional o tratamento sistémico [Hamelinck VC, 2017]. A decisão terapêutica no grupo oncológico é, por isso, necessariamente mais complexa, demorada e multidimensional [Le Saux, 2015; Festen S, 2021]. Essa complexidade no idoso é bem exemplificada num estudo comparativo entre a decisão humana de uma equipa multidisciplinar, com 15 membros, num hospital indiano e a proposta do programa informático de inteligência artificial Watson®, da empresa americana IBM. Analisando a decisão terapêutica tomada em 638 doentes com cancro da mama em estadio I-IV, tratados entre 2014 e 2016, verificou-se uma concordância global de 93%.

Na análise por subgrupos, a concordância foi menor nos estadios extremos (I e IV) e, não surpreendentemente, foi diminuindo com o avançar da idade dos doentes, principalmente depois dos 75 anos [Somashekhar SP, 2018].

Em Oncogeriatria, exige-se uma estratégia ousada e uma tática prudente. Ou seja, a intenção deve ser tratar, mas de forma consciente, adequada e bem suportada. Na reunião multidisciplinar, conhecer o doente idoso, valorizando a informação e o suporte proporcionados pela AGG, é um imperativo tático. Tal é recomendado por proeminentes sociedades científicas a nível nacional, a SPS, e internacional, como a ASCO, a EORTC, a ESMO, a NCCN e a SIOG [Wildiers H, 2014; Mohile SG, 2018; Soto-Perez-de-Celis E, 2018; Biganzoli L, 2021; Sousa G, 2022; NCCN Older Adult Oncology, 2022; Dale W, 2023]. Atentos à evidência científica menos validada e à previsível menor tolerabilidade à iatrogenia no idoso, devemos precaver o viés profissional ou assistencial de, preconceituosamente, omitirmos determinadas propostas terapêuticas que poderiam ser potencialmente benéficas. Só a incorporação no processo de decisão da evidência emanada de uma AGG, realizada antecipadamente, permite estimar o benefício-risco das diferentes propostas terapêuticas. Um interessante estudo prospetivo holandês comparou a capacidade preditiva da AGG quanto à tolerabilidade à quimioterapia em doentes com mais de 70 anos com o habitual senso clínico do médico oncologista. A AGG mostrou ter uma maior sensibilidade (64,6%) em contraponto com a maior especificidade (72,2%) da experiência clínica do oncologista, havendo uma discrepância entre ambas de 38,7% [Versteeg KS, 2021]. Isto justifica e torna desejável a presença do geriatra na reunião multidisciplinar de decisão terapêutica [Hamaker M, 2020]. Se proveitosa, a discussão colegial interpares assegurará num idoso *fit* o suporte para propor um tratamento *standard*. No outro extremo, permitirá sustentar com objetividade a decisão de não propor nenhum tratamento oncológico num doente frágil com comorbilidades limitantes, sem possibilidade de pré-habilitação, nem benefício na sua previsível curta sobrevivência e, assim, melhor ratificar um tratamento de suporte ou paliativo.

Uma estimativa cuidadosa da esperança de vida expectada no idoso é essencial. Há ferramentas clínicas *online* devidamente validadas (embora não na população portuguesa), como o *Lee Index*, o *Schonberg Index* ou o *Suemoto Index*, disponíveis no *site e.Prognosis*, que permitem calcular a probabilidade de morte por causa não oncológica aos 4, 5 e 10 anos [Schonberg MA, 2012; Perez-de-Acha A, 2022].

Para a estratificação prognóstica da doença oncológica, o recurso a ferramentas preditivas *online* é limitado na idade geriátrica. O pioneiro *Adjuvant! Online*, desenvolvido nos anos 90 do séc. XX e desativado em 2016, contemplava comorbilidades mas tinha a limitação de ter sido desenvolvido numa população com menos de 70 anos [Ravdin PM, 2001]. Um modelo informático similar desenvolvido posteriormente, o *Predict Breast Cancer* (ou, uma sua adaptação baseada no mesmo

algoritmo, o *ONCOassist Breast Cancer Adjuvant Tool*) já foi validado em doentes até aos 85 anos e permite estimar o benefício dos vários tratamentos e prever a sobrevivência esperada aos 5 anos em doentes idosas [Wishart GC, 2011; Cândido dos Reis FJ, 2017]. Contudo, tem o inconveniente de não considerar comorbilidades, nem uma avaliação geriátrica, o que lhe retira acuidade preditiva, sabendo-se que sobrestima a sobrevivência aos 10 anos nas doentes com mais de 80 anos [de Glas NA, 2016; Dal Lago L, 2022]. Mais recentemente, foram publicados dois modelos matemáticos dirigidos especificamente às doentes mais velhas com cancro da mama. A *Age Gap Decision Tool*, já com validação externa, foi desenvolvida no País de Gales especificamente para otimizar o tratamento multidisciplinar depois dos 70 anos. Inclui como parâmetros a avaliar: a idade, o estadió TNM, o grau histológico, bem como as comorbilidades e a avaliação de seis ADL. Permite uma comparação intuitiva do benefício da cirurgia (associada à hormonoterapia) pois quantifica o seu benefício na sobrevivência aos 2 e aos 5 anos, em contraponto com a opção de apenas fazer hormonoterapia primária. Permite ainda estimar o benefício potencial da quimioterapia adjuvante [Collins K, 2017; Morgan JL, 2020; Ward SE, 2020; Wyld L, 2021]. A *PORTRET Tool* baseou-se numa sub-análise de 2.744 doentes com idade superior a 65 anos do estudo FOCUS, nos Países-Baixos, e complementou os fatores preditivos já incluídos no *Predict Breast Cancer* com comorbilidades e covariáveis geriátricas. Estando em curso a sua validação externa, consegue prever aos 5 anos a probabilidade de recorrência e de mortalidade por cancro da mama ou por causas competitivas [van der Plas-Krijgsman W, 2021].

Todas estas ferramentas clínicas - úteis para ilustrar graficamente às doentes o benefício potencial das diferentes opções terapêuticas - provavelmente tornar-se-ão obsoletas. A demanda atual da precisão preditiva e prognóstica em Oncologia conseguir-se-á com a individualização genómica e molecular em cada tumor. Todavia, a validação dos estudos genómicos é outro exemplo da sub-representação da idade geriátrica. Questiona-se, atualmente, a adequabilidade da evidência sobre o seu valor prognóstico (ou preditivo do benefício da quimioterapia) em doentes depois dos 70 anos, uma vez que os ensaios clínicos que validaram o *OncotypeDx*® e o *MammaPrint*® incluíram poucos doentes idosos [Dal Lago L, 2022]. De facto, o estudo TAILORx apenas incluiu 6,9% e o estudo MINDACT só 0,8% de doentes com mais de 70 anos [Sparano JA, 2015; Cardoso F, 2016]. Num estudo retrospectivo baseado na base de dados SEER, foram comparadas retrospectivamente 363.876 doentes com idade até aos 69 anos e 147.107 doentes com mais de 70 anos com cancro da mama em estadió I-III com recetores de estrogénio positivos e HER2 negativo. Na coorte mais jovem, 67.191 (18,5%) doentes fizeram o *OncotypeDx*® e na das mais idosas só 11.426 (7,8%) o fizeram. A proporção do risco de recorrência foi equivalente nas duas coortes (alto risco: 15-16%; risco intermédio: 55-61%, pelos critérios do estudo TAILORx), mas o recurso à quimioterapia foi muito diferente: 73% nas de alto risco e 38% nas de risco intermédio na coorte mais jovem em contraponto com apenas 52% nas de alto risco e 16% nas de risco intermédio nas

doentes mais velhas [Kizy S, 2019]. Noutro estudo, numa outra sub-análise da coorte FOCUS, com 418 doentes idosas (mediana de 78 anos) e um *follow-up* de 9,2 anos, a acuidade prognóstica do *MammaPrint*[®] foi validada apenas no limiar de ultrabaixo-risco ($MPI \geq 0.355$) [Noordhoek I, 2022]. Na prática, isto continua a impedir uma resposta cabal à dúvida, antiga e recorrente, sobre o benefício da quimioterapia nos tumores luminais ser em função da idade (e postulado como inferior na mulher pós-menopáusia), questão que uma reanálise por subgrupos etários, num *follow-up* tardio (aos 8,7 anos) do estudo MINDACT, também não esclareceu [Piccart M, 2021]. O estudo multicêntrico francês ASTER70, que incorpora uma avaliação geriátrica e considera a qualidade de vida, iniciado em 2012 (e resultados previstos para 2026), almeja a validação conclusiva dos estudos genómicos no doente idoso [Brain E, 2012].

A precisão prognóstica é crucial à individualização pretendida em Oncogeriatria. Quando, num caso clínico concreto, é ponderado um tratamento de quimioterapia, a vulnerabilidade fisiológica no idoso obriga a contrabalançar o potencial benefício na sobrevivência com a previsível toxicidade e iatrogenia deletéria na qualidade de vida. Numa adaptação pragmática da AGG procurou-se quantificar essa evidência com as calculadoras *online*, bem validadas, que incorporam covariáveis geriátricas, como o CARG, o CARG-BC, específico para o cancro da mama, ou o CRASH. Estas ferramentas clínicas são capazes de predizer e individualizar a toxicidade potencial da quimioterapia [Hurria A, 2011; Extermann M, 2012; Feliu J, 2020; Magnuson A, 2021].

2.4.3. Tratamento cirúrgico

A cirurgia é o tratamento com intenção curativa de eleição nos estadios iniciais do cancro da mama, independentemente da idade [Hind D, 2006; Audisio RA, 2016; Wyld L, 2021]. A mortalidade operatória é nula (ou, quando muito, resultante de comorbilidades limitantes) e a morbilidade pouco impactante. É conhecida a correlação da idade avançada e da multimorbilidade com um maior risco de complicações pós-operatórias, mas não a uma maior mortalidade operatória [de Glas NA, 2013]. A ferramenta *online Surgical Risk Calculator* do ACS-NSQIP, com a limitação de não estar validada na população portuguesa, possibilita quantificar o risco cirúrgico, facilita o esclarecimento da doente e dá suporte personalizado ao processo de decisão. Embora não contemple as complicações mais frequentes da cirurgia mamária, prediz de modo adequado o tempo de internamento, a morbilidade operatória grave e, na idade geriátrica, o risco de *delirium* e de deterioração funcional [Bilimoria KY, 2013; Gonzalez-Woge MA, 2021; Dube M, 2021; El Asmar A, 2022]. O *SORT score* é outra ferramenta clínica *online* preditiva do risco de mortalidade operatória aos 30 dias. Baseado numa coorte prospetiva multicêntrica, de 19.000 doentes em 326 hospitais britânicos, do estudo "*Knowing the Risk*" da NCEPOD, este risco cirúrgico é calculado usando seis

variáveis cirúrgicas, que contemplam a idade avançada (menos de 65 anos, 65-79 anos e mais de 79 anos) e todas as possíveis cirurgias mamárias [Protopapa KL, 2014].

A evidência emanada da AGG é fundamental para se propor uma cirurgia com segurança e benefício clínico, tal como o é quando se procura adaptar a melhor tática operatória a cada caso clínico [Parks R, 2022]. No idoso, podem e devem ser exploradas alternativas propícias à situação clínica do doente, às suas possibilidades logísticas e à sua vontade informada, nomeadamente propor o regime de ambulatório (para, como mostramos, minimizar o risco de deterioração cognitiva, o *delirium* induzido pelo internamento hospitalar) ou propor fazer a cirurgia sob anestesia local ou locoregional (para minimizar o risco cardiorrespiratório ou de deterioração funcional) [Audisio RA, 2004; Dottorini L, 2020; Osório F, 2023].

Atualmente, a cirurgia conservadora da mama é a opção técnica de eleição em qualquer subgrupo etário. Quando questionada e devidamente esclarecida, a mulher idosa, à semelhança das doentes mais jovens, prefere-a claramente. Aliás, a cirurgia conservadora pode e deve ser considerada um exemplo de bom senso clínico, de racionalidade biológica (a menor probabilidade de recidiva local com o avançar da idade) e de evidência científica confirmada à *posteriori* que permitiu estender esta solução técnica às doentes com mais de 70 anos (pois foram excluídas dos primeiros ensaios clínicos que a validaram) [Veronesi U, 1981; Fisher B, 1985]. A sua equivalência prognóstica na idade geriátrica foi recentemente validada num estudo retrospectivo com 44.755 mulheres com cancro da mama e idade superior a 70 anos, registadas na base de dados SEER e submetidas, entre 2010 e 2015, a uma cirurgia conservadora (67,9%) ou a uma mastectomia (32,1%). Tendo sido feito um *propensity score matching* para equiparar as características clinico-patológicas, não se verificou nenhuma diferença na sobrevivência global entre as duas opções cirúrgicas. Aliás, numa análise por subgrupos, nas doentes submetidas a cirurgia conservadora constatou-se um benefício na sobrevivência com a radioterapia e a quimioterapia adjuvantes [Xie W, 2022].

Porém, a mastectomia é ainda proposta à doente idosa com dois propósitos preconceituosos: a desvalorização simbólica do órgão e para evitar a radioterapia adjuvante. A reconstrução mamária após mastectomia é outro notório *ageísmo*. Na mulher idosa, é menos solicitada pelas doentes e menos vezes proposta pelos cirurgiões. Uma recente revisão sistemática, que incluiu 466.134 mulheres tratadas entre 2012 e 2020, mostrou-o claramente: apenas 10% das doentes com mais de 65 anos realizou uma reconstrução mamária imediata, em contraste com a percentagem de 45% constatada nas doentes mais jovens [Lee RXN, 2022]. Nós mostramos uma diferença equiparável no cumprimento deste indicador de qualidade da EUSOMA (que tem 40% como alvo recomendado): apenas 4,4% nas doentes com mais de 70 anos *versus* 32,5% entre os 46 e os 69 anos e 39,1% nas doentes com idade igual ou inferior a 45 anos [Osório F, 2023]. Havendo evidência publicada que é segura, bem tolerada, com uma morbilidade equivalente à das doentes mais jovens, a reconstrução mamária não pode,

nem deve, ser desconsiderada apenas pela idade cronológica [Walton L, 2011; Sada A, 2019; Brendler-Spaeth CI, 2020].

O estadiamento cirúrgico da axila, pela biópsia do gânglio sentinela, nas doentes sem evidência clínica e imagiológica de envolvimento ganglionar axilar também deveria ser consensual em qualquer idade. Um gesto cirúrgico simples, mini-invasivo, com baixa morbidade e passível de ser realizado sob anestesia local, não deveria ser desconsiderado ou minimizado uma vez que, independentemente do impacto na sobrevivência, é um tradicional fator de prognóstico que contribui para um melhor estadiamento patológico e é, simultaneamente, um reconhecido (e independente) fator preditivo da estratégia terapêutica multidisciplinar [Karam AK, 2011].

Em 2016, de modo perentório, a americana Society of Surgical Oncology e a Choosing Wisely® definiram precisamente o contrário, não recomendando a biópsia do gânglio sentinela por rotina nas mulheres com idade superior a 70 anos com um cancro da mama em estadio inicial, recetores hormonais positivos, HER2 negativo e axila c/uN0, por não ter impacto na recidiva locoregional nem na mortalidade específica por cancro da mama [Choosing Wisely, 2021]. Postulado, assim, como um gesto técnico desnecessário, o desescalar do estadiamento cirúrgico da axila em tumores de baixo risco tornou-se, mais uma vez (numa reminiscência da omissão da cirurgia mamária), uma tendência fundamentada em evidência contraditória [Smith ME, 2020].

Vários estudos validaram a segurança clínica desta recomendação. Numa coorte canadiana com 2.662 doentes (mediana de 75 anos), nas quais o gânglio sentinela foi positivo em 25% das doentes, atendendo à sobrevivência específica de 96% aos 5 anos, ficou comprovado que as doentes com tumores luminais e gânglio sentinela positivo, desde que façam hormonoterapia, têm uma sobrevivência igual àquelas com gânglio sentinela negativo, independentemente da idade, do tamanho do tumor ou do grau histológico [McKevitt E, 2021]. Dados similares foram evidenciados num estudo coreano, no qual foi feito um *propensity score matching* (para minimizar vieses do tratamento), com 531 doentes com um cancro da mama cN0 e idade superior a 70 anos submetidas a um procedimento cirúrgico *standard* e 177 doentes nas quais foi omitida a abordagem cirúrgica da axila. Nestas últimas, à semelhança do estudo anterior, a sobrevivência específica aos 5 anos foi de 96,7%, ou seja, sem haver um benefício na sobrevivência, os autores concluíram ser segura a omissão da abordagem cirúrgica da axila nas doentes com tumores luminais cN0 [Cha C, 2022].

Uma perspetiva diferente foi-nos apresentada por um estudo qualitativo americano, realizado *online*, que procurou conhecer as preferências de mulheres saudáveis com mais de 70 anos (mediana de 72 anos) a quem era colocado um cenário hipotético de virem a ter um cancro da mama luminal de baixo risco. Numa coorte limitada pelo tamanho amostral (apenas 30 participantes) e um possível viés sociocultural (67% com formação universitária), 40% destas mulheres, depois de devidamente esclarecidas sobre esta recomendação da Choosing Wisely®, preferiam ainda assim realizar a biópsia

do gânglio sentinela por ser um gesto cirúrgico de baixo risco, que lhes dava maior segurança e informação prognóstica [Wang T, 2020]. Noutro prisma mais objetivo, um estudo retrospectivo suíço, unicêntrico, avaliou o impacto na prática cirúrgica da recomendação da Choosing Wisely®. Tendo como *outcome* primário a medição duma mudança comportamental após o ano de 2016, foi feito um confronto entre duas coortes de doentes com tumores luminais cT1N0 tratados ao longo de um período de onze anos, entre 2011 e 2022: uma com 419 doentes com idade inferior a 70 anos e outra com 163 doentes com idade superior a 70 anos (mediana de 76 anos). Ao longo do tempo, contrariamente ao esperado, a recomendação não foi seguida nas doentes mais velhas. Nestas, a biópsia do gânglio sentinela manteve-se como *standard of care*, tendo até aumentado a sua percentagem de 75% para 92,7% (com uma diminuição da indicação para esvaziamento ganglionar axilar, de 16,7% para apenas 1,8%). Adicionalmente, como *outcome* secundário, avaliaram a morbilidade operatória da biópsia do gânglio sentinela que foi idêntica nas duas coortes comparadas [Heidinger M, 2023].

Um contraponto bem mais conservador foi estabelecido ao estudar o benefício na sobrevivência do estadiamento cirúrgico da axila. Uma elucidativa análise retrospectiva, na base de dados SEER, de 53.619 mulheres com mais de 55 anos com cancro da mama em estadio I submetidas a cirurgia conservadora, mostrou um impacto negativo na sobrevivência perante uma abordagem terapêutica não convencional (em concreto, quando se omitia a cirurgia axilar ou a radioterapia adjuvante). Demonstrou, pelo contrário, um benefício significativo na sobrevivência global de 27,1% (16,8% após *propensity score matching*) aos 10 anos nas doentes submetidas ao *standard* estadiamento cirúrgico da axila [Sun SX, 2015]. Um outro estudo retrospectivo americano com 157.584 doentes com mais de 70 anos (mediana de 77 anos) com cancro da mama, registados nas bases de dados SEER e NCDB, também contrariou a recomendação da Choosing Wisely®. Nesta impressionante coorte de doentes com tumores luminais e estadiamento axilar cN0, tratadas entre 2004 e 2012, ficou demonstrado que a realização do estadiamento cirúrgico da axila contribuiu para uma melhor definição do estadio patológico (15% das doentes cN0 foram reclassificadas como pN1), para uma mudança da estratégia terapêutica (proporcionalmente, as doentes pN1 receberam cinco vezes mais quimioterapia e radioterapia adjuvante que as pN0) e, sobretudo, para uma maior sobrevivência global [Chagpar AB, 2017]. Mais recentemente, de modo similar, um estudo retrospectivo canadiano mostrou o impacto negativo do desescalar da abordagem axilar na sobrevivência global (mas não na sobrevivência específica por cancro da mama) em doentes entre os 65 e os 95 anos com cancro da mama num estadio inicial, tratadas entre 2010 e 2016. Comparativamente com o estudo anterior, este incorporou comorbilidades num *propensity score matching* que comparou 15.599 doentes submetidas a cirurgia axilar (mediana de 72 anos) com 1.771 doentes nas quais esta foi omitida (mediana de 82 anos). Nestas últimas, mais velhas, com mais comorbilidades e tumores maiores foi adicionalmente comprovada uma clara

associação a um tratamento adjuvante menos intensivo (menos quimioterapia e hormonoterapia, menos radioterapia da mama e da parede torácica, porém mais radioterapia axilar). Destacando este possível subtratamento, bem como outros potenciais vieses do estudo (possível seleção de doentes, exclusão dos estadios III e IV, ausência de uma elucidativa estratificação por covariáveis geriátricas, incongruências no registo das causas de morte e diferentes tempos de *follow-up*) que limitaram uma explicação racional ao facto de a sobrevivência específica por cancro da mama ser equivalente nas duas coortes, os autores concluíram afirmando ser controversa a evidência atual para a omissão do estadiamento axilar no idoso [Castelo M, 2023].

Tendo, mais uma vez, as mulheres mais velhas sido excluídas do estudo prospetivo e randomizado SOUND, que recentemente comprovou a não-inferioridade da omissão do estadiamento cirúrgico da axila em tumores pequenos cT1 c/uN0 [Gentilini OD, 2023], esta dissensão quanto à idade foi, este ano, adicionalmente abordada em outros dois estudos. Num consenso multidisciplinar de peritos sobre a atual melhor abordagem da axila no cancro da mama precoce, foi consensual que a omissão da biópsia do gânglio sentinela não fosse determinada pela idade, mas somente considerada quando o estadiamento cirúrgico da axila não modifique a estratégia terapêutica adjuvante, como numa doente com mais de 75 anos com comorbilidades, não candidata a quimioterapia, num tumor cT1 c/uN0 (independentemente da biologia tumoral) [Kaidar-Person O, 2023]. Também este ano, num poster da Universidade de Harvard exposto no congresso anual da ASCO, foi apresentada uma revisão sistemática sobre o impacto tardio desta recomendação da Choosing Wisely®. Esta meta-análise, que incluiu nove estudos e 48.523 doentes com mais de 70 anos, comprovou que o estadiamento cirúrgico da axila reduz de modo não significativo a recidiva axilar, mas tem um efeito protetor com significância estatística na mortalidade global (embora não na mortalidade específica por cancro da mama). Assim, os autores concluíram que o desescalar do estadiamento cirúrgico da axila deve ser cuidadosamente individualizado pela AGG na doente idosa, propondo o óbvio, ou seja, a realização de estudos prospetivos randomizados para a sua validação [Rana M, 2023].

Quanto ao esvaziamento ganglionar axilar na mulher idosa o seu benefício prognóstico é ainda mais questionável, pelo que deve ser ponderado individualmente [Biganzoli L, 2021]. Infelizmente os dois ensaios clínicos mais discutidos nos últimos dez anos, sobre a omissão do esvaziamento axilar perante a identificação de um ou dois gânglios sentinela metastizados, não foram esclarecedores para as doentes mais velhas, pois não incluíram uma sub-análise por grupos etários [Giuliano AE, 2017; Bartels SAL, 2022]. Muito recentemente, foram publicados dois avalizados artigos de opinião sobre as indicações atuais do esvaziamento axilar mas, também eles, não são elucidativos sobre a melhor conduta na idade geriátrica [Beck AC, 2023; Laws A, 2023].

2.4.4. Hormonoterapia primária e omissão da cirurgia

A omissão intencional da cirurgia e a sua substituição pela hormonoterapia primária na mulher idosa foi historicamente um erro estratégico. Validou 3 dogmas inconsistentes que perduraram: a doença indolente, a doença luminal (esquecendo os outros subtipos moleculares mais agressivos) e a maior relevância das comorbilidades como causa de morte [Traa MJ, 2011].

Apontada como um premonitório exemplo de Oncologia de precisão, ao ser um tratamento especificamente dirigido a um biomarcador, a hormonoterapia primária foi paradoxalmente implementada sem o conhecimento preciso da positividade dos recetores de estrogénio. Generalizou-se e tornou-se popular, como conceito terapêutico alternativo à cirurgia, a partir dos anos 70-80 do século XX. A doente idosa mostrou ser-lhe muito recetiva. Um estudo retrospectivo em Nottingham, com 268 doentes com cancro da mama em estadio I-II e idade superior a 70 anos (mediana de 78 anos), tratadas entre 2004 e 2006, mostrou que, quando foi proporcionado às próprias doentes a possibilidade de participar na decisão terapêutica, estas escolheram maioritariamente (56%) fazer hormonoterapia primária [Tang SW, 2011]. No Reino Unido, ainda bem recentemente, a hormonoterapia primária continuava a ser praticada em mais de 40% das doentes idosas [Ward SE, 2018].

Numa revisão de dezanove estudos clínicos, que fez um ponto de situação, à época, do benefício do tamoxifeno, um antiestrogénico sintetizado em 1963, como tratamento único no cancro da mama localmente avançado, ficou evidente haver uma resposta terapêutica muito variável, entre 16-52%, que, curiosamente, aumentava com a idade (28-34% antes dos 70 anos e 48% depois desta idade) [Mouridsen H, 1978]. No cancro da mama precoce, um estudo piloto inglês, publicado em março de 1982, foi pioneiro ao testar o tamoxifeno, como único tratamento, em 67 doentes (média de 78,3 anos) com resultados considerados promissores e respostas parciais em 73% (embora em 18% tenham demorado mais de um ano a ocorrer) [Preece PE, 1982]. Pouco depois, em julho de 1982, um estudo sueco descreveu a experiência em 27 doentes. Comprovou a boa tolerância clínica, uma resposta imagiológica completa em 55% e uma ausência de resposta em apenas 18,5% [Helleberg A, 1982]. Já noutro estudo similar, os resultados só foram considerados aceitáveis em um terço dos doentes [Falk GL, 1989]. Muito se discutiu, nesses anos, sobre o valor preditivo dos recetores hormonais na resposta ao tamoxifeno. A evidência possível em séries pequenas eternizou a dúvida, entre autores convictos da inexistência de diferença [Foudraine NA, 1992] e autores que comprovaram a ausência de resposta perante recetores de estrogénio negativos [Gaskell DJ, 1989].

Na validação deste conceito terapêutico minimalista, que visava omitir a cirurgia, também se discutiu o impacto desta na sobrevivência. À época, diferentes ensaios clínicos em mulheres com idade superior a 70 anos não mostraram qualquer vantagem

do tratamento cirúrgico na sobrevivência. Um estudo com 116 doentes, randomizado (só tumorectomia *versus* só tamoxifeno), não mostrou diferenças significativas na recidiva local ou à distância, nem na sobrevivência aos 3 anos, o que validou, no final dos anos 80 do século XX, a hormonoterapia como tratamento de primeira linha [Gazet JC, 1988]. Outro ensaio clínico com 135 doentes (média de 75,5 anos), comparou uma pouco ortodoxa variação técnica da mastectomia ("*wedge mastectomy*") seguida de tamoxifeno com a alternativa de apenas fazer tamoxifeno. Não houve diferenças na sobrevivência aos 5 anos, mas nas doentes que tiveram resposta à hormonoterapia primária (67%) em mais de metade (59%) houve uma posterior progressão locoregional. Os autores concluíram que, para assegurar o melhor controlo local, o tratamento ótimo deveria incluir cirurgia e tamoxifeno [Robertson JF, 1988]. O terceiro com 381 doentes randomizados nas mesmas duas opções (cirurgia e tamoxifeno *versus* só tamoxifeno) também constatou não haver diferença, nem na mortalidade, nem na qualidade de vida, ao fim de 34 meses, embora houvesse mais recidivas locais nas doentes submetidas apenas a hormonoterapia (35%) do que nas submetidas a cirurgia e tamoxifeno (13%) [Bates T, 1991]. Além do uso de doses diferentes (variando entre 10 e 80mg) de tamoxifeno, a principal refutação, logo na altura, a estes estudos foi o recurso a procedimentos cirúrgicos não convencionais ou, perante uma cirurgia conservadora, esta não ser seguida de radioterapia adjuvante, então emergente [Morrow M, 1994].

A dúvida quanto ao benefício da cirurgia na sobrevivência, contudo, perdurou no tempo. Não foi suficiente a diferença significativa bem ilustrada nas curvas de sobrevivência específica por cancro da mama aos 5 anos, das diferentes opções terapêuticas, em 407 octogenárias num estudo observacional suíço [Bouchardy C, 2003]. Também não o foi uma reanálise tardia que, numa série inglesa com 455 doentes tratadas entre 1984 e 1991, mostrou de forma clara o impacto negativo da hormonoterapia primária nas curvas de sobrevivência global e específica por cancro da mama após um *follow-up* longo de 12,7 anos (que não tinha sido identificado aos 3 anos) [Fennessy M, 2004]. Estes dois estudos tiveram um contraponto categórico. Uma meta-análise do *Cochrane Breast Cancer Group* na Universidade de Sheffield, que incluiu sete ensaios clínicos randomizados até então realizados, concluiu que a cirurgia não era superior ao tamoxifeno quanto à sobrevivência global, embora conseguisse um melhor controlo local da doença e um benefício na sobrevivência livre de doença oncológica [Hind M, 2007]. Numa posterior atualização desta meta-análise, a equivalência estatística na sobrevivência global da hormonoterapia primária relativamente à cirurgia foi reafirmada, tal como as outras anteriores conclusões, embora com a subtilidade de os autores concluírem ser a hormonoterapia primária apenas indicada para as doentes com comorbilidades, risco cirúrgico ou anestésico ou que recusassem cirurgia [Morgan JL, 2014]. Também insuficiente foi um outro estudo retrospectivo, unicêntrico, feito em Barcelona, com 369 octogenárias (mediana de 84 anos), com comorbilidades equivalentes (embora sem uma AGG), que mostrou para o cancro da mama precoce

uma sobrevivência específica por cancro da mama significativamente maior nas doentes submetidas a cirurgia e hormonoterapia adjuvante relativamente às que fizeram apenas hormonoterapia [Cortadellas T, 2015]. Prolongando esta dúvida conceptual, um estudo de revisão holandês reafirmou a inexistência de diferença na sobrevivência global (mas não no controlo local da doença, nem na sobrevivência livre de doença) e reafirmou a hormonoterapia primária como alternativa razoável à cirurgia nas doentes frágeis [Pepping RMC, 2017]. Só recentemente num ensaio clínico prospetivo e multicêntrico, em 56 unidades de mama no Reino Unido, foi assumido de modo definitivo e inequívoco o benefício da cirurgia na sobrevivência global, na sobrevivência específica por cancro da mama e, complementarmente, na qualidade de vida. O estudo *Bridging the Age Gap*, com um follow-up de 52 meses, incluiu 3.416 doentes (mediana de 77 anos) tratadas entre janeiro de 2013 e junho de 2018, das quais 2.854 (88%) tinham recetores de estrogénio positivos. Destas, 2.354 doentes foram submetidas a cirurgia seguida de hormonoterapia adjuvante e 500 doentes apenas fizeram hormonoterapia primária. A maioria das doentes já foi tratada com um inibidor da aromatase. Estando este estudo robustecido pela inclusão de uma avaliação geriátrica padronizada, os seus autores deixaram bem claro que a hormonoterapia primária só se justifica numa doente idosa frágil com comorbilidades, limitação funcional e uma esperança de vida previsível inferior a 5 anos [Wyld L, 2021].

2.4.5. Tratamento (neo)adjuvante nos tumores luminais

Os tumores luminais são consensualmente o subtipo molecular mais frequente na mulher idosa e aqueles onde a melhor evidência na literatura permite uma maior diversidade de opções terapêuticas.

No planeamento do tratamento médico adjuvante, a AGG é essencial na individualização do seu benefício. A hormonoterapia adjuvante tem sempre indicação, independentemente da idade. Nas doentes idosas, é preferível o recurso a um inibidor da aromatase durante 5 anos, atendendo à sua boa tolerância e reduzido risco tromboembólico. Deverá ser associada a suplementação oral de cálcio e vitamina D e realizada periodicamente uma densitometria óssea. Uma doente frágil será melhor tratada só com hormonoterapia adjuvante. Já numa doente *fit* com uma esperança de vida superior a 10 anos devemos considerar propor quimioterapia adjuvante perante um tumor considerado de alto risco ou com metastização ganglionar axilar, pois há alguma evidência do seu benefício na sobrevivência [Tamirisa N, 2020; Battisti NML, 2020]. Não há evidência nas doentes idosas do benefício do uso de bifosfonatos, como terapêutica adjuvante, na redução do risco de recidiva ou de fraturas osteoporóticas [Dal Lago L, 2022].

Nos tumores luminais, temos a possibilidade tática de recorrer à hormonoterapia com distintas intenções terapêuticas. Como vimos, podemos usá-la como solução única, a denominada hormonoterapia primária, numa doente frágil, sem possibilidade de pré-habilitação, sem benefício comprovado dum procedimento invasivo ou numa doente que recuse perentoriamente cirurgia. Temos boa evidência da sua eficácia [Wink CJ, 2012; Wyld L, 2021]. Mas sabemos ter um efeito temporário, passível de tolerância e resistência farmacológica, podendo haver progressão (ou recidiva) em até 60% das doentes [Falk GL, 1989]. Por outro lado, podemos usá-la com intenção neoadjuvante (ou pré-operatória) num estadio mais avançado da doença para conseguir uma redução dimensional do tumor (ou do envolvimento ganglionar axilar) e, assim, possibilitar uma cirurgia conservadora (ou poupar um esvaziamento ganglionar axilar). Temos tempo e evidência segura para o fazer (para além de poder não ser vantajoso, nem fácil, propor quimioterapia neoadjuvante como nos subgrupos etários mais jovens). Esta tática neoadjuvante possibilita ainda a oportunidade de testar *in vivo* a responsividade à hormonoterapia. Tal como constatamos na prática clínica, pode adicionalmente ser usada com segurança clínica, numa temporização, até haver disponibilidade para realizar a AGG e, sobretudo, para ter tempo para poder implementar uma pré-habilitação funcional. Finalmente, podemos usar esta contemporização para dar tempo à interiorização e aceitação pela doente da necessidade e vantagem em ser operada.

A hormonoterapia poderá ter um impacto negativo duradouro na qualidade de vida da mulher idosa. O estudo prospetivo multicêntrico CANTO que analisou *patient reported outcomes*, usando os questionários C30 e BR23 da EORTC, em 4.262 doentes com cancro da mama em estadio I-III (mediana de 56 anos) mostrou uma deterioração da qualidade de vida ao fim de 2 anos, mais frequente nas doentes pós-menopáusicas submetidas a hormonoterapia do que nas mais jovens submetidas a quimioterapia [Ferreira AR, 2019]. Numa revisão sistemática de vinte e dois estudos com 13.177 doentes com idades entre os 35 e os 91 anos, a prevalência da artralgia induzida pelos inibidores de aromatase variou entre 20-74%, com um valor médio de 46% [Beckwée D, 2017]. Além da sintomatologia musculoesquelética, a iatrogenia pode também ser cognitiva. Um estudo americano multicêntrico com 344 sobreviventes de cancro da mama em estadio I-III com mais de 60 anos (média de 68,1 anos), tratadas entre 2010 e 2015, comprovou um declínio cognitivo aos 2 anos, mais acentuado nas doentes mais velhas e frágeis [Mandelblatt JS, 2018]. O oposto foi assegurado pelo estudo multicêntrico holandês CLIMB, observacional e prospetivo, no qual foram estudadas 273 doentes com cancro da mama em estadio I-III e idade superior a 70 anos (média de 75,8 anos), tratadas entre 2013 e 2018. Integrando uma AGG com reavaliações temporalmente programadas do MMSE, os autores não recomendam um desescalar da hormonoterapia na doente idosa justificado pelo risco de declínio cognitivo, pois demonstraram que este não ocorre nos primeiros 2 anos após o início da hormonoterapia (abstendo-se de fazer ilações sobre uma hipotética, mas não estudada, deterioração aos 5-10 anos de hormonoterapia, ou

de um possível efeito “*chemo brain*”, pois apenas 7% das doentes nesta coorte fez quimioterapia) [Baltussen JC, 2023].

No entanto, há uma proporção significativa (estimada entre 25-34%) de não aderência e abandono prematuro da hormonoterapia, por vezes difícil de identificar na prática clínica ou de correlacionar a um pior prognóstico [Ziller V, 2009; Baltussen JC, 2023]. Embora com um risco absoluto baixo, um recente estudo canadiano mostrou estatisticamente um impacto prognóstico negativo na recidiva local, na doença contralateral e na metastização à distância em mulheres com mais de 65 anos e tumores luminais em estadio I que não cumpriram a hormonoterapia adjuvante [Rodin D, 2023].

A radioterapia adjuvante após uma cirurgia conservadora (ou nalguns casos após uma mastectomia) é consensual no tratamento local com intenção curativa no cancro da mama, independentemente da idade [Smith BD, 2018; Meattini I, 2022]. Uma meta-análise com 2.387 doentes com tumores luminais e idade superior a 70 anos comprovou que a radioterapia adjuvante (associada ao tamoxifeno) reduz o risco de recidiva locoregional, embora não tenha impacto na recidiva à distância ou na sobrevivência global [Chesney TR, 2017]. Tal deve ser discutido com a doente idosa, devendo manter-se esta opção terapêutica, nomeadamente nos tumores luminais considerados de alto risco (ou, nos outros subtipos moleculares). Presentemente, prefere-se o hipofracionamento (que encurta a duração dos esquemas tradicionais para 3 semanas), em especial o ultrahipofracionamento (que contempla apenas 5 dias de tratamento), atendendo à boa evidência da sua eficácia e tolerabilidade [Cao KI, 2018; Brunt AM, 2020]. Estão ultrapassados os esquemas longos de 5-7 semanas de tratamento, com deslocações diárias ao hospital muito penosas para o doente idoso.

Nalguns subgrupos de baixo risco do cancro da mama há, no entanto, evidência suficiente para poder omitir a radioterapia. Corroborando o estudo pioneiro CALGB 9343 [Hughes KS, 2004 e 2013], o ensaio clínico PRIME II, também prospetivo e randomizado, mostrou-o em doentes submetidas a cirurgia conservadora com mais de 65 anos e tumores luminais T1-2N0 [Kunkler IH, 2015]. Porém, na atualização aos 10 anos dos seus resultados ficou evidente que, não havendo diferenças na sobrevivência global ou na sobrevivência específica por cancro da mama, a taxa de recidiva local sendo baixa é bem maior quando se omite a radioterapia (9,5% *versus* 0,9%, $p < 0,001$), pelo que não propor radioterapia adjuvante embora sendo seguro não deve ser a regra [Kunkler IH, 2023]. Nos tumores de baixo risco, uma alternativa considerada equivalente e viável em casos selecionados, por exemplo para evitar uma toxicidade intolerável e prolongada da hormonoterapia, é considerar realizar apenas radioterapia adjuvante após uma cirurgia conservadora [Walker GA, 2012; Gerber NK, 2022]. A segurança clínica desta opção de substituir a hormonoterapia pela radioterapia foi comprovada num estudo canadiano de base populacional que estudou o impacto de fazer ou não uma adjuvância após cirurgia conservadora em 5.076 mulheres com idade superior a 65 anos e tumores luminais em estadio I, tratadas entre 2010 e 2016. Após um *follow-up* de 5

anos, foram sempre significativas as diferenças observadas quer na recidiva local (9,4% sem nenhum tratamento adjuvante, 3,1% quando foi realizada apenas hormonoterapia, 1,4% quando apenas foi realizada radioterapia e 0,9% se radioterapia e hormonoterapia concomitantes), quer na metastização à distância (1,7%, 0,71%, 0,71% e 0,43%, respetivamente), quer na sobrevivência global (71,5%, 81,6%, 92,8% e 95,7%, respetivamente) [Goldberg M, 2019].

Num contexto diferente, numa situação limite de fragilidade ou numa doente sem condições cirúrgicas, que não responda à hormonoterapia primária, sobretudo em tumores ulcerados e sangrantes ou numa recidiva local considerada inoperável podemos recorrer a um esquema curto de radioterapia com intuito paliativo para controlo local [Arriagada R, 1985; Méry B, 2014].

2.4.6. Tratamento (neo)adjuvante nos tumores triplo negativos

Este subtipo molecular, biologicamente mais agressivo e com pior prognóstico, é por vezes esquecido quando se aborda o cancro da mama na mulher idosa, mas corresponde a 9-21% do total depois dos 65 anos [Shachar SS, 2018].

Neste fenótipo muito heterogéneo, por evidência insuficiente, é maior a probabilidade de subtratamento na mulher idosa com impacto na sobrevivência e na qualidade de vida. Tal ficou bem expresso num artigo de revisão, que sumariou os principais ensaios clínicos sobre o tratamento sistémico, quer de diferentes esquemas de quimioterapia, quer da emergente imunoterapia, nos tumores triplo negativos (na doença inicial, na doença mais avançada e na doença metastática) devido à manifesta sub-representação das idosas [Chan WL, 2022]. Um estudo retrospectivo mostrou uma discrepância estatisticamente significativa quanto à realização de quimioterapia adjuvante nos tumores triplo negativos nas idades mais avançadas: depois dos 75 anos só 39% das doentes fizeram quimioterapia, em contraponto com 76% entre os 65-74 anos e 95% antes dos 65 anos [Kaplan HG, 2017]. O mesmo foi recentemente evidenciado pelo EUSOMA *Working Group* numa análise retrospectiva de 150.150 doentes com cancro da mama tratadas em 56 centros certificados durante um período de dez anos, entre 2010 e 2019. Sem estimar o inerente impacto prognóstico, ficou bem patente que as doentes com mais de 70 anos fizeram significativamente menos quimioterapia, quer na doença NO (47% *versus* 90-95%), quer na doença N+ (70% *versus* > 95% nas mais jovens) [van Walle L, 2023].

Num estudo observacional complementar do estudo multicêntrico inglês *Bridging the Age Gap*, atrás referido, foram estudadas 306 doentes submetidas a quimioterapia. Estas representavam 27,8% de 1.100 doentes consideradas *fit* de um total de 1.520 doentes em que foi considerado terem doença de alto risco. Constatou-se que a quimioterapia condicionou uma redução do risco de metastização à distância, mas não trouxe nenhum benefício nem na sobrevivência global, nem na sobrevivência específica

por cancro da mama aos 5 anos, com uma única exceção: os tumores triplo negativos [Ring A, 2021].

Nestes tumores, a AGG é ainda mais essencial na individualização do benefício-risco da quimioterapia. É seguro e benéfico propô-la numa idosa *fit* que tenha uma esperança de vida superior a 5-10 anos, com o suporte adequado, por exemplo, de fatores de crescimento hematopoiéticos [Crozier JA, 2020]. Com bom senso clínico, mais do que baseados em ensaios clínicos, alguns a decorrer, poder-se-á recorrer a esquemas farmacológicos alternativos, com menor toxicidade cardíaca ou renal. Numa idosa frágil, a decisão é mais desafiante pois a toxicidade da quimioterapia condicionará a autonomia e a qualidade de vida da doente [Dal Lago L, 2022]. Contudo, a AGG ao constatar uma fragilidade não passível de pré-habilitar ou uma esperança de vida inferior a 5 anos dará um suporte clínico objetivo para não propor quimioterapia.

A escassez de evidência exponencia o desafio terapêutico nos estadios mais avançados da doença, pois há pouca certeza sobre a segurança ou o benefício da imunoterapia ou da quimioterapia neoadjuvante no doente idoso [Shachar SS, 2018; Dal Lago L, 2022].

2.4.7. Tratamento (neo)adjuvante nos tumores HER2

Constituem 10-15% dos cancros da mama na mulher idosa, tal como nas idades mais jovens. A doença com sobre-expressão HER2 é mais um exemplo da sub-representação da idade geriátrica nos ensaios clínicos [Hurria A, 2009]. A associação à quimioterapia de um tratamento biológico dirigido a um biomarcador representou uma mudança de paradigma, com um benefício duradouro na sobrevivência, na doença HER2 [Nuciforo P, 2023]. A potencial cardiotoxicidade do trastuzumab condicionou o desenho e os critérios de inclusão dos primeiros ensaios clínicos que validaram a sua eficácia, nos quais menos de 20% das doentes incluídas tinham idade superior a 60 anos [Brollo J, 2013; Soto-Perez-De-Celis E, 2018]. De facto, estudos observacionais mostraram uma maior cardiotoxicidade na população idosa (sobretudo quando se associava o trastuzumab à quimioterapia com antraciclinas) [Reeder-Hayes KE, 2017]. Uma reanálise recente do ensaio AFHINITY, com 4.769 doentes, confirmou a segurança cardíaca do duplo bloqueio anti-HER2 mas não foi conclusivo na população acima dos 65 anos por esta ter, de base, um maior risco de doença cardíaca e também por estar sub-representada (apenas 12,5% do total da coorte) [de Azambuja E, 2023]. O receio da morbilidade cardíaca não deve limitar o seu uso, pois não só pode ser monitorizada e controlada (pela recente subespecialidade Cardio-Oncologia), como se sabe ser transitória, normalmente cessando com a descontinuação do tratamento e, principalmente, porque temos evidência suficiente da eficácia e tolerabilidade similar da terapêutica biológica dirigida nas doentes mais velhas [Brain E, 2019].

A já referida análise retrospectiva do EUSOMA *Working Group* mostrou de modo evidente que as doentes com idade superior a 70 anos e doença HER2 em estadios

iniciais - T1N0 - fizeram significativamente menos trastuzumab (apenas 59%, em contraponto com 76% entre os 50-69 anos e 83% nas doentes com menos de 50 anos). Embora, expondo algumas disparidades inter-regionais, foram menos significativas as diferenças do tratamento biológico nos estadios mais avançados da doença [van Walle L, 2023]. De um modo mais inclusivo, um recente estudo sueco estudou retrospectivamente a variabilidade inter-regional nos *outcomes* da doença HER2. Foram estudadas 2.654 doentes com doença em estadio I-III em três subgrupos etários (19,2% ≤ 45 anos, 48,6% entre 46-64 anos e 32,1% ≥ 65 anos), tratadas entre 2008 e 2016. Após um ajuste estatístico à idade e à biologia tumoral, foram consideradas não significativas as diferenças na sobrevivência global aos 5 anos e aos 10 anos entre duas regiões na Suécia. No entanto, na análise por subgrupos, verificaram-se diferenças importantes na sobrevivência (69,6-75,3% *versus* 93,8% aos 5 anos e 50,6-61,8% *versus* 85,8% aos 10 anos) quando não era realizado um tratamento dirigido anti-HER2. Também se constatou uma pior sobrevivência global aos 10 anos nas doentes mais velhas, o que não pode deixar de ser correlacionado com o facto de estas terem feito menos quimioterapia (66,6-74,4%) e menos terapêutica biológica anti-HER2 (64,8-74,4%) comparativamente aos dois subgrupos etários mais jovens (89,6-93,9% e 85,3-91,0%, respetivamente) [Thurell J, 2023].

Daí que, numa idosa *fit*, adequadamente selecionada, devemos propor a associação adjuvante *standard* de quimioterapia (evitando, contudo, as antraciclinas) ao trastuzumab durante um ano, bem como ponderar o duplo bloqueio anti-HER2 em neoadjuvância na doença de alto risco. Já numa doente idosa frágil são necessários mais ensaios clínicos, pois há pouca evidência sobre esquemas de administração mais curtos ou associações farmacológicas alternativas (nomeadamente à hormonoterapia adjuvante) [Soto-Perez-De-Celis E, 2018].

2.4.8. Tratamento do carcinoma inflamatório

Esta forma de apresentação rara (1-5%) e agressiva do cancro da mama tem uma sobrevivência aos 5 anos de 34-47% e representa 7-10% das mortes por cancro da mama. Dois artigos de revisão recentes não fazem nenhuma referência à sua incidência ou abordagem terapêutica na mulher idosa [Menta A, 2018; Hester RH, 2021]. Sabemos que em 15% dos casos surge depois dos 70 anos e é precisamente neste subgrupo etário onde mais se evidencia um subtratamento, pois apenas menos de metade destas doentes são submetidas à preconizada abordagem tripla (quimioterapia neoadjuvante seguida de mastectomia radical com esvaziamento ganglionar axilar e radioterapia adjuvante), o que condiciona necessariamente um pior prognóstico [Rueth NM, 2014]. Num estudo prospetivo que comparou os extremos etários, constatou-se que, sendo submetidas à abordagem tripla e fazendo uma estratificação pela idade, não havia

diferenças na sobrevivência. Concluíram os autores não ser admissível um desescalar da terapêutica baseado apenas na idade avançada [Adesoye T, 2021].

2.4.9. Tratamento na doença avançada em estadio IV

Embora não haja muitos ensaios clínicos desenhados especificamente para a doente idosa com doença metastática, há evidência suficiente (e bom senso clínico de peritos experientes) para suportar adequadamente as recomendações clínicas nacionais e internacionais [Wildiers H, 2018; Pondé N, 2020; Cardoso F, 2020; Biganzoli L, 2021; Loibl S, 2021; Wuerstlein R, 2022; Dal Lago L, 2022; Sousa G, 2022]. Sem desconsiderar o objetivo de prolongar o tempo de vida, neste contexto particular, é crucial a atenção à vontade expressa, à autonomia e à funcionalidade da doente idosa, ao controlo sintomático e à sua qualidade de vida [Dal Lago L, 2022].

É essencial uma comunicação clínica transparente e honesta com a doente, tal como é importante a AGG para individualizar e estratificar o benefício e a morbilidade das possíveis opções terapêuticas. O suporte, na retaguarda, da equipa interdisciplinar da AGG tem aqui um papel relevante, nomeadamente numa ponte para os Cuidados Paliativos, quando esse momento se colocar.

3. Objetivos

Quando, em 2016, nos propusemos ao Programa Doutoral em Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, procuramos validar prospectivamente um modelo assistencial alternativo para as doentes com cancro da mama em idade geriátrica. Daí a denominação inicial *“Avaliação geriátrica na população idosa com cancro da mama - validação de um modelo”* do nosso projeto académico.

Motivados pelas recomendações de inúmeras sociedades científicas internacionais quanto à integração de uma avaliação multidimensional na abordagem multidisciplinar do tratamento oncológico do doente idoso, não encontrávamos na literatura um modelo único, padronizado e certificado sobre como o fazer. Mesmo a evidência científica do seu benefício não era inequívoca. Organizamos um modelo próprio de avaliação geriátrica, adaptado dos bons exemplos preconizados na literatura, que fomos aplicando na nossa realidade assistencial, nas doentes com mais de 70 anos no Centro de Mama do CHUSJ. Procuramos validar a sua aplicabilidade e exequibilidade na prática clínica hospitalar e quantificar o seu impacto no suporte a uma mais personalizada decisão terapêutica na reunião do grupo oncológico multidisciplinar e, também, procuramos quantificar o seu impacto no prognóstico individual.

O nosso foco estratégico num melhor cuidar do doente oncológico em idade geriátrica revelou-nos *ageísmos*, dogmas e estigmas que condicionam um tratamento inadequado e, consequentemente, uma prevenível maior mortalidade específica por cancro. Procuramos contrariar o contrassenso da “melhor e indolente” biologia com o pior prognóstico do cancro da mama na idade geriátrica. O potencial clínico da AGG implementada rapidamente suplantou os nossos intuitos académicos iniciais, pelo que o nosso primeiro objetivo evoluiu para a necessidade de reconhecer, contextualizar e melhor definir o subtratamento, bem como em quantificar objetivamente o seu impacto no prognóstico, nomeadamente na sobrevivência específica por cancro.

A decisão terapêutica em Oncogeriatria deve conciliar uma abordagem multidisciplinar padronizada e sustentada em evidência científica com uma individualização, não normalizada mas fundamentada, respeitadora da autonomia de cada doente idoso. Exige-se uma estratégia ousada e uma tática prudente, adaptada à idade biológica, à esperança de vida expectada, à resiliência previsível aos tratamentos propostos e às preferências devidamente esclarecidas do doente idoso. O nosso segundo objetivo foi a necessidade de reconhecer e valorizar a AGG como imperativo tático indispensável à personalização do tratamento oncológico no doente idoso.

4. Material e Métodos

O nosso 1º trabalho *“Frailty-Independent Undertreatment Negative Impact on Survival in Older Patients with Breast Cancer”* foi publicado na revista indexada *JOURNAL OF BREAST CANCER* (fator de impacto 2,922, 2º quartil em Oncologia, 2021) em dezembro de 2021.

Foi um estudo prospectivo observacional baseado numa coorte consecutiva de todos os novos doentes com cancro da mama com idade superior a 70 anos tratados durante o ano de 2014 no Centro de Mama do CHUSJ.

Foi realizada uma caracterização clínica e sociodemográfica, uma avaliação das atividades de vida diária e uma avaliação psicológica, focada na depressão. Foram aplicadas e avaliadas duas escalas convencionais de avaliação funcional (KPS e ECOG-PS) e três ferramentas de rastreio de fragilidade (G8, fTRST e GFI). Foi realizada uma caracterização clinico-patológica da doença oncológica. Foi proposta uma definição e, com base nela, realizada uma estimativa do subtratamento oncológico. Foi analisado o seu impacto na sobrevivência em função de um ajuste estatístico para a fragilidade.

O nosso 2º trabalho *“Quality Indicators Compliance and Survival Outcomes in Breast Cancer according to Age in a Certified Center”* foi publicado na revista indexada *CANCERS* (fator de impacto 6,575, 1º quartil em Oncologia, 2021) em fevereiro de 2023.

Foi um estudo retrospectivo observacional baseado numa coorte consecutiva, registada prospectivamente, de todos os novos doentes com cancro da mama diagnosticados e tratados durante um período de 5 anos, entre 2015 e 2019, no Centro de Mama do CHUSJ.

Foram analisadas as características clinico-patológicas, o cumprimento dos indicadores de qualidade para o diagnóstico, o tratamento locoregional e o tratamento sistémico da EUSOMA e o seu impacto no prognóstico aos 5 anos, na recidiva locoregional ou à distância, na sobrevivência global e na sobrevivência específica por cancro da mama em três diferentes e pré-definidos subgrupos etários (≤ 45 anos, 46-69 anos e ≥ 70 anos).

O nosso 3º trabalho *“Same-Day Discharge Pathway for Breast Cancer Surgery in Patients Aged Over 80: A Feasibility Study”*, submetido como *Research Letter to the Editor* por sugestão da editora-chefe Professora Supriya Mohile, foi publicado na revista indexada *JOURNAL OF GERIATRIC ONCOLOGY* (fator de impacto 3,929, 1º quartil em Oncologia, 1º quartil em Geriatria, 2021) em junho de 2023.

Foi um estudo observacional descritivo de um projeto-piloto no CHUSJ com 20 doentes com cancro da mama e idade superior a 80 anos, devidamente selecionadas pela AGG e pelos Serviços de Anestesia e Cirurgia de Ambulatório, que foram submetidas a cirurgia em regime de ambulatório, com alta domiciliária no próprio dia e subsequente apoio pós-operatório pelo Serviço de Hospitalização Domiciliária.

5. Resultados / Publicações

5.1. Primeiro artigo, dezembro 2021

J Breast Cancer. 2021 Dec;24(6):e45
<https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e45>
pISSN 1738-6756-eISSN 2092-9900

Journal of
Breast Cancer **JBC**

Original Article



Frailty-Independent Undertreatment Negative Impact on Survival in Older Patients with Breast Cancer

Fernando Osório ^{1,2}, António S. Barros ³, Bárbara Peleteiro ^{4,5,6},
Ana Rita Barradas ⁷, Joana Urbano ⁸, José Luís Fougo ¹,
Adelino Leite-Moreira ³

OPEN ACCESS

Received: Mar 31, 2021

Revised: Jul 25, 2021

Accepted: Oct 11, 2021

Correspondence to

Fernando Osório

Centro de Mama, Centro Hospitalar
Universitário de São João, Alameda Prof.
Hernani Monteiro, 4200-319 Porto, Portugal.
E-mail: fernando.osorio@chsj.min-saude.pt

© 2021 Korean Breast Cancer Society
This is an Open Access article distributed
under the terms of the Creative Commons
Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)
which permits unrestricted non-commercial
use, distribution, and reproduction in any
medium, provided the original work is properly
cited.

ORCID iDs

Fernando Osório
<https://orcid.org/0000-0002-0921-836X>
António S. Barros
<https://orcid.org/0000-0002-9103-5852>
Bárbara Peleteiro
<https://orcid.org/0000-0002-0579-9988>
Ana Rita Barradas
<https://orcid.org/0000-0003-0705-424X>
Joana Urbano
<https://orcid.org/0000-0002-5592-9090>
José Luís Fougo
<https://orcid.org/0000-0003-1861-8178>
Adelino Leite-Moreira
<https://orcid.org/0000-0001-7808-3596>

Funding

This article publication was supported by
National Funds through FCT - Fundação para
a Ciência e a Tecnologia, I.P., within CINTESIS,
R&D Unit (reference UIDB/4255/2020).

¹Breast Center, São João University Hospital, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal
²Center for Research in Health Technologies and Services (CINTESIS.UP), University of Porto, Porto,
Portugal

³Department of Surgery and Physiology, Cardiovascular Research and Development Unit, Faculty of
Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

⁴Hospital Epidemiology Center, Faculty of Medicine, São João University Hospital, Porto, Portugal

⁵EPIUnit, Institute of Public Health, University of Porto, Porto, Portugal

⁶Department of Public Health and Forensic Sciences, and Medical Education, Faculty of Medicine,
University of Porto, Porto, Portugal

⁷Department of Internal Medicine, Egas Moniz Hospital, Lisboa, Portugal

⁸Department of Internal Medicine, Alto Minho Hospital, Viana do Castelo, Portugal

ABSTRACT

Purpose: The management of older adults with breast cancer (BC) remains controversial. The challenging assessment of aging idiosyncrasies and the scarce evidence of therapeutic guidelines can lead to undertreatment. Our goal was to measure undertreatment and assess its impact on survival.

Methods: Consecutive patients with BC aged 70 years or older were prospectively enrolled in 2014. Three frailty screening tools (G8, fTRST, and GFI) and two functional status scales (Karnofsky performance score and Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status) were applied. Disease characteristics, treatment options, and causes of mortality were recorded during a 5-year follow-up. In addition, we defined undertreatment and correlated its survival impact with frailty.

Results: A total of 92 patients were included in the study. The median age was 77 (range 70–94) years. The prevalence of frailty was discordant (G8, 41.9%; fTRST, 74.2%; GFI, 32.3%). Only 48.8% of the patients had a local disease, probably due to a late diagnosis (73.9% based on self-examination). Thirty-three patients (35.6%) died, of which 15 were from BC. We found a considerably high proportion (53.3%) of undertreatment, which had a frailty-independent negative impact on the 5-year survival (hazard ratio [HR], 5.1; 95% confidence interval [CI], 2.1–12.5). Additionally, omission of surgery had a frailty-independent negative impact on overall survival (HR, 3.9; 95% CI, 1.9–7.9).

Conclusion: BC treatment in older adults should be individualized. More importantly, assessing frailty (not to treat) is essential to be aware of the risk-benefit profile and the patient's well-informed willingness to be treated. Undertreatment in daily practice is frequent and might have a negative impact on survival, as we report.

Keywords: Breast neoplasms; Geriatrics; Survival; Undertreatment

<https://ejbc.kr>

1/12

Generated by Sciendo

Conflict of Interest

The authors declare that they have no competing interests.

Author Contributions

Conceptualization: Osório F; Data curation: Osório F, Barradas AR, Urbano J; Formal analysis: Osório F, Barros AS, Peleteiro B; Funding acquisition: Osório F; Investigation: Osório F, Fougó JL; Methodology: Osório F, Barros AS, Peleteiro B, Leite-Moreira A; Project administration: Osório F, Leite-Moreira A; Software: Barros AS; Supervision: Peleteiro B, Fougó JL, Leite-Moreira A; Validation: Barros AS, Peleteiro B, Fougó JL, Leite-Moreira A; Writing - original draft: Osório F; Writing - review & editing: Osório F, Barros AS, Peleteiro B, Fougó JL, Leite-Moreira A.

INTRODUCTION

The population-extended lifespan is an emerging reality. In Portugal, for the last 60 years, the population aged 65 years or over almost tripled from 8% in 1961 to 22% in 2019. In 2050, the over-65 population in the European Union (EU) will reach 28.5%, with women outnumbering men [1].

The increased longevity of older adults has led to a growing cancer incidence, a disease associated with aging. A higher proportion of women will warrant the foreseen rising incidence of breast cancer (BC), reaching a peak in women aged 70–84 [2–4]. BC is the most common cancer affecting European women, with significant survival improvements in the last decades. The 5-year relative survival rate is 82% in the EU, 83% in Portugal, and 90% in the USA, but with pronounced differences between age groups and significantly worse in older adults (50% in over-75 women) [2–4]. Despite competing non-cancer mortality, in over-80 women at diagnosis, up to 40% of women die from BC [5].

The best multimodality therapeutic strategy for older patients with BC has always been and remains controversial [5,6]. Chronological age should not be used as the sole indicator of therapeutic strategy [5–7]. Decision-making at the multidisciplinary meeting (MDM) should be standardized and supported by level 1 evidence and simultaneously individualized after a multidimensional evaluation. Therefore, it is crucial to standardize the widely recommended geriatric assessment strategies in oncology [6–9]. Too many different tools described in the literature to assess the functional, nutritional, cognitive status, comorbidities, poly medication, and geriatric syndromes hamper a consensus about the MDM's best daily practice solution for a tailored plan [8,9]. Moreover, the well-known underrepresentation of older adults in randomized controlled trials evaluating cancer treatments due to the heterogeneity of their vulnerable physiology, confounding comorbidities, or drug interactions, and the likely lower adherence to therapy or the competing non-cancer mortality hinder the development of evidence-based guidelines [10–12]. Women older than 70 years were excluded from the paradigm-changing Veronesi Milan trials that validated breast conservative surgery (BCS) [13].

In older women, the myth of BC is biologically less aggressive, and the stigma of chronological age and the unknown benefit of several treatments (standard for younger patients) are the main reasons for frequent undertreatment that might affect cancer lethality [11,14]. Defining undertreatment in older patients, especially those with frailty, is not consensual [10]. Knowing when and how to treat, compliance with the proposed treatment, its potential adverse effects, avoiding undertreatment with impact on survival, and knowing individual patient preferences require clear clinical communication with the patient and her caregiver and family.

This study aimed to evaluate undertreatment and its potential impact on a 5-year survival in an older adult population aged 70 years or over, with BC treated in 2014 at the Breast Center of São João University Hospital (CM-CHUSJ).

METHODS

Patients over 70 years with *de novo* BC diagnosis were eligible for our study if they were not admitted with locoregional or distant recurrences of a previous BC. Our study enrolled 92 consecutive patients between January and December of 2014. Data were obtained prospectively during routine medical visits and retrieved from the patients' digital records. The patient, namely, their sociodemographic and clinical features, tumor characteristics, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) and anatomic disease extent (tumor, node, and metastasis; TNM) staging, and information on therapeutic options were collected. Tumors were classified according to the TNM classification of the Union for International Cancer Control (7th edition, 2009). To define the molecular subtypes, we used the immunohistochemistry (IHC) definition of estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), the detection of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) IHC overexpression and/or HER2 gene amplification as defined by *in situ* hybridization (ISH) and Ki-67 labeling index, with a pre-defined cut-off of 14%. The 5-year follow-up period ended on December 31, 2019. Disease progression and causes of death during follow-up were recorded.

As part of the usual care at our center, two functional assessment scales, the Karnofsky performance score (KPS, from 10% to 100%) [15] and the Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status scale (ECOG-PS, from 0 to 4) [15] were applied. For a total of 70 patients, the activities of daily living (ADLs) were evaluated using the Lawton-Brody scale (scores 0: dependent and 1: autonomous) [16]. We also assessed the psychological context among these patients, using the Hospital Anxiety-Depression Scale, focusing our measurement on its depressive component (scores 0–7: healthy, 8–11: borderline and ≥ 12: psychopathology) [17]. The questionnaires were performed in person or by telephone, and a family member was the source of information in 20% of the cases. The application time had an average of 7 (range 5–12) minutes.

A geriatric assessment was made in an additional hospital visit before the MDM by applying three frailty screening tools: Geriatric 8 (G8) [18] (score ≤ 14: frailty, ≥ 15: risk absent), Flemish version of the Triage Risk Screening Tool (fTRST) [19] (frailty if ≥ 1 point, risk absent if 0 points), and the Groningen Frailty Indicator (GFI) [20] (4–15 points: frailty, 0–3 points: risk absent). Sixty-two patients agreed to this additional evaluation, which took, on average, 15 (range 11–18) minutes.

MDM decisions were based on CM-CHUSJ written protocols that followed national and international standards. In older patients, specifically those with frailty and luminal BC, we begin treatment with primary endocrine therapy (PET). We then propose surgery 3 to 6 months after a clinical and ultrasonographic re-evaluation and, eventually, adjuvant radiotherapy. Regarding more aggressive tumors, chemotherapy is recommended for patients with grade 3 luminal-B tumors, triple-negative (TN) BC, or lymph node-positive tumors. In addition, a combination of chemotherapy and trastuzumab was considered for HER2-enriched tumors.

In our study, we defined undertreatment: 1) when the patient refused the MDM proposal, 2) when, due to intolerance, it was not possible to complete the treatment defined in the MDM, and 3) when a standard treatment was not proposed in the MDM given the advanced chronological age or limiting physiological vulnerability.

Statistical analysis

For continuous variables, normality was assessed by visual inspection of the data distribution, supported by QQ-plot analysis. If normally distributed, the results were summarized by the mean and standard deviation; otherwise, the median and interquartile range were used. Student's *t*-test was used to assess differences in the independent variables between the 2 groups (standard treatment and undertreatment) once normality was demonstrated; otherwise, the Wilcoxon rank-sum test was applied. Absolute (number) and relative (%) frequencies were reported for categorical variables. The χ^2 and Fisher's exact tests were used to assess the association between the independent categorical variables and the defined groups. Propensity score matching (PSM) was used to reduce covariates' bias, such as frailty, SEER, and TNM scores, to assess the effect of treatment on survival. PSM [21] was used to reduce covariates' bias, such as frailty, SEER summary stage system, and TNM stage, to assess the effect of treatment on survival. PSM includes the information provided by the baseline factors into a propensity score (PS) used to balance the treatment groups and mitigate bias. This procedure starts by using logistic regression to estimate the patients' propensity (predict probability) to receive treatment based on relevant clinical covariates such as frailty (including KPS, ECOG-PS, G8, fTRST, GFI), age, SEER summary staging system, and TNM stage. Then, the PS was used to match patients from both groups using a 1:1 ratio and based on a caliper matching of 0.2 standard deviations of the PS. Survival analyses were performed using Cox proportional hazards models and the Kaplan–Meier method. All statistical analyses were performed using the *Survminer* (version 0.43.1) and *survival* (version 2.43.3) packages in R version 3.5.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <https://www.R-project.org/>).

Ethics approval

The study (*“Geriatric evaluation in older patients with breast cancer—a clinical pathway validation”*) was approved by the Ethics Committee of São João University Hospital on June 28th, 2013 (CES 111-13). Written study information was provided and written informed consent was obtained from all participants. Study enrolment took place in 2014.

RESULTS

Our observational study included 92 patients (one male), representing 26.1% of new BC cases treated at CM-CHUSJ in 2014. The median age was 77 (range 70–94) years.

Seventy (76.1%) patients agreed to answer sociodemographic, psychological, and ADL questionnaires: 64 patients (91.4%) mentioned having a “taste for life”; 33 (47.1%) reported feeling “younger” than they were; 35 (50.0%) lived with her husband and 15.7% lived alone; most patients (77.1%) assessed themselves as autonomous and 32 patients (45.7%) were completely independent in their ADLs. We assessed the occurrence of falls in the last year, which is one of the first indicators of frailty. Fifty (71.4%) had not suffered any fall; however, half of them emphasized that they were “afraid of falling.” Most patients (71.4%) were classified as healthy in the psychological assessment, and 15.7% were depressed (**Supplementary Table 1**).

Sixty-two (67.4%) patients agreed to undergo a geriatric evaluation: the categorization of frailty on the three scales was discordant (G8, 41.9%; fTRST, 74.2%; GFI, 32.3%). The traditional functional scales applied to all patients showed a higher agreement (ECOG-PS 0, 45.7%; KPS 90%–100%, 47.8%) (**Table 1** and **Supplementary Table 2**).

Most patients presented with a palpable mass (73.9%) detected by the patient or by a family member during hygiene care. Surveillance imaging exams detected only 23.9%, and of these,

Table 1. Patient's characteristics

Characteristic	Overall (n = 92)	No.	Standard treatment (n = 43)	Undertreatment (n = 49)	p-value*
5-yr follow-up status		92			< 0.001
Alive	59 (64.1)		37 (86.0)	22 (44.9)	
Dead	33 (35.9)		6 (14.0)	27 (55.1)	
Age	77 (73–83)	92	76 (72–80)	78 (74–85)	0.056
Diagnosis		92			0.003
Imaging	21 (22.8)		16 (37.2)	5 (10.2)	
Mass screening	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (2.0)	
Self-examination	68 (73.9)		27 (62.8)	41 (83.7)	
Symptomatic M1 disease	2 (2.2)		0 (0.0)	2 (4.1)	
KPS		92			< 0.001
90%–100%	44 (47.8)		30 (69.8)	14 (28.6)	
70%–80%	19 (20.7)		9 (20.9)	10 (20.4)	
50%–60%	23 (25.0)		4 (9.3)	19 (38.8)	
30%–40%	6 (6.5)		0 (0.0)	6 (12.2)	
ECOG-PS		92			0.044
0	42 (45.7)		27 (62.8)	15 (30.6)	
1	27 (29.3)		12 (27.9)	15 (30.6)	
2	11 (12.0)		3 (7.0)	8 (16.3)	
3	11 (12.0)		1 (2.3)	10 (20.4)	
4	1 (1.1)		0 (0.0)	1 (2.0)	
G8		62			0.9
Fit	36 (58.1)		23 (71.9)	13 (26.5)	
Frail	26 (41.9)		9 (28.1)	17 (34.7)	
FRST		62			0.9
Fit	16 (25.8)		9 (28.1)	7 (14.3)	
Frail	46 (74.2)		23 (71.9)	23 (46.9)	
GFI		62			0.12
Fit	42 (67.7)		25 (78.1)	17 (34.7)	
Frail	20 (32.3)		7 (21.9)	13 (26.5)	
Comorbidities		92			0.2
1	11 (12.0)		6 (14.0)	5 (10.2)	
2	21 (22.8)		13 (30.2)	8 (16.3)	
3	25 (27.2)		12 (27.9)	13 (26.5)	
4+	35 (38.0)		12 (27.9)	23 (46.9)	
Bloom and Richardson grading		86			0.012
Grade 1	23 (26.7)		15 (40.5)	8 (16.3)	
Grade 2	34 (39.5)		15 (40.5)	19 (38.8)	
Grade 3	29 (33.7)		7 (18.9)	22 (44.9)	
SEER Summary Stage system		92			< 0.001
In situ	6 (6.5)		6 (14.0)	0 (0.0)	
Local stage	42 (45.7)		24 (55.8)	18 (36.7)	
Regional stage	37 (40.2)		13 (30.2)	24 (49.0)	
Distant stage	7 (7.6)		0 (0.0)	7 (14.3)	
TNM stage		92			< 0.001
Stage 0	6 (6.5)		6 (14.0)	0 (0.0)	
Stage I	29 (31.5)		20 (46.5)	9 (18.4)	
Stage II	33 (35.9)		14 (32.6)	19 (38.8)	
Stage III	17 (18.5)		17 (39.5)	3 (6.1)	
Stage IV	7 (7.6)		0 (0.0)	7 (14.3)	
Molecular subtypes		86			0.7
Luminal	47 (54.7)		23 (53.5)	24 (49.0)	
Luminal_HER2_missing	18 (20.9)		7 (16.3)	11 (22.4)	
Luminal_HER2+	6 (7.0)		1 (2.3)	5 (10.2)	
HER2	5 (5.8)		2 (4.7)	3 (6.1)	
TN	10 (11.6)		4 (9.3)	6 (12.2)	

(continued to the next page)

Table 1. (Continued) Patient's characteristics

Characteristic	Overall (n = 92)	No.	Standard treatment (n = 43)	Undertreatment (n = 49)	p-value*
Surgery		92			< 0.001
No	18 (19.6)		0 (0.0)	18 (36.7)	
Yes	74 (80.4)		43 (100.0)	31 (63.3)	

Statistics presented as number (%) or median (interquartile range).

KPS, Karnofsky performance score; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G8, Geriatric 8; fTRST, Flemish version of the Triage Risk Screening Tool; GFI, Groningen Frailty Indicator; SEER, Surveillance, Epidemiology, and End Results; TNM, tumor, node, and metastasis; HER2, human epidermal growth factor receptor 2.

*Statistical tests performed χ^2 test of independence; Wilcoxon rank-sum test; Fisher's exact test.

only one patient was referred from the mass screening program (**Table 1** and **Supplementary Table 2**). Eighteen patients (19.6%) were referred for genetic counseling: the only man, 8 women with previous contralateral tumors, 5 with bilateral synchronous tumors, 3 with suggestive family history, and 1 with previous ovarian cancer. Only 1 patient was *BRCA2* positive.

Most patients were in stage IA (27.2%) and IIA (26.1%) in TNM staging, in contrast to 6.5% in stage 0 and 7.6% in stage IV. Using the SEER summary staging system to classify invasive tumors leads to a similar distribution between local (48.8%) and regional disease (43.1%). The predominant histological subtype of invasive tumors was "no special type" (75.6%); the Bloom-Richardson grading was evenly distributed (33.7% were G3, 39.5% G2, and 26.7% G1), and lymphovascular invasion was present in 31.4%. Regarding IHC, 83.0% were ER-positive, 71.0% were PR-positive, and 12.8% were HER2 positive. Regarding molecular classification, 82.6% had luminal-like tumors, 5.8% were HER2-enriched, and 11.6% were TN. A more specific subdivision of luminal tumors was not possible, as HER2 status was not studied in 18 or Ki67 in 16 cases (**Table 1** and **Supplementary Table 2**).

MDM decision-making was consensual in 61 patients (66.3%) but controversial and adapted in 31 patients (33.7%) due to frailty in 18 patients and advanced chronological age in 13. One patient, the only male, refused treatment. Seventy-four (80.4%) patients underwent surgery (55.4% underwent BCS), and 18 (19.6%) did not undergo surgery. Of these, 15 (16.3%) patients underwent PET, four refused surgery, and 11 had limiting comorbidities. Seven (7.6%) patients underwent neoadjuvant chemotherapy, and two of them, with stage IV luminal B-HER2 positive tumors, were not proposed for surgery afterward. Of the 68 patients with invasive tumors who underwent surgery, only two frail patients (aged 90 and 83 years) with TN tumors were not proposed for adjuvant treatment. The remaining patients were treated with various combinations of adjuvant treatment: 55 (80.9%) to endocrine therapy, 46 (67.6%) to radiotherapy, 21 (30.9%) to chemotherapy, and 9 (13.2%) to trastuzumab.

According to our pre-specified definition, 49 patients (53.3%) were undertreated (**Supplementary Tables 3 and 4**). KPS and ECOG-PS showed significant differences between the undertreatment and standard treatment groups. Conversely, the chronological age, with the three frailty screening tools applied, and comorbidities were not associated with undertreatment or standard treatment. Regarding the diagnosis and staging (TNM and SEER), we found a significant difference between the undertreatment and standard treatment groups. Analyzing by molecular subtypes, no relevant differences were found regarding undertreatment (**Table 1**).

Our patients' overall 5-year survival rate was 66.1% (95% CI: 57.0%, 76.5%) (**Supplementary Figure 1**). Thirty-three (35.9%) patients died: 15 (45.5%) due to BC, most with M1 bone plus visceral disease (**Supplementary Table 3**). Eighteen (54.5%) patients died from a non-cancer

cause; however, 4 of these (22.2%) had stable M1 disease. Of the 33 patients who died, 27 (81.8%) were undertreated in contrast to the 52 patients who were alive without any evidence of oncological disease at the end of the follow-up, in which only 30.8% were undertreated. No significant differences in survival status were found when comparing death from BC and death from other causes (**Supplementary Figure 2**). Thus, the vital status was aggregated.

Undertreatment had a significant impact on 5-year survival (hazard ratio [HR], 5.1; 95% confidence interval [CI], 2.1–12.5) (**Figure 1A**). Our undertreated patients had an overall 5-year mortality rate of 55.1% (and 24.5% of cancer lethality rate) in contrast to the standard treatment group, in which the overall 5-year mortality rate was only 13.9% and 7.0%, respectively. To mitigate the contribution of frailty to the overall survival (OS) status, the PSM of patients using frailty scores highlights the worse prognosis for the undertreatment group (HR, 9.3; 95% CI, 2.7–32.0) (**Figure 1B** and **Supplementary Table 5**). A subanalysis regarding the omission of surgical treatment showed a significant association with undertreatment well

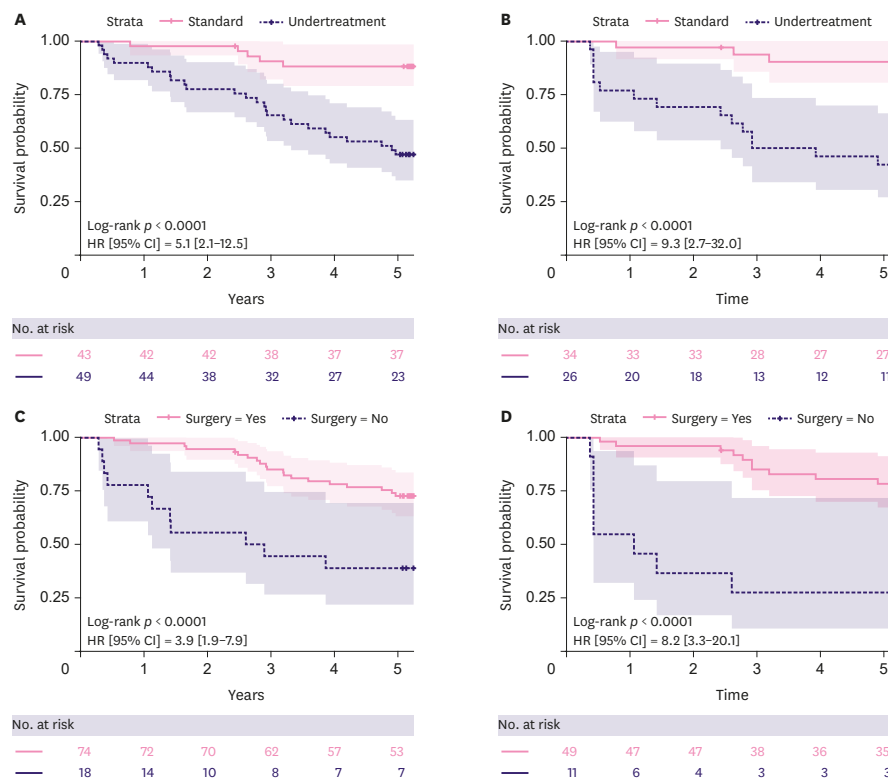


Figure 1. Kaplan-Meier survival curve. (A) For undertreatment; (B) for undertreatment—matched for frailty; (C) for omission of surgery; and (D) for omission of surgery—matched for frailty.
 HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

supported by the clear negative impact on survival—held, even after frailty-matching of non-operated patients (Figure 1C and D).

DISCUSSION

Geriatric age should be defined according to chronological age, biological age, social role change, or functional capacity. We used (as stated by International Society of Geriatric Oncology, European Organisation for Research and Treatment of Cancer, or National Comprehensive Cancer Network) the 70 years' cut-off; however, this landmark lacks consensus [1,5,6].

Half of our patients had a good self-perceived health. Indeed, the self-assessment question in the G8 tool [18] showed that 51.6% considered their health status to be as good or better than others of the same age, similar to the reported (49.7%) healthy EU population aged 65–74 with good self-perceived health in a recent aging study [1]. Therefore, we can consider that our patients were resilient: 91.4% liked to live, 71.4% did not suffer any fall, 47.1% felt younger than their chronological age, and 45.7% were completely independent in their ADLs and ECOG-PS 0. The ability to translate this resilience into daily practice—the mirror-image of frailty—with a more positive connotation, more than a taxonomic debate, allows us to refocus on a subgroup of fit patients and to provide them with better MDM guidance [22].

Contrary to the current (screening-driven) trend in BC diagnosis, a late diagnosis was found to be mostly clinically based. As in other studies, only 23.9% of patients were diagnosed with periodic surveillance imaging, explaining why only 6.5% of ductal carcinoma *in situ* cases were observed (instead of the expected 16%–18%) [2–5]. Given the mentioned generational change, it is time to offer women over 70 years of mass mammography screening because evidence has shown a survival benefit for older women with a life expectancy of more than 10 years [23]. A late diagnosis consequence was more advanced TNM staging (51.2% were N+). Indeed, this is clear through the SEER summary staging applied to our invasive tumors: 49% had local disease (instead of the expected 64%) and 43% had regional disease (more than the estimated 27%) [3]. Contrary to other studies [11,24], a more favorable tumor biology was not found (33.7% were G3 and 31.4% had lymphovascular invasion), which, in addition to an incomplete IHC study (HER2 missing in 20.9% due to an advanced age preconceived intention-not-to-treat) might constrain the MDM decision. Our worst 5-year OS compared to all-ages 2019–2020 American Cancer Society statistics (76% vs. 99%, 57% vs. 86%, and 14% vs. 27% for local, regional, and distant disease, respectively) [3]. Even assuming a worse prognosis for older BC patients, the aforementioned late diagnosis and divergent tumor-stage distribution may explain these differences in survival. Variations were also observed among our TN tumors (50% vs. 77%), as well as in ER positive/HER2 negative cases (64% vs. 92%). The latter could be explained by the high proportion of missing data regarding HER2 status.

The best BC diagnostic and treatment strategy in older women remains challenging to define [5,10,11,14,25,26]. Likewise, the definition and mainly the clinical impact assessment of BC undertreatment is also elusive as it involves more than one sequential therapeutic modality [10,14,25]. In older women, more than assessing frailty for treatment conditioning, the key question is whether we can tailor the treatment, knowing the physiological reserve, comorbidities, vulnerabilities, and patient will. The geriatric evaluation performed, and the explanation of its goals allowed us to create a time-consuming, difficult-to-measure

but rewarding open discussion with our patients about their cancer diagnosis and the risk-benefits of their treatments that will provide proper support for MDM therapeutic management [7,8,14]. Several geriatric tools and strategies have been recommended in the literature [5-9,27,28]. A comprehensive geriatric assessment was not yet conducted by us in 2014. The G8 screening tool, chosen for the EORTC trials, consensually emerged as a good predictor of geriatric risk and OS [28]. As seen in other studies [9], the categorization of frailty in the three applied screening tools was discordant, and none of them showed an association with undertreatment.

Age is a proven independent risk factor for non-standard BC treatment [5,24,26,27]. A significant, albeit variable, amount (in some studies, well above 50%) of older adults with BC are undertreated [11,25,26]. In our cohort, it was 53.3%. Our study's key answer is whether age-related BC undertreatment is itself a determinant of the worst 5-year survival or a consequence of limiting fragility. Co-morbid illnesses and functional status probably influence older patients' life expectancy more than BC [14,27]. Age, frailty, and comorbidities are non-modifiable risk factors that predict overall mortality. In contrast, tumor biology and TNM stage are modifiable risk factors for cancer mortality. We clearly show a negative impact of BC undertreatment, independent of frailty, on 5-year survival (**Figure 1A and B, Supplementary Table 5**). An unfit older patient with luminal BC and a short life expectancy are adequately treated with PET. Surgery in these patients will offer better local control but probably has no impact on OS. Instead, fit older adults must undergo standard treatment to avoid shortening their life expectancy [25,29,30]. An unproven survival benefit of the different therapeutic modalities due to ageing idiosyncrasies does not allow an accurate prognosis evaluation in older patients [24-26]. Despite the variability of our cohort [29,30], we show a frailty-independent negative impact of the omission of surgery on 5-year survival (**Figure 1C and D**).

The main limitations of our study are the small sample size, incomplete IHC characterization, a single-center study, and the lack of a formal assessment of patient-reported outcomes or health-related quality of life. As for strengths, we emphasize being a real-world study with complete clinical data, a resilient cohort with no loss to 5-year follow-up, and all causes of death verified.

In conclusion, the concept and clinical impact of undertreatment remain challenging in older adults with BC. Indeed, 53.3% of undertreatment was found in our study, with a significant negative impact on 5-year survival. Additionally, we observed this effect independent of frailty and found a frailty-independent positive impact of surgical treatment on OS.

Older adults' centered-care needs time and dedication. An integrated geriatric evaluation is mandatory to assess the patient's risk-benefit profile and well-informed willingness to be treated. Multidisciplinary decision-making should minimize undertreatment and its potential adverse effects on survival.

SUPPLEMENTARY MATERIALS

Supplementary Table 1

Sociodemographic, ADLs, and psychological characterization

[Click here to view](#)

Supplementary Table 2

Frailty and tumor characterization

[Click here to view](#)

Supplementary Table 3

Undertreatment and mortality characterization

[Click here to view](#)

Supplementary Table 4

Undertreatment and mortality association

[Click here to view](#)

Supplementary Table 5

Patient's characteristics matched for frailty

[Click here to view](#)

Supplementary Figure 1

OS probability.

[Click here to view](#)

Supplementary Figure 2

Kaplan–Meier curve regarding death due to other causes vs. death by breast cancer.

[Click here to view](#)

REFERENCES

1. Ageing Europe. looking at the lives of older people in the EU: 2019 edition. European Commission - EUROSTAT. Accessed June 24th, 2020.
[CROSSREF](#)
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70:7-30.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
3. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2019–2020. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2019. p.1-44
4. Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, Sánchez Pérez MJ, Hollecsek B, Bielska-Lasota M, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2191-205.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
5. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, Marotti L, Loibl S, Kunkler I, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Oncol* 2012;13:e148-60.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
6. Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

7. Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist* 2014;19:1056-68.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
8. Hamaker ME, Wildes TM, Rostoft S. Time to stop saying geriatric assessment is too time consuming. *J Clin Oncol* 2017;35:2871-4.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
9. Montroni I, Rostoft S, Spinelli A, Van Leeuwen BL, Ercolani G, Saur NM, et al. GOSAFE - Geriatric Oncology Surgical Assessment and Functional rEcovery after Surgery: early analysis on 977 patients. *J Geriatr Oncol* 2020;11:244-55.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
10. DuMontier C, Loh KP, Bain PA, Silliman RA, Hsieh T, Abel GA, et al. Defining undertreatment and overtreatment in older adults with cancer: a scoping literature review. *J Clin Oncol* 2020;38:2558-69.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
11. Malik MK, Tartter PI, Belfer R. Undertreated breast cancer in the elderly. *J Cancer Epidemiol* 2013;2013:893104.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
12. Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol* 2012;30:2036-8.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
13. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Greco M, Saccozzi R, del Vecchio M, et al. Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-term results of three randomised trials on 1,973 patients. *Eur J Cancer* 1995;31A:1574-9.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
14. Tahir M, Robinson T, Stotter A. How not to neglect the care of elderly breast cancer patients? *Breast* 2011;20:293-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
15. Tew WP. An assessment of three Memorial Sloan Kettering pioneers: Karnofsky, Holland & Hurria. *J Geriatr Oncol* 2020;11:162-3.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
16. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969;9:179-86.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
17. Pais-Ribeiro J, Silva I, Ferreira T, Martins A, Meneses R, Baltar M. Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychol Health Med* 2007;12:225-35.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
18. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, et al. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: the ONCODAGE project. *J Clin Oncol* 2011;29:9001.
[CROSSREF](#)
19. Deschodt M, Wellens NI, Braes T, De Vuyst A, Boonen S, Flamaing J, et al. Prediction of functional decline in older hospitalized patients: a comparative multicenter study of three screening tools. *Aging Clin Exp Res* 2011;23:421-6.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
20. Slaets JP. Vulnerability in the elderly: frailty. *Med Clin North Am* 2006;90:593-601.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
21. Sekhon JS. Multivariate and propensity score matching software with automated balance optimization: the matching package for R. *J Stat Softw* 2011;42:1-52.
[CROSSREF](#)
22. Witham MD, Sayer AA. Biological resilience in older people: a step beyond frailty? *Eur Ger Med* 2015;6:101-2.
[CROSSREF](#)
23. Walter LC, Schonberg MA. Screening mammography in older women: a review. *JAMA* 2014;311:1336-47.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
24. Freedman RA, Keating NL, Lin NU, Winer EP, Vaz-Luis I, Lii J, et al. Breast cancer-specific survival by age: worse outcomes for the oldest patients. *Cancer* 2018;124:2184-91.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
25. Bouchardy C, Rapioti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21:3580-7.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

26. Hancke K, Denking MD, König J, Kurzeder C, Wöckel A, Herr D, et al. Standard treatment of female patients with breast cancer decreases substantially for women aged 70 years and older: a German clinical cohort study. *Ann Oncol* 2010;21:748-53.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
27. Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol* 2018;19:e305-16.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
28. van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, et al. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2019;10:847-58.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
29. de Glas NA, Jonker JM, Bastiaannet E, de Craen AJ, van de Velde CJ, Siesling S, et al. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. *Br J Surg* 2014;101:1397-404.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)
30. Nayyar A, Strassle PD, Iles K, Jameison D, Jadi J, McGuire KP, et al. Survival outcomes of early-stage hormone receptor positive breast cancer in elderly women. *Ann Surg Oncol* 2020;27:4853-60.
[PUBMED](#) | [CROSSREF](#)

5.2. Segundo artigo, fevereiro 2023



Article

Quality Indicators Compliance and Survival Outcomes in Breast Cancer according to Age in a Certified Center

Fernando Osório ^{1,2,*}, António S. Barros ³, Bárbara Peleteiro ^{4,5,6}, Isabel Amendoeira ^{7,8} and José Luís Fougo ¹

¹ Breast Center, São João University Hospital, 4200-319 Porto, Portugal

² CINTESIS@RISE, GeriMHealth, Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-450 Porto, Portugal

³ UnIC@RISE, Department of Surgery and Physiology, Cardiovascular Research and Development Unit, Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-450 Porto, Portugal

⁴ Hospital Epidemiology Center, São João University Hospital, 4200-319 Porto, Portugal

⁵ EPIUnit, Institute of Public Health, University of Porto, 4050-600 Porto, Portugal

⁶ Department of Public Health and Forensic Sciences, and Medical Education, Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-450 Porto, Portugal

⁷ Department of Pathology, São João University Hospital, 4200-319 Porto, Portugal

⁸ Ipatimup—Institute of Molecular Pathology and Immunology, University of Porto, 4200-135 Porto, Portugal

* Correspondence: fernando.osorio@chsj.min-saude.pt; Tel.: +351-964275085

Simple Summary: In this study, we examined how age impacts the outcomes of breast cancer by comparing three age groups: patients 45 years old or younger, patients between 46 and 69 years old, and patients 70 years old or older. Despite similar cancer staging and tumor characteristics among the age groups, the study found that older patients were prone to suboptimal treatment. Older patients also had a lower overall survival rate, but this was not related to cancer itself. Instead, we found that undertreatment was a factor that negatively impacted survival for older women with breast cancer. This study suggests that tumor characteristics and treatment compliance are more important predictors of survival than chronological age.



Citation: Osório, F.; Barros, A.S.; Peleteiro, B.; Amendoeira, I.; Fougo, J.L. Quality Indicators Compliance and Survival Outcomes in Breast Cancer according to Age in a Certified Center. *Cancers* **2023**, *15*, 1446. <https://doi.org/10.3390/cancers15051446>

Academic Editor: Anait S. Levenson

Received: 27 January 2023

Revised: 19 February 2023

Accepted: 23 February 2023

Published: 24 February 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Age as a breast cancer (BC) prognostic factor remains debatable. Several studies have investigated clinicopathological features at different ages, but few make an age group direct comparison. The European Society of Breast Cancer Specialists quality indicators (EUSOMA-QIs) allow a standardized quality assurance of BC diagnosis, treatment, and follow-up. Our objective was to compare clinicopathological features, compliance to EUSOMA-QIs and BC outcomes in three age groups (≤ 45 years, 46–69 years, and ≥ 70 years). Data from 1580 patients with staged 0–IV BC from 2015 to 2019 were analyzed. The minimum standard and desirable target on 19 mandatory and 7 recommended QIs were studied. The 5-year relapse rate, overall survival (OS), and BC-specific survival (BCSS) were also evaluated. No meaningful differences in TNM staging and molecular subtyping classification between age groups were found. On the contrary, disparities in QIs compliance were observed: 73.1% in ≤ 45 years and 46–69 years women vs. 54% in older patients. No differences in loco-regional or distant progression were observed between age groups. Nevertheless, lower OS was found in older patients due to concurrent non-oncological causes. After survival curves adjustment, we underscored evidence of undertreatment impacting BCSS in ≥ 70 years women. Despite a unique exception—more invasive G3 tumors in younger patients—no age-specific differences in BC biology impacting outcome were found. Although increased noncompliance in older women, no outcome correlation was observed with QIs noncompliance in any age group. Clinicopathological features and differences in multimodal treatment (not the chronological age) are predictors of lower BCSS.

Keywords: breast neoplasms; neoplasms staging; age groups; aged; quality indicators; health care; combined modality therapy; outcome assessment; health care; prognosis; undertreatment

1. Introduction

Age as a prognostic factor in breast cancer (BC) remains debatable due to the lack of standardized comparative studies on the impact of multimodal treatment on age groups [1–6]. A relative consensus exists on the better prognosis of BC due to more favorable and indolent tumor biology in older women [4–6]. Consequently, the trend toward de-escalating therapy proceeds, often without a routine comprehensive geriatric evaluation to guide personalized multidisciplinary team (MDT) decision-making [7–12].

Irrespective of age, a guiding principle of BC treatment is to consider patients' BC cure probability to minimize a preventable cause of death [13]. Survival is the key-measure of cancer treatment effectiveness [2,3,13]. The EUROCARE-5 BC sub-analysis showed significant differences in cancer survival between 29 European countries and worse outcomes in older patients [2,3]. Cancer registries should provide an estimate of population-based cancer incidence, and survival [1,2]. Ideally, a central anonymized online European database would enable standardized comparability of cancer staging, treatments, and outcomes.

The European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) certification process includes a set of quality indicators (QIs) that certified breast units should follow, enabling a standardized audit of BC diagnosis, treatment, and follow-up [14–18]. QIs are useful strategic tools that enhance the quality assurance of clinical practice [14–18]. However, they do not currently include verifiable outcome measurements to draw inferences on survival or age as a prognostic factor. The latest EUSOMA position paper update emphasizes the likely correlation between undertreatment and worse BC outcome in elderly patients. Non-penalizing compliance and flexible QIs structure to allow a personalized therapeutic approach in older adults are discussed but not formally assumed [15,16].

The current aging population and the socioeconomic impact of the associated higher cancer incidence strengthens the ethical commitment and clinical challenge of treating older women with BC through well-supported evidence [19]. Despite heterogeneous physiology and competing causes of mortality, recent studies have shown the negative impact of omitting multimodal BC treatment in older adults [7–10,20–23].

This single-center study was based on the patient cohort at the Breast Center of S. João University Hospital (BC-CHUSJ), certified by EUSOMA since 2017. The aims were to compare clinicopathological features, compliance to EUSOMA QIs and related survival outcomes in three pre-specified age groups (≤ 45 years, 46–69 years, and ≥ 70 years) from 2015 to 2019.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A benchmarking audit with international standards is an ethical imperative to strive for good clinical care [14–18,20]. Our voluntary candidacy for EUSOMA certification, obtained in 2017, provides access to useful mandatory yearly monitoring of our daily work. The EUSOMA central database (eusomaDB) enabled quantifying QIs compliance, performing data analysis and benchmarking, and creating an opportunity for clinical research.

This observational study sought to contribute to answering the age-specific issue raised in a previous study whether the poorer outcome in older patients results from a minimalist therapeutic attitude, noted by lower QIs compliance, or whether it results from tumor (and patient) characteristics that are difficult to compare [16]. We analyzed the clinicopathological features and compliance of QIs in three different age groups over a 5-year period from 2015 to 2019.

2.2. Study Population

All patients with a newly diagnosed in-situ or invasive BC for 5 years (2015–2019) were included. Age groups were categorized as ≤ 45 years, 46–69 years, and ≥ 70 years according to the epidemiological profile of the population-based screening in Portugal.

Patients with recurrent disease or patients who had only partial treatment at our center were excluded.

2.3. Data Collection

The primary outcome was to evaluate the impact of clinicopathological features and compliance to EUSOMA QIs on survival by age group. We retrospectively analyzed anonymized data from our patients in the eusomaDB. Hospital ethics committee approval to prospectively collect patients' data in the eusomaDB was obtained (CES 93-16). The clinicopathological and immunohistochemistry (IHC) features were recorded according to EUSOMA standards. No gene expression studies for therapeutic decisions were considered.

The QIs were selected from the latest 2017 update of the EUSOMA working group [15]. From the 17 QIs main groups, we selected all the 19 mandatory and 7 recommended indicators: 9 on diagnosis, 12 on surgery and loco-regional treatment, and 5 QIs systemic-treatment-related. No QIs on staging, counselling, follow-up, and rehabilitation were considered. The QIs minimum standard and desirable target completeness were recorded in the three age groups. The completeness of registry data has been certified annually by our data-manager and validated centrally by eusomaDB.

As QIs for outcome measurements are lacking, we also analyzed the relapse rate, overall survival (OS), and BC-specific survival (BCSS). Patients were followed up until 31 December 2020. The median follow-up was 2.57 years (95% CI [1.30; 4.01]).

2.4. Statistical Analysis

QIs were computed for each age group using a proportional test to assess the QI performance. For continuous variables, normality was assessed by visual inspection of the data distribution, supported by QQ-plot analysis. If normally distributed, the results were summarized by the mean and standard deviation; otherwise, the median and interquartile range were described. Absolute (number) and relative (%) frequencies were reported for categorical variables. The Pearson χ^2 test and Fisher's exact tests were used to assess the differences between the independent categorical variables across the pre-defined groups. The Kruskal–Wallis rank-sum test was used to evaluate statistically significant differences between the medians of the three age groups. Survival analyses were performed using Cox proportional hazards models and the Kaplan–Meier method. A competitive risk analysis was performed to untangle BC from all-cause mortality. Internal validation was performed using bootstrap to assess the Cox models' robustness regarding the events (death from all causes and BC). In brief, the models were run 1000 times with replacement (with event stratification), and the concordance index was gauged. All statistical analyses were performed using the *survminer* (version 0.4.9) and *survival* (version 3.2.13) packages, using R language (v.4.1.2) [24]. *p*-values < 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

Patient characteristics are described in Table 1. A total of 1580 patients staged 0–IV were analyzed. A normal age distribution was observed [Figure S1], with the age extremes being proportional (19.6% were ≤ 45 years and 21.8% were ≥ 70 years). One-third of ≤ 45 years and 46–69 years women were overweight or obese, contrasting with 21.5% in ≥ 70 years women. The proportion of 46–69 years women referred from population-based screening was 30.6%. Slightly lower physical examination accuracy was observed for the detection of malignancy in this age group. More multicentric/multifocal lesions were identified at younger ages, probably due to the more widespread use of magnetic resonance imaging (MRI). The median tumor size was 17 mm in 46–69 years women, compared to 20 mm in the other two age groups. Axillary staging was statistically different: positive axilla was more prevalent in age extremes (29.0% in ≤ 45 years and 21.0% in ≥ 70 years).

Table 1. Cohort clinicopathological characteristics stratified by age group.

Characteristic	N	≤45 y, N = 310 ¹	46–69 y, N = 926 ¹	≥70 y, N = 344 ¹	p-Value ²
Sex	1580				0.6
Woman		310 (100%)	923 (99.7%)	344 (100%)	
Man		0 (0%)	3 (0.3%)	0 (0%)	
Body Mass Index (BMI)	1580				<0.001
Not evaluated		91 (29.4%)	421 (45.5%)	235 (68.3%)	
<18.5–24.9		133 (42.9%)	186 (20.0%)	35 (10.2%)	
25.0–29.9		59 (19.0%)	199 (21.5%)	39 (11.3%)	
≥30.0		27 (8.7%)	120 (13.0%)	35 (10.2%)	
Referral from screening programme	1580	3 (1.0%)	283 (30.6%)	15 (4.4%)	<0.001
Clinical examination/Suspicious of malignancy (yes)	1580	258 (83.2%)	614 (66.3%)	274 (79.7%)	<0.001
Side location of the lesion	1580				0.5
Left		158 (51.0%)	497 (53.7%)	173 (50.3%)	
Right		152 (49.0%)	429 (46.3%)	171 (49.7%)	
Disease extent by imaging or clinical examination	1580				<0.001
Localized		259 (83.5%)	837 (90.4%)	324 (94.2%)	
Multicentric/Multifocal		51 (16.5%)	89 (9.6%)	20 (5.8%)	
Magnetic Resonance Imaging (RMI) (yes)	1580	225 (72.6%)	375 (40.5%)	51 (14.8%)	<0.001
Median Tumor size by imaging or physical examination [mm, (IQR)]	1551	20 (15, 32)	17 (11, 27)	20 (12, 30)	<0.001
Axillary staging (including only invasive tumors)	1415				0.001
Negative		204 (71.1%)	664 (81.0%)	248 (79.2%)	
Positive		83 (28.9%)	151 (19.0%)	65 (20.8%)	
TNM stage	1580				<0.001
0		22 (7.1%)	107 (11.6%)	28 (8.1%)	
I		125 (40.3%)	483 (52.1%)	154 (44.8%)	
II		143 (46.1%)	288 (31.1%)	136 (39.5%)	
III		17 (5.5%)	15 (1.6%)	14 (4.1%)	
IV		3 (1.0%)	33 (3.6%)	12 (3.5%)	
Invasive histological type at biopsy (including invasive and microinvasive tumors)	1423				0.2
Ductal/No Special Type (NST)		240 (83.3%)	658 (80.3%)	239 (75.6%)	
Lobular		23 (8.0%)	82 (10.0%)	35 (11.1%)	
Other		25 (8.7%)	79 (9.7%)	42 (13.3%)	
Final pathology	1580				<0.001
In situ		22 (7.1%)	107 (11.5%)	28 (8.1%)	
Invasive (including microinvasive)		236 (76.1%)	762 (82.3%)	314 (91.3%)	
Invasive at biopsy only with pathological complete response		52 (16.8%)	57 (6.2%)	2 (0.6%)	
Modified Bloom–Richardson Grade (including only invasive tumors)	1415				<0.001
G1		41 (14.3%)	209 (25.6%)	91 (29.0%)	
G2		93 (32.4%)	320 (39.3%)	142 (45.4%)	
G3		153 (53.3%)	286 (35.1%)	80 (25.6%)	
Lymphovascular invasion (including operated invasive tumors)	1283				<0.001
No		154 (65.8%)	610 (81.0%)	250 (84.5%)	
Yes		80 (34.2%)	143 (19.0%)	46 (15.5%)	
Oestrogen receptor status (including only invasive tumors)	1415				0.044
Not performed		1 (0.3%)	0 (0%)	0 (0%)	
Negative		63 (22.0%)	135 (16.6%)	48 (15.3%)	
Positive		223 (77.7%)	680 (83.4%)	265 (84.7%)	
Progesterone receptor status (including only invasive tumors)	1415				0.4
Not performed		0 (0%)	6 (0.7%)	4 (1.3%)	
Negative		89 (31.0%)	258 (31.7%)	92 (29.4%)	
Positive		198 (69.0%)	551 (67.6%)	217 (69.3%)	

Table 1. Cont.

Characteristic	N	≤45 y, N = 310 ¹	46–69 y, N = 926 ¹	≥70 y, N = 344 ¹	p-Value ²
HER2 overexpression (including only invasive tumors)	1415				<0.001
Not Performed		0 (0%)	0 (0%)	18 (5.8%)	
Negative		226 (78.7%)	685 (84.0%)	263 (84.0%)	
Positive		61 (21.3%)	130 (16.0%)	32 (10.2%)	
Proliferation activity index (Ki67) in invasive G2 tumors	555				<0.001
Not performed		57 (61.3%)	203 (63.4%)	122 (85.9%)	
<5%		4 (4.3%)	21 (6.6%)	4 (2.8%)	
5–30%		23 (24.7%)	82 (25.6%)	13 (9.2%)	
>30%		9 (9.7%)	14 (4.4%)	3 (2.1%)	
Molecular subtyping (including only invasive tumours)	1415				<0.001
Luminal A-like		182 (63.4%)	585 (71.8%)	224 (71.5%)	
Luminal B-like		43 (15.0%)	94 (11.5%)	26 (8.3%)	
HER2 missing		0 (0%)	0 (0%)	18 (5.8%)	
HER2 positive		20 (7.0%)	43 (5.3%)	11 (3.5%)	
Triple Negative		42 (14.6%)	93 (11.4%)	34 (10.9%)	
BRCA1 + BRCA2	1580				<0.001
No genetic assessment		123 (39.7%)	784 (84.7%)	334 (97.1%)	
Negative		173 (55.8%)	129 (13.9%)	8 (2.3%)	
Positive		14 (4.5%)	13 (1.4%)	2 (0.6%)	
First treatment	1580				<0.001
Surgery		190 (61.3%)	717 (77.4%)	210 (61.0%)	
Neoadjuvant chemotherapy		116 (37.4%)	169 (18.3%)	16 (4.7%)	
Primary endocrine therapy		4 (1.3%)	37 (4.0%)	111 (32.3%)	
Support treatment/Surveillance/ Patient refusal		0 (0%)	3 (0.3%)	7 (2.0%)	
Surgery	1580				<0.001
Breast conservative surgery		170 (54.9%)	655 (70.8%)	194 (56.4%)	
Mastectomy		138 (44.5%)	243 (26.2%)	90 (26.2%)	
No surgery		2 (0.6%)	28 (3.0%)	60 (17.4%)	
Endocrine therapy (yes)	1580	237 (76.5%)	721 (77.9%)	271 (78.8%)	0.8
Chemotherapy (yes)	1415	96 (33.4 %)	260 (31.9%)	40 (12.8%)	<0.001
Radiotherapy (yes)	1580	211 (68.1%)	687 (74.2%)	164 (47.7%)	<0.001

¹ N (%); Median (IQR). ² Fisher's exact test for count data with simulated *p*-value (based on 2000 replicates); Pearson's chi-squared test; Kruskal–Wallis rank sum test.

No meaningful difference was observed in the proportions of 0–III TNM stages between age groups. There was a lower prevalence of stage IV at diagnosis in the youngest women (1.0% in ≤45 years versus 3.6% in 46–69 years and 3.5% in ≥70 years). Invasive grade 3 (G3) tumors were significantly more in ≤45 years women (53.3%) than in 46–69 years (35.1%) or ≥70 years (26.0%) women. The proliferation activity index (Ki67) was selectively studied in invasive G2 tumors; however, it was not performed in most cases, namely in 86.0% of older women. The proportion of luminal tumors was identical, apart from a lower prevalence of luminal-B tumors in ≥70 years women (15.0% in ≤45 years versus 8.0% in ≥70 years), as well as the triple negative (TN) tumors distribution. Concerning HER2 overexpression, we found a significant difference between age groups: 21.0% in ≤45 years, 16.0% in 46–69 years, and 10.0% (and 5.8% not assessed) in ≥70 years women.

Surgery, with a predominance of breast conservative surgery, was the first treatment option in all age groups. Most significant was the difference in the omission of surgery: 17.4% in older women, 3.0% in 46–69 years, and 0.6% in ≤45 years. The proportion of younger women who began their treatment with neoadjuvant chemotherapy (37.4%) was identical to that of older women who started with endocrine therapy (32.3%). Adjuvant chemotherapy or radiotherapy was significantly less undertaken in older patients (12.8% and 47.7%, respectively).

To emphasize the Table 1 contingency cross-table significance values that are driving the observed significances, we provide in Table S3, the adjusted standardized residuals.

The QIs compliance is given in Table 2. Of the 19 selected mandatory QIs, we reached threshold requirements in 9 QIs in all three age groups, in 3 of them with 100% completeness (in cancers with a pre-operative diagnosis, in cancers discussed by a multidisciplinary team, and in HER2 invasive cancers treated with neo-adjuvant chemotherapy plus trastuzumab). In contrast, we did not achieve the minimum requirement in mandatory 4 QIs in any age group (in pathological and IHC characterization of invasive and non-invasive cancers and pN+ invasive cancers receiving post-mastectomy radiotherapy). Regarding the recommended QIs, we achieved 100% completeness in invasive cancers' clinical and imagiological axillary staging in all age groups. Still, we failed to meet the minimum standard in 2 QIs, in the waiting time until first treatment and in immediate reconstruction after mastectomy.

The QIs compliance was 73.1% in the youngest and 46–69 years women, and 54.0% in the older patients. In the ≤ 45 years group, we attained the desired target in 11 of 19 mandatory QIs and 2 of 7 recommended QIs. The minimum standard was reached additionally in 3 mandatory QIs and 3 recommended QIs. In the 46–69 years group, the desirable target was achieved in 13 mandatory QIs and in 2 recommended QIs and the minimum standard was reached in 4 QIs (1 mandatory and 3 recommended QIs). In the ≥ 70 years group, we reached the desired target in 8 obligatory QIs and 2 recommended QIs and the minimum standard in another 3 mandatory QIs and 1 recommended QI.

The 5-year loco-regional relapse showed no disparities between age groups. The same was found for distant progression with no significant difference in the distribution of sites of metastatic disease between younger or older patients [Table S1]. We observed a considerable difference in ≥ 70 years women's 5-year OS (Figure 1). The higher mortality found in older patients was mainly explained by concurrent non-oncological causes of death [Figure S2] and faded when considering the BCSS (Figure 1). Survival differences according to age are mainly explained by differences in tumor grade (but not tumor size), axillary stage and combined multimodal treatment [Figure 2].

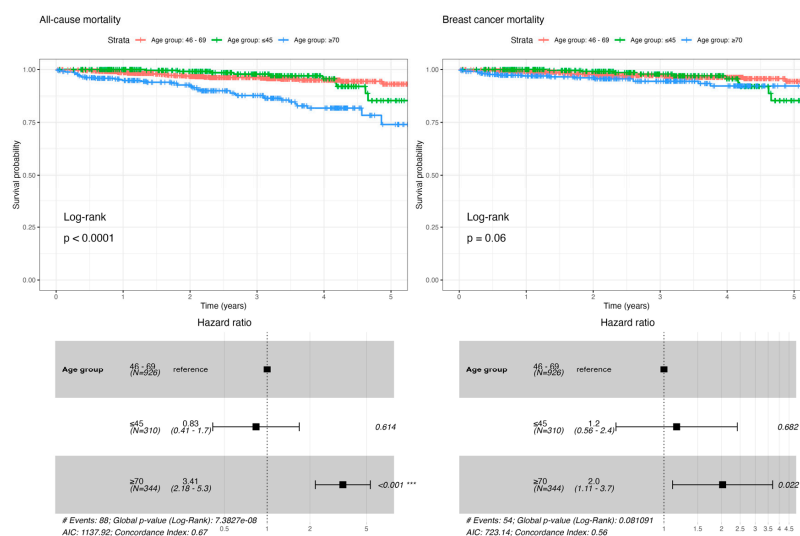


Figure 1. All-cause mortality and BC-specific mortality by age group (* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$).

Table 2. EUSOMA Quality Indicators compliance by age group.

		Evidence	Mand/Recom	Min. Req. (%)	Target (%)	≤45 Years			46–69 Years			≥70 Years		
						Cases/Total	Result (%)	95% I.C.	Cases/Total	Result (%)	95% I.C.	Cases/Total	Result (%)	95% I.C.
1	Cancers who underwent pre-operative physical examination, mammography/ultrasound of both breasts and axillae	III	Mandatory	>90	>95	289/310	93.2	(89.7; 95.7)	895/926	96.7	(95.2; 97.7)	328/344	95.3	(92.4; 97.2)
3a	Invasive cancers who underwent axillary staging by ultrasound +/- FNA/CNB	III	Recommended	85	95	287/287	100	(98.4; 100)	815/815	100	(99.4; 100)	313/313	100	(98.5; 100)
3b	Cancers (invasive or in situ) with a pre-operative confirmed diagnosis (B5 or C5)	III	Mandatory	85	90	310/310	100	(98.4; 100)	926/926	100	(99.5; 100)	344/344	100	(98.6; 100)
4a	Invasive cancers with histological type, grading, ER/HER2, pN, margins, vascular invasion & size recorded	II	Mandatory	>95	>98	243/288	84.4	(79.5; 88.3)	748/819	91.3	(89.1; 93.1)	245/316	77.5	(72.4; 81.9)
4b	Non-invasive cancers with histological pattern, grading, size, margins & ER recorded	II	Mandatory	>95	>98	17/22	77.3	(54.2; 91.3)	65/107	60.7	(50.8; 69.9)	12/28	42.9	(25.0; 62.6)
5	Waiting time ≤ 6 weeks between the date of first diagnostic examination (mammogram/ultrasound) and surgery/other treatment	IV	Recommended	80	90	194/310	62.6	(56.9; 67.9)	476/926	51.4	(48.1; 54.7)	202/344	58.7	(51.3; 62.0)
6a	Cancers examined preoperatively by MRI (excluding PST)	IV	Recommended	10	NA	102/164	62.2	(54.3; 69.5)	193/638	30.3	(26.7; 34.0)	38/294	12.9	(9.4; 17.4)
6b	Cancers treated with PST undergoing MRI	IV	Recommended	60	90	107/123	87.0	(79.4; 92.2)	155/177	87.6	(81.6; 91.9)	10/19	52.6	(29.5; 74.8)
7	Cancers referred for genetic counselling	IV	Recommended	10	NA	187/310	60.3	(54.6; 65.8)	142/926	15.3	(13.1; 17.9)	10/344	2.9	(1.5; 5.5)
8	Cancers discussed pre and postoperatively by a MDT	III	Mandatory	90	99	310/310	100	(98.5; 100)	926/926	100	(99.5; 100)	344/344	100	(98.6; 100)
9a	Invasive cancers receiving just 1 operation (excl. reconstruction)	II	Mandatory	80	90	276/288	95.8	(92.6; 97.7)	784/819	95.7	(94.0; 97.0)	307/316	97.2	(94.5; 98.6)
9b	DCIS receiving just 1 operation (excl. reconstruction)	II	Mandatory	70	90	20/22	90.9	(69.4; 98.4)	87/99	87.9	(79.4; 93.3)	25/28	89.3	(70.6; 97.2)
9c	Immediate reconstruction after mastectomy	III	Recommended	40	40	54/138	39.1	(31.0; 47.8)	79/243	32.5	(26.7; 38.8)	4/90	4.4	(1.4; 11.6)
10a	M0 invasive cancers receiving postoperative RT after BCT	I	Mandatory	90	95	145/154	94.2	(88.9; 97.1)	542/565	95.9	(93.9; 97.3)	129/160	80.6	(73.5; 86.4)
10b	Cancers ≥ pN2a+ receiving post-mastectomy RT	I	Mandatory	90	95	6/7	85.7	(42.0; 99.2)	11/18	61.1	(36.1; 81.7)	1/4	25.0	(1.3; 78.1)

Table 2. Cont.

		Evidence	Mand/Recom	Min. Req. (%)	Target (%)	≤45 Years			46–69 Years			≥70 Years		
						Cases/Total	Result (%)	95% I.C.	Cases/Total	Result (%)	95% I.C.	Cases/Total	Result (%)	95% I.C.
10c	Cancers pN1 receiving post-mastectomy RT	I	Mandatory	70	85	18/35	51.4	(34.3; 68.3)	37/60	61.7	(48.2; 73.6)	6/19	31.6	(13.6; 56.5)
11a	Invasive cancers cN0 who underwent SLNB only (excluding PST)	I	Mandatory	90	95	146/147	99.3	(95.7; 100)	560/563	99.5	(98.3; 99.9)	73/82	89.0	(79.7; 94.5)
11b	No more than 5 nodes excised in invasive cancers who underwent SLNB	I	Recommended	90	95	184/188	97.9	(94.3; 99.3)	573/590	97.1	(95.3; 98.3)	170/175	97.1	(93.1; 98.9)
11c	Invasive cancers ≤ 3cm (incl. DCIS component) who underwent BCT (BRCA patients excluded)	I	Mandatory	70	85	80/105	76.2	(66.7; 83.7)	412/473	87.1	(83.7; 89.9)	119/146	81.5	(74.1; 87.3)
11d	Non-invasive cancers ≤ 2cm treated with BCT	II	Mandatory	80	90	3/6	50.0	(18.8; 81.2)	46/48	95.8	(84.6; 99.3)	14/17	82.4	(55.8; 95.3)
11e	DCIS who do not undergo axillary clearance	II	Mandatory	97	99	20/20	100	(80.0; 100)	102/103	99.0	(93.9; 99.9)	23/24	95.8	(76.9; 99.8)
12	Endocrine sensitive invasive cancers receiving HT	I	Mandatory	85	90	217/223	97.3	(94.0; 98.9)	662/680	97.4	(95.8; 98.4)	259/263	98.5	(95.9; 99.5)
13a	Invasive cancers ER negative (T > 1cm or N+) receiving adjuvant CT	I	Mandatory	85	95	59/60	98.3	(89.9; 99.9)	117/121	96.7	(91.2; 98.9)	27/44	61.4	(45.5; 75.3)
13b	Invasive cancers HER2 positive (T > 1cm or N+) treated with adjuvant CT who received adjuvant trastuzumab	I	Mandatory	85	95	9/9	100	(62.9; 100)	45/47	95.7	(84.3; 99.3)	10/10	100	(65.5; 100)
13c	Invasive cancers HER2 positive treated with neo-adjuvant CT who received neo-adjuvant trastuzumab	I	Mandatory	90	95	29/29	100	(85.4; 100)	44/44	100	(90.0; 100)	2/2	100	(19.8; 100)
13d	Inflammatory breast cancer who received neo-adjuvant CT	II	Mandatory	90	95	3/3	100	(31.0; 100)	6/7	85.7	(42.0; 99.2)	1/1	100	(5.5; 100)

Diagnostic QIs,
 Loco-regional treatment QIs,
 Systemic treatment QIs,
 Mandatory requirements QIs,
 Recommended requirements QIs,
 Minimum standard QIs,
 Desirable target QIs,
 QIs noncompliance.

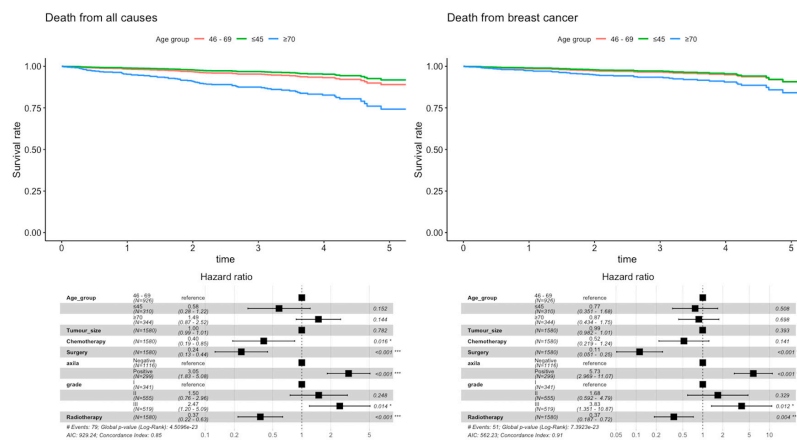


Figure 2. Adjusted Cox proportional hazard regression model for all-cause mortality and BC-specific mortality (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$).

4. Discussion

Chronological age should not be a determinant of BC prognosis or treatment [7,25]. This is well-defined in the youngest women thanks to several consensus meetings, but despite similar experts' efforts, a therapeutic stigma on advanced age persists in daily practice nowadays [7,25–30]. The postulated consensus that advanced age is associated with a more favorable tumor biology (more luminal tumors, fewer TN or HER2 tumors, lower proliferative rates) that allows less intensive treatment is contradicted by the observed poorer outcome of BC in older patients [8,26,31–36].

Although several studies have investigated clinicopathological features at different ages, few made an age group direct comparison [2,4–6,16,21–23,31–36]. Our cohort showed no statistically significant age pattern disparities when compared to other studies [1,3–6,31–36]. As reported in previous studies, the median tumor size corresponded to a cT1 stage in all age groups [1,36]. More relevant was the significant difference regarding multicentric/multifocal lesions more frequently found at younger ages. Contrary to several studies [1,31–35], on TNM pathologic staging and molecular subtypes, we found no significant differences between age groups. There were three exceptions in younger patients: a more prevalent positive axilla, a lower prevalence of stage IV at diagnosis, and a higher prevalence of luminal-B tumors. However, a more aggressive biology of BC in younger patients was only significantly observed in one pathological feature: a higher prevalence of invasive G3 tumors. Likewise [1,5,6,31–35], no significant differences were found between age groups regarding hormonal status. The same was observed concerning the proportion of TN tumors. As for HER2-positive tumors, a difference was seemingly uncovered, though inconclusive, since HER2 over-expression was not studied in 5.8% of older patients. Like Ki67 (not performed in 85.9% of ≥ 70 years), this incomplete IHC study regarding HER2 status in older adults discloses a potential preconceived advanced age intention-not-to-treat [26]. Considering genetic assessment, there was inevitably an age bias, as more younger patients were studied, and more genetic mutations were identified in ≤ 45 years women. Even so, two BRCA mutations were identified in ≥ 70 years patients.

International guidelines, such as the EUSOMA QIs, should be regarded as recommendations for excellence in clinical care [7,14–18]. The obtained EUSOMA certification with annual monitoring of their QIs helped to improve our quality control. The QIs also validated our cohort conclusions about diagnostic and therapeutic options. Some disparities in the QIs compliance were observed between age groups. We corroborate the reported

difficulty of covering every case on QIs [17,18] since, over time, some patients needed a non-standard approach which was not easy to audit.

As in the previously cited study devoted to the variation in compliance to EUSOMA QIs by age [16], we noted a significant lower compliance to QIs in older patients. This did not occur in the other two age groups. Concerning the BC diagnosis (initial clinical and imagiological study, axillary staging, and pre-operative needle-biopsy confirmation of cancer), we reached the mandatory QIs target recommendations (with a minor exception in younger patients). We did not match the QIs minimum requirements in any age group in the characterization of in situ or invasive disease. Still, the pathological requirements in those two QIs substantially changed during our study period. From the recommended diagnostic QIs, we achieved the minimum requirements for the MRI study and the genetic counseling referral apart from older women. The most astounding of our audit, which demanded corrective action, was the noncompliance in any age group of the non-obligatory ≤ 6 weeks' waiting time to start treatment. We reached almost complete QIs compliance regarding surgical treatment in all age groups with two exceptions: the omission of sentinel node biopsy in nine older women with cN0 invasive BC and not having reached the immediate reconstruction after mastectomy QIs target, most evidently in older women. Regarding radiation therapy, noncompliance in three mandatory QIs was observed in ≥ 70 years women. The minimum requirements for post-mastectomy radiotherapy were not achieved in all age groups. Endocrine therapy was appropriate in all age groups, but existing QIs were not discriminative for chemotherapy in luminal tumors. Noncompliance of mandatory QIs regarding systemic treatment of TN tumors was observed in older patients. Otherwise, in the HER2-positive tumors we reached the two QIs target recommendations for all age groups. In summary, our MDT discussion, surgical treatment (except for immediate reconstruction), endocrine therapy, and anti-HER2 therapy were above the mandatory thresholds in all age groups. However, this was not observed for adjuvant radiotherapy in pN+ disease or adjuvant chemotherapy in TN tumors, mainly for ≥ 70 years women [37]. Nonetheless, a possible correlation between EUSOMA QIs noncompliance and possible undertreatment in older patients could not be concluded, because neither the former is sufficiently discriminatory in monitoring BC best practices and outcomes [15,16,18], or includes age-specific standards, such as geriatric covariates, nor is the latter consensually defined in the literature [25,26]. The EUSOMA QIs assess compliance of mandatory variables to adequate BC diagnosis and treatment but are not helpful as a tool for predicting an objective outcome, such as the 5-year BCSS.

Without irrefutable evidence [4–6,20,31–35], and despite the observed differences in multimodal treatment, the clinical outcome data reported in our cohort showed no significant difference in 5-year loco-regional relapse or distant progression between the three age groups. Nevertheless, a significant difference was found regarding vital status, and concurrent non-oncological causes of death could not be the only explanation for the higher mortality in older patients [23]. After adjusting survival curves for the Cox hazard proportional model, we underscored evidence of undertreatment impacting BCSS in ≥ 70 years women [Figures 2 and S2 and Table S2]. As previously reported [8–12,21,22,37–40], the older age subgroup was being comparatively less treated. A higher proportion of omission of surgery and a less frequent option for adjuvant chemotherapy or radiotherapy was observed with a deleterious impact on survival [Figure 2]. Multivariable analysis showed no significant difference regarding age group (HR 0.87, $p = 0.698$), but evidence of undertreatment impacting survival: surgery (HR 0.11, $p < 0.001$) and adjuvant radiotherapy (HR 0.37, $p = 0.004$) allow a reduction of BC-specific mortality risk. Furthermore, an analysis of the competing risks [Figure S2] showed that younger women die more from cancer. In older women, there is no difference between causes of death in the first two years. Nonetheless, they die more from non-oncological causes after that period, reversing the trend observed in younger women. This underscores the significance of scrutinizing BCSS in addition to OS, and considering, through appropriate multimodal treatment, BC as a preventable cause of mortality in older patients.

Finally, Cox model robustness was assessed using bootstrapping with replacement. One thousand runs were performed for each event (death from all causes and BC), and the concordance index (C-index over 0.8) suggests robust models for both events [Figure S3].

5. Conclusions

Our study sought to contribute to demystifying the common misconception of age-specific differences in BC biology impacting outcomes, which we did not observe in daily practice. Despite a unique exception—a higher prevalence of invasive G3 tumors in ≤ 45 years patients—a more aggressive biology was not observed at younger ages nor the contrary in older women. Although there was increased noncompliance in older women, no outcome correlation was observed with QIs noncompliance in any age group.

Chronological age should not be considered a prognostic factor in BC, as clinico-pathological features and multimodal treatment differences are the main predictors of lower BCSS in older patients. For this age subgroup, earlier diagnosis, and personalized treatment—supported not by a frailty demand (to de-escalate therapy) but by a multidimensional geriatric assessment to pursue biological age and socio-family circumstance—are demanded.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers15051446/s1>, Figure S1: Histogram and descriptive statistics of age groups; Figure S2: Competitive risk curves of death from all causes and death from breast cancer; Figure S3: Internal validation using bootstrap to assess the Cox models' robustness; Table S1: Patient's prognosis stratified by age group; Table S2: Cox proportional hazards progression model. Table S3: Adjusted Standardized Residuals Pearson's chi-squared.

Author Contributions: Conceptualization, F.O., A.S.B. and B.P.; methodology, F.O., A.S.B. and B.P.; software, A.S.B.; validation, A.S.B. and B.P.; formal analysis, A.S.B. and B.P.; investigation, F.O., A.S.B. and B.P.; resources, F.O., A.S.B. and B.P.; data curation, F.O.; writing—original draft preparation, F.O., A.S.B. and B.P.; writing—review and editing, F.O., I.A. and J.L.F.; visualization, F.O., A.S.B., B.P., I.A. and J.L.F.; supervision, J.L.F.; project administration, F.O.; funding acquisition, F.O. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The article publication was supported by National Funds through FCT—Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P., within CINTESIS, R & D Unit (reference UIDB/4255/2020) and within the scope of the project RISE, Associated Laboratory (reference LA/P/0053/2020). ASB, acknowledges FCT-supported funds from UnIC@RISE (UIDB/00051/2020 & UIDP/00051/2020).

Institutional Review Board Statement: The study was conducted following the Declaration of Helsinki, and S. João University Hospital ethics committee approval to prospectively collect patients' data in eusomaDB was obtained (CES 93-16).

Informed Consent Statement: Patient written consent was waived due to this study being based on a retrospective analysis of anonymized data from Breast Center of S. João University Hospital patients in eusomaDB.

Data Availability Statement: All research data was archived in the hospital's database and can be provided, if requested, to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

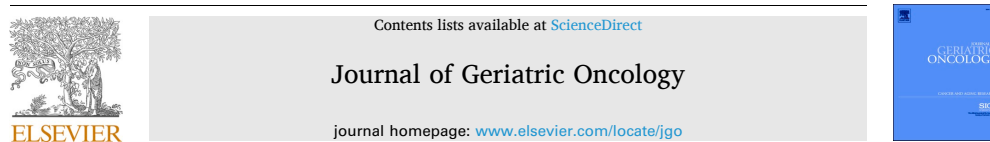
1. Blamey, R.W.; Hornmark-Stenstam, B.; Ball, G.; Blichert-Toft, M.; Cataliotti, L.; Fourquet, A.; Gee, J.; Holli, K.; Jakesz, R.; Kerin, M.; et al. ONCOPOOL—A European database for 16,944 cases of breast cancer. *Eur. J. Cancer* **2010**, *46*, 56–71. [CrossRef]
2. De Angelis, R.; Sant, M.; Coleman, M.P.; Francisci, S.; Baili, P.; Pierannunzio, D.; Trama, A.; Visser, O.; Brenner, H.; Ardanaz, E.; et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: Results of EURO CARE-5—A population-based study. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, 23–34. [CrossRef] [PubMed]
3. Sant, M.; Lopez, M.D.; Agresti, R.; Pérez, M.J.S.; Holleczeck, B.; Bielska-Lasota, M.; Dimitrova, N.; Innos, K.; Katalinic, A.; Langseth, H.; et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999–2007: Results of the EURO CARE-5 study. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 2191–2205. [CrossRef] [PubMed]

4. Fietz, T.; Zahn, M.O.; Köhler, A.; Engel, E.; Frank, M.; Kruggel, L.; Jänicke, M.; Marschner, N.; TMK-Group. Routine treatment and outcome of breast cancer in younger versus elderly patients: Results from the SENORA project of the prospective German TMK cohort study. *Breast Cancer Res. Treat.* **2018**, *167*, 567–578. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
5. Plichta, J.K.; Thomas, S.M.; Vernon, R.; Fayanju, O.M.; Rosenberger, L.H.; Hyslop, T.; Hwang, E.S.; Greenup, R.A. Breast cancer tumor histopathology, stage at presentation, and treatment in the extremes of age. *Breast Cancer Res. Treat.* **2020**, *180*, 227–235. [\[CrossRef\]](#)
6. Syed, B.M.; Green, A.R.; Rakha, E.A.; Morgan, D.A.; Ellis, I.O.; Cheung, K.L. Age-related biology of early-stage operable breast cancer and its impact on clinical outcome. *Cancers* **2021**, *13*, 1417. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
7. Biganzoli, L.; Battisti, N.M.L.; Wildiers, H.; McCartney, A.; Colloca, G.; Kunkler, I.H.; Cardoso, M.J.; Cheung, K.L.; De Glas, N.A.; Trimboli, R.M.; et al. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: A joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol.* **2021**, *22*, e327–e340. [\[CrossRef\]](#)
8. Cornell, L.F.; McLaughlin, S.A.; Pruthi, S.; Mussallem, D.M. Special considerations of breast cancer management in the elderly. *Breast Cancer Manag.* **2020**, *9*, BMT46. [\[CrossRef\]](#)
9. Morgan, J.L.; George, J.; Holmes, G.; Martin, C.; Reed, M.W.R.; Ward, S.; Walters, S.J.; Cheung, K.L.; Audisio, R.A.; Wyld, L. Breast cancer surgery in older women: Outcomes of the Bridging Age Gap in breast cancer study. *Br. J. Surg.* **2020**, *107*, 1468–1479. [\[CrossRef\]](#)
10. Wyld, L.; Reed, M.W.R.; Morgan, J.; Collins, K.; Ward, S.; Holmes, G.R.; Bradburn, M.; Walters, S.; Burton, M.; Herbert, E.; et al. Bridging the age gap in breast cancer. Impacts of omission of breast cancer surgery in older women with oestrogen receptor positive early breast cancer. A risk stratified analysis of survival outcomes and quality of life. *Eur. J. Cancer* **2021**, *142*, 48–62. [\[CrossRef\]](#)
11. Hamelinck, V.C.; Bastiaannet, E.; Pieterse, A.H.; Merkus, J.W.; Jannink, I.; den Hoed, I.D.; van de Velde, C.J.; Liefers, G.J.; Stiggelbout, A.M. A prospective comparison of younger and older patients' preferences for breast-conserving surgery versus mastectomy in early breast cancer. *J. Geriatr. Oncol.* **2018**, *9*, 170–173. [\[CrossRef\]](#)
12. Esposito, E.; Sollazzo, V.; di Micco, R.; Cervotti, M.; Luglio, G.; Benassai, G.; Mozzillo, P.; Perrotta, S.; Desiato, V.; Amato, B.; et al. Can axillary node dissection be safely omitted in the elderly? A retrospective study on axillary management of early breast cancer in older women. *Int. J. Surg.* **2016**, *33*, S114–S118. [\[CrossRef\]](#)
13. Dal Maso, L.; Panato, C.; Tavilla, A.; Guzzinati, S.; Serraino, D.; Mallone, S.; Botta, L.; Boussari, O.; Capocaccia, R.; Colonna, M.; et al. EUROCARE-5 Working Group. Cancer cure for 32 cancer types: Results from the EUROCARE-5 study. *Int. J. Epidemiol.* **2020**, *49*, 1517–1525. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
14. Del Turco, M.R.; Ponti, A.; Bick, U.; Biganzoli, L.; Cserni, G.; Cutuli, B.; Decker, T.; Dietel, M.; Gentilini, O.; Kuehn, T.; et al. Quality indicators in breast cancer care. EUSOMA position paper. *Eur. J. Cancer* **2010**, *46*, 2344–2356. [\[CrossRef\]](#)
15. Biganzoli, L.; Marotti, L.; Hart, C.D.; Cataliotti, L.; Cutuli, B.; Kühn, T.; Mansel, R.E.; Ponti, A.; Poortmans, P.; Regitnig, P.; et al. Quality indicators in breast cancer care: An update from the EUSOMA working group. *Eur. J. Cancer* **2017**, *86*, 59–81. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
16. Kiderlen, M.; Ponti, A.; Tomatis, M.; Boelens, P.G.; Bastiaannet, E.; Wilson, R.; eusomaDB Working Group. Variations in compliance to quality indicators by age for 41,871 breast cancer patients across Europe: A European Society of Breast Cancer Specialists database analysis. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 1221–1230. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
17. Van Dam, P.A.; Tomatis, M.; Marotti, L.; Van Dam, P.A.; Tomatis, M.; Marotti, L.; Heil, J.; Mansel, R.E.; Del Turco, M.R.; eusomaDB Working Group. Time trends (2006–2015) of quality indicators in EUSOMA-certified breast centres. *Eur. J. Cancer* **2017**, *85*, 15–22. [\[CrossRef\]](#)
18. Maes-Carballo, M.; Gómez-Fandiño, Y.; Reinoso-Hermida, A.; Estrada-López, C.R.; Martín-Díaz, M.; Khan, K.S.; Bueno-Cavanillas, A. Quality indicators for breast cancer care: A systematic review. *Breast* **2021**, *59*, 221–231. [\[CrossRef\]](#)
19. When Cancer Grows Old. The Socioeconomic Burden of Cancer and Ageing. A Sanofi and KPMG Report. Feb 2022. Available online: <https://kpmg.com/sg/en/home/insights/2022/02/when-cancer-grows-old-sanofi-report.html> (accessed on 4 May 2022).
20. Derks, M.G.M.; Bastiaannet, E.; Kiderlen, M.; Hilling, D.E.; Boelens, P.G.; Walsh, P.M.; EURECCA Breast Cancer Group. Variation in treatment and survival of older patients with non-metastatic breast cancer in five European countries: A population-based cohort study from the EURECCA Breast Cancer Group. *Br. J. Cancer* **2018**, *119*, 121–129. [\[CrossRef\]](#)
21. Al-Rashdan, A.; Xu, Y.; Quan, M.L.; Cao, J.Q.; Cheung, W.; Bouchard-Fortier, A.; Barbera, L. Higher-risk breast cancer in women aged 80 and older: Exploring the effect of treatment on survival. *Breast* **2021**, *59*, 203–210. [\[CrossRef\]](#)
22. Frebault, J.; Bergom, C.; Cortina, C.S.; Shukla, M.E.; Zhang, Y.; Huang, C.C.; Kong, A.L. Invasive breast cancer treatment patterns in women age 80 and over: A report from the National Cancer Database. *Clin. Breast Cancer* **2022**, *22*, 49–59. [\[CrossRef\]](#)
23. Jobsen, J.J.; van der Palen, J.; Siemerink, E.; Struikmans, H. Limited impact of breast cancer and non-breast malignancies on survival in older patients with early-stage breast cancer: Results of a large, single-center, population-based study. *Clin. Oncol.* **2022**, *34*, 355–362. [\[CrossRef\]](#)
24. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, 2021. Available online: <https://www.R-project.org/> (accessed on 26 January 2023).

25. DuMontier, C.; Loh, K.P.; Soto-Perez-de-Celis, E.; Dale, W. Decision making in older adults with cancer. *J. Clin. Oncol.* **2021**, *39*, 2164–2174. [\[CrossRef\]](#)
26. Osório, F.; Barros, A.S.; Peleteiro, B.; Barradas, A.R.; Urbano, J.; Fougó, J.L.; Leite-Moreira, A. Frailty-independent undertreatment negative impact on survival in older patients with breast cancer. *J. Breast Cancer* **2021**, *24*, 542–553. [\[CrossRef\]](#)
27. NCCN Guidelines: Older Adult Oncology 2022. Available online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf (accessed on 4 May 2022).
28. ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient. (n.d.). Available online: <https://oncologypro.esmo.org/education-library/esmo-handbooks/cancer-in-the-senior-patient> (accessed on 4 May 2022).
29. Ribnikar, D.; Ribeiro, J.M.; Pinto, D.; Sousa, B.; Pinto, A.C.; Gomes, E.; Cardoso, F. Breast cancer under age 40: A different approach. *Curr. Treat. Options Oncol.* **2015**, *16*, 16. [\[CrossRef\]](#)
30. Paluch-Shimon, S.; Cardoso, F.; Partridge, A.H.; Abulkhair, O.; Azim Jr, H.A.; Bianchi-Micheli, G.; Pagani, O. ESO-ESMO 4th International consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY4). *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, 674–696. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
31. Diab, S.G.; Elledge, R.M.; Clark, G.M. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **2000**, *92*, 550–556. [\[CrossRef\]](#)
32. Bastiaannet, E.; Liefers, G.J.; de Craen, A.J.M.; Kuppen, P.J.K.; van de Water, W.; Portielje, J.E.A.; Westendorp, R.G.J. 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*, 801–807. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
33. de Kruijf, E.M.; Bastiaannet, E.; Rubertá, F.; de Craen, A.J.; Kuppen, P.J.; Smit, V.T.; Liefers, G.J. Comparison of frequencies and prognostic effect of molecular subtypes between young and elderly breast cancer patients. *Mol. Oncol.* **2014**, *8*, 1014–1025. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
34. Jenkins, E.O.; Deal, A.M.; Anders, C.K.; Prat, A.; Perou, C.M.; Carey, L.A.; Muss, H.B. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: A focus on older women. *Oncologist* **2014**, *19*, 1076–1083. [\[CrossRef\]](#)
35. Johansson, A.L.V.; Trewin, C.B.; Hjerkind, K.V.; Ellingjord-Dale, M.; Johannesen, T.B.; Ursin, G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int. J. Cancer* **2019**, *144*, 1251–1261. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
36. Lodi, M.; Scheer, L.; Reix, N.; Heitz, D.; Carin, A.J.; Thiébaud, N.; Mathelin, C. Breast cancer in elderly women and altered clinico-pathological characteristics: A systematic review. *Breast Cancer Res. Treat.* **2017**, *166*, 657–668. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
37. Pons-Tostivint, E.; Daubisse-Marliac, L.; Grosclaude, P.; Goddard, J.; Morel, C.; Dunet, C.; Group, T.E. Multidisciplinary team meeting and EUSOMA quality indicators in breast cancer care: A French regional multicenter study. *Breast* **2019**, *46*, 170–177. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Cao, K.I.; Salviat, F.; Laki, F.; Falcou, M.C.; Carton, M.; Poortmans, P.; Kirova, Y.M. Outcomes of postoperative radiation therapy for breast cancer in older women according to age and comorbidity status: An observational retrospective study in 752 patients. *J. Geriatr. Oncol.* **2018**, *9*, 600–605. [\[CrossRef\]](#)
39. Hughes, K.S.; Schnaper, L.A.; Bellon, J.R.; Cirincione, C.T.; Berry, D.A.; McCormick, B.; Wood, W.C. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: Long-term follow-up of CALGB 9343. *J. Clin. Oncol.* **2013**, *31*, 2382–2387. [\[CrossRef\]](#)
40. Brain, E.; Caillet, P.; de Glas, N.; Biganzoli, L.; Cheng, K.; Dal Lago, L.; Wildiers, H. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J. Geriatr. Oncol.* **2019**, *10*, 1003–1013. [\[CrossRef\]](#)

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

5.3. Terceiro artigo, junho 2023



Research Letter to Editor

Same-day discharge pathway for breast cancer surgery in patients aged over 80: A feasibility study

Fernando Osório^{a,b,c,d,*}, Helena Hipólito-Reis^{c,e}, Paulo Almeida^{c,e}, Joana Mourão^{b,c,f}, José Luís Fougo^{a,b}

^a Breast Center, S. João University Hospital, Porto, Portugal

^b Department of Surgery and Physiology, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

^c pGA>70 Program, São João University Hospital, Porto, Portugal

^d CINTESIS@RISE, GeriMHealth, Faculty of Medicine, University of Porto, Porto, Portugal

^e Department of Internal Medicine, São João University Hospital, Porto, Portugal

^f Department of Anesthesiology, São João University Hospital, Porto, Portugal

ARTICLE INFO

Keywords:

Breast neoplasms
Aged, 80 and over
Precision medicine
Geriatric assessment
Ambulatory surgical procedures
Day surgery
Patient discharge planning
Home care services, hospital-based
Delirium
Undertreatment

1. Introduction

The therapeutic strategy in older adults with breast cancer (BC) has always sought to be a model of personalized medicine. The first example was primary endocrine therapy, a less aggressive treatment targeting a biomarker in a frail patient [1]. Recently, there have been further proposals to de-escalate surgical procedures, to the extreme of considering omitting surgery altogether [2,3]. However, studies have found a negative impact of omission of surgery on survival and quality-of-life in older patients[4–6].

The current aging population, the increase in longevity among older adults, and cancer as an aging-related disease are impactful realities that imply ethical and clinical needs to treat appropriately older patients. To accomplish that, it is crucial to complement multidisciplinary decision-making therapeutic process with a comprehensive geriatric assessment (CGA) [7].

Nowadays, in our hospital, 11.4% of patients diagnosed with BC are over 80 years old (y). For these, if properly selected, BC surgery matters

to improve prognostic staging, improve quality-of-life, and prolong survival. Contrary to a de-escalating trend, our strategy was to create a safe and appealing clinical pathway to offer our oldest patients a standard-of-care surgical treatment. In 2020, we created the pGA > 70 program - a standardized perioperative geriatric assessment - dedicated to patients over 70y. Aware of the complex challenge of treating these patients with the coexistence of multimorbidity and geriatric syndromes, we considered an interdisciplinary teamwork to perform a multidimensional evaluation a priority, especially in frail patients who may benefit from pre-habilitation strategies.

The factors that drove this strategy were (1) the physiological resilience of many older adults over 80y with a significant expected survival; (2) the advances in breast surgery (with dedicated surgeons, shorter operative times, disseminated use of breast conservative surgery [BCS] with reduced morbidity and null mortality); (3) the growing evidence of safety in BC ambulatory surgery (demonstrated during the COVID-19 pandemic); (4) the advances in anesthesiology (with outpatient dedicated anesthesiologists and widespread locoregional blocks); (5) the

* Corresponding author at: Centro de Mama, Centro Hospitalar Universitário de São João, Alameda Prof. Hernani Monteiro, Porto 4200-319, Portugal.
E-mail address: fernando.osorio@chs.j.min-saude.pt (F. Osório).

<https://doi.org/10.1016/j.jgo.2023.101518>

Received 24 December 2022; Received in revised form 21 March 2023; Accepted 26 April 2023

reassurance, support, and availability of remote monitoring of home-hospitalization; (6) the active involvement of caregivers; (7) the ability to offer an alternative for patients who refuse surgery due to fear of being hospitalized; (8) and the prevention of delirium by keeping older patients at home in their familiar environment, rather than in the hospital [8–12].

Outpatient BC surgery is now a routine practice for patients under 80y. Advanced chronological age per se should not be a contraindication to same-day discharge after surgery. Our study aimed to extend it beyond the regulated 80-year-old limit.

2. Methods

This study included patients aged ≥ 80 y with BC selected for outpatient surgery with complementary home-based hospitalization. All patients proposed for surgery in the multidisciplinary team (MDT) were assessed in the pGA > 70 program. A patient-centered approach was carried out with sequential interdisciplinary appointments over the span of a single morning, to minimize hospital visits. Preoperative study protocol, socio-family evaluation, multidimensional CGA, anesthetic appointment, and nurses' counselling were done in a coordinated teamwork with the patient accompanied by her caregiver.

The feasibility of our clinical pathway implied three key points: (1) patient selection for outpatient surgery, coordinating patient's informed will, surgical and anesthetic suitability, and geriatric assessment endorsement; (2) patient's social and family support, including the availability of a dedicated caregiver; (3) perioperative monitoring, to provide safety for the patient, her family, and the surgical-anesthetic team. Definitive eligibility was based on consonant clinical criteria by the surgeon, anesthesiologist, and geriatric team. An additional and crucial advantage of CGA was the appraisal of whether the patient would benefit from an invasive procedure. A responsible adult companion available to accompany the entire perioperative period, as well as the patient living within 20 km or 30 min' drive from the hospital, were mandatory requirements. With no upper age limit, all informed and motivated patients with stable general health, controlled comorbidities, no significant functional or cognitive impairments, and a reasonable life expectancy were eligible.

The planned outpatient surgeries were the same as if the patients had undergone inpatient surgery. As such, no formal request was made to hospital's ethics committee. With the patient's agreement, informed consent for surgery was signed by the patient and caregiver. The operation was scheduled for the first operative period in the morning, allowing enough recovery time. In the afternoon, home discharge was evaluated by anesthesia and home-hospitalization teams. At patient's home, home-hospitalization unit maintained surveillance with remote monitoring of vital parameters and ensured two-daily visits. All logistics were foreseen for the occurrence of any unpredicted postoperative complications. Once home-hospitalization support was completed, patients returned to a personalized routine at our outpatient clinic, which included an individualized discussion of the proposed adjuvant therapy before the final MDT decision was made.

3. Results

This feasibility study included 20 females aged ≥ 80 y who underwent outpatient BC surgery from April 2021 to October 2022. All patients had early morning admission and same-day afternoon discharge after an uneventful recovery.

The clinical, pathological, and treatment characteristics are shown in Table 1. Median age was 84y. Nineteen patients had invasive BC, all luminal tumors. An 87-year-old patient with Paget's disease of the nipple had a ductal carcinoma in-situ. Prior to surgery, 90% of patients with invasive BC underwent neoadjuvant endocrine therapy (NAET) with an aromatase inhibitor, and a mean duration of 11.7 months. All had a suboptimal clinical response, but in only 50% a pathologic tumor

size reduction was observed. Regarding oncological history, five patients had a previous BC (three homolateral, two contralateral), two had lung cancer (one of them, a synchronous diagnosis), one had gastric cancer, and another had rectal cancer.

The geriatric assessment is shown in Supplementary Table 2. Median Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status was 1. Median score of G8 frailty screening tool was 14. We noted moderate dependence in 60% of patients on Barthel Index and mild to severe dependence in 65% of patients on Lawton-Brody Scale. Although only three patients reported previous falls, their risk was predicted in 55% of patients by Tinetti Test and in 85% by Timed-Up-and-Go Test. Although the ACS NSQIP® Surgical Risk Calculator tool is not validated for our population, we used it to estimate an above average risk of postoperative delirium in 10 patients. We subjectively predicted a high-risk of postoperative delirium in just three patients, according to our CGA. A Mini-Mental State Examination showed cognitive deterioration in one patient, who had recently been diagnosed with mild dementia. Eleven patients were ASA Physical Status class III and nine were class II. Mean Body Mass Index was 27.2 kg/m². Mini-Nutritional Assessment estimated a risk of malnutrition in 30% of patients. Median Charlson Comorbidity Index was 7. The most prevalent comorbidities were hypertension (80%) and dyslipidemia (60%). The most prevalent geriatric syndromes were a visual deficit (65%), polypharmacy (65%), hypoacusia (55%), and urinary incontinence (50%). Median Lee Index was 12 points, which indicates an average five-year risk of non-cancer mortality of 44–59%.

Eighteen patients underwent a BCS under general anesthesia plus regional blockade. One patient required a mastectomy due to a multifocal tumor, and another with an axillary relapse underwent axillary clearance. Most patients underwent a sentinel node biopsy. A micro-metastasis was identified in two patients, previously staged as cN0. Two patients avoided axillary clearance by undergoing targeted axillary dissection: one cN1, the other cN2, who underwent neoadjuvant endocrine therapy (NAET) became ypN1mi(sn). Axillary surgical staging was not performed in two patients.

None of the patients had postoperative pain. There was no surgical site infection nor venous thromboembolic events. There was no functional or cognitive deterioration. Using the Clavien-Dindo classification, our morbidity includes one grade IIIa complication (a hematoma requiring needle aspiration in a hypocoagulated patient) and two grade I complications (a hematoma and a seroma requiring no intervention). There were no readmissions nor 30-day mortality.

All patients and caregivers reported high-level satisfaction with the outpatient surgery plus associated home-hospitalization experience. At home, both felt a sense of security and support from the multidisciplinary hospital team. We had an average of two-day home-hospitalization stay.

4. Discussion

The pGA > 70 program is an integrated multidisciplinary teamwork for oncologic patients aged ≥ 70 y that enables a perioperative patient-centered CGA. In 2021, it was possible to expand same-day discharge BC surgery to patients over 80y. To our knowledge, this is a novel perioperative management for the oldest patients. It has created a reassuring alternative to patients who initially refused surgery due to their beliefs and fears, minimizing possible undertreatment. This approach also reinforces the added-value of CGA in the multidisciplinary oncologic decision-process. The temporal opportunity created by NAET allowed some frail patients to benefit from pre-habilitation strategies, mainly nutritional and functional interventions. This shared teamwork has allowed a paradigm shift, contributing to demystify dogmas regarding safety of outpatient surgery in older patients.

Our clinical experience with 18 octogenarians and 2 nonagenarians, well-selected for fitness, was very encouraging. It allows the surgeon to give an appropriate treatment to patients willing to undergo surgical

Table 1
Clinical, pathologic, and treatment characteristics.

Date of surgery	Age	cTNM staging	Clinical stage	uT size (mm)	Histology	Grade	ER status (%)	PR status (%)	HER2 status	Ki67 status (%)	Molecular subtype	NAET duration	Surgery	Anesthesia	pTNM staging	pT size (mm)	Surgical margins	Morbidity	Adjuvant radiotherapy
April 6, 2021	81	cT2 N0	IB	33	NST IC	G2	100	5	negative (0)	20%	Luminal B	19 months	SNB + BCS	general	ypT2 N0	41	R0	hematoma (IIa)	40Gy, 15 fractions
May 11, 2021	82	rcT1 N0	IA	18	NST IC	G2	95	20	negative (0)	not performed	Luminal B	-	BCS	general	rpT1c Nx	19	R0	0	not proposed
June 1, 2021	82	cT2 N0	IIA	25	NST IC	G2	100	0	negative (0)	not performed	Luminal B	3 months	SNB + BCS	general	ypT2 N1mi	22	R0	0	26Gy, 5 fractions
June 22, 2021	81	rcT1 N0	IA	9	NST IC	G2	100	100	negative (0)	1%	Luminal A	-	SNB + BCS	general	rpT1b N0	9	R0	0	40Gy, 15 fractions
July 27, 2021	95	cT4b N0	IIIB	31	NST IC	G1	100	100	negative (0)	not performed	Luminal A	20 months	BCS	local	ypT2 Nx	22	R1, profound (I)	hematoma	not proposed
July 27, 2022	89	rcT0 N1	evaluable	-	NST IC	G2	10	performed	performed	not performed	Luminal B	18 months	Axillary clearance	general	rypN1 ypT2 N0	-	R0	0	not proposed
September 21, 2021	80	cT2 N0	IIA	30	Mucinous IC	G3	100	10	negative (0)	not performed	Luminal B	21 months	SNB + BCS	general	ypT2 N0	33	R0	0	40Gy, 15 fractions
October 12, 2021	88	cT4b N1	IIIB	80	NST IC	G2	100	100	negative (0)	not performed	Luminal A	35 months	SNB + BCS	general	ypT2 N1mi	40	R0	0	40Gy, 15 fractions
November 23, 2021	91	cT3 N2	IIIA	60	NST IC	G3	70	90	negative (0)	not performed	Luminal B	18 months	SNB + BCS	general	ypT1s N1mi	5	R1, residual (DCIS)	40Gy, 15 fractions	
November 30, 2021	84	cT2 N0	IB	22	NST IC	G1	100	80	negative (0)	not performed	Luminal A	6 months	SNB + BCS	general	ypT1c N1mi	12	R0	0	26Gy, 5 fractions
February 15, 2022	85	cT2 N0	IIIB	28	NST IC	G3	100	0	negative 2+/-ISH	not performed	Luminal B	4 months	SNB + BCS	general	ypT2 N0	35	R0	0	40Gy, 15 fractions
April 12, 2022	87	Paget	0	10	DCIS	high grade	0	performed	performed	not performed	DCIS	-	SNB + BCS	general	pT1s N0	12 (DCIS)	profound	0	26Gy, 5 fractions
May 3, 2022	87	cT1 N0	IA	10	NST IC	G1	100	60	negative (0)	not performed	Luminal A	4 months	SNB + BCS	general	ypT1b N0	8	R0	0	26Gy, 5 fractions
May 10, 2022	84	cT1 N0	IA	14	Mucinous IC	G1	100	95	negative (0)	not performed	Luminal A	5 months	SNB + BCS	general	ypT1c N0	15	R0	0	40Gy, 15 fractions
June 1, 2022	83	cT2 N0	IB	22	NST IC	G2	100	30	negative (0)	not performed	Luminal A	3 months	SNB + BCS	general	ypT1c N0	12	R0	0	26Gy, 5 fractions
June 22, 2022	89	cT1 N0	IA	10	NST IC	G2	100	0	negative (1+)	not performed	Luminal B	9 months	SNB + BCS	general	ypT1a N0	3	R0	0	not proposed
August 16, 2022	81	cT1 N0	IA	16	NST IC	G2	100	90	negative (0)	not performed	Luminal A	12 months	SNB + BCS	general	ypT1c N0	18	R0	0	patient refusal
August 23, 2022	82	cT2 N0	IB	29	IC	G2	100	20	negative (1+)	not performed	Luminal B	6 months	Mastectomy	general	ypT2m N0	25	R0	0	not indicated
September 7, 2022	85	cT2 N0	IIA	30	NST IC	G3	100	100	negative (0)	13%	Luminal B	10 months	SNB + BCS	general	ypT2 N0	25	R0	seroma (I)	26Gy, 5 fractions
October 4, 2022	81	cT1 N0	IA	20	NST IC	G2	100	100	negative (0)	28%	Luminal A	7 months	SNB + BCS	general	ypT1c N0	15	R0	0	26Gy, 5 fractions

Legend: uT size: ultrasonographic tumor measure (mm); Histology: NST IC - No Special Type Invasive Carcinoma; DCIS - Ductal Carcinoma In Situ; Grade: Bloom-Richardson Grading System; NAET - Neoadjuvant Endocrine Therapy; Surgery: SNB - Sentinel Node Biopsy; BCS - Breast Conservative Surgery; pT size: pathological tumor measure (mm)

Table 2

Geriatric assessment.

Date of surgery	Age	Education level	Caregiver	G8	Barthel	Lawton-Brody	ECOG-PS	KPS	Holden	Tinetti	TUG	MMSE	Clock Drawing	Delirium prediction	SRC Postoperative Delirium	SRC Functional Decline	SRC Any Complication	ASA	BMI	MNA	CIRS-G	CCI	Oncologic history	Comorbidities
April 6, 2021	81	elementary school	daughter	14	100	8	0	100	5	25	11.1	28	normal	low risk	0.7%	1.3%	2.1%	II	26.8	14	7	7		Hypertension, diabetes
May 11, 2021	82	elementary school	daughter + grand daughter	15	85	8	1	80	4	22	15.2	29	not able	low risk	0.6%	1.2%	2.1%	II	33.2	11	7	7	Breast, 2011	Hypertension, obesity, dyslipidemia, peripheral vascular insufficiency, dizziness
June 1, 2021	82	elementary school	daughter	15	95	7	1	80	4	28	16.8	28	not able	low risk	0.8%	1.3%	2.0%	II	24.7	14	5	7		Hypertension, diabetes, dyslipidemia, ischemic stroke, encephalopathy
June 22, 2021	81	high school	daughter	15	100	8	0	100	4	27	10.0	30	normal	low risk	0.9%	2.6%	2.2%	II	28.1	12	9	6	Breast, 2012	Hypertension, chronic kidney disease G3a1, osteoporosis
July 27, 2021	95	elementary school	daughter	10	75	0	3	40	1	7	73.1	23	not able	high risk	1.8%	0.0%	4.1%	III	27.3	12	16	12		Peripheral vascular insufficiency, esophagitis, cholecystitis, dizziness
July 27, 2021	89	elementary school	daughter	13	90	3	2	60	4	23	29.3	23	not able	low risk	2.4%	0.0%	11.3%	III	30.8	11	9	11	Breast 2012	Hypertension, diabetes, peripheral vascular insufficiency, occlusive arterial disease
September 21, 2021	80	university graduate	daughter	16	95	1	2	50	4	24	18.6	27	normal	low risk	3.3%	0.1%	6.1%	III	28.2	10	9	8	Lung, 2009; Meningioma, 2019	Hypertension, diabetes, chronic kidney disease G3a1, nodular goiter, smoking (60UMAs)
October 12, 2021	88	unschool	neighbor	13	100	8	1	80	5	25	12.3	23	not able	low risk	2.5%	6.0%	4.7%	III	27.7	14	9	6		Hypertension, chronic kidney disease G3bA2, dyslipidemia, glaucoma, depression
November 23, 2021	91	university graduate	nephew	14	100	6	2	60	5	26	11.8	21	not able	high risk	8.2%	0.0%	5.6%	III	27.3	12	7	6		Dementia, diabetes
November 30, 2021	84	elementary school	husband + daughter	15	95	8	1	80	5	23	13.4	29	normal	low risk	0.8%	1.2%	2.0%	II	24.2	14	12	7	Lung, 2022 synchronous	Hypertension, previous stroke, gastroesophageal reflux, peripheral occlusive arterial disease

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Date of surgery	Age	Education level	Caregiver	G8	Barthel	Lawton-Brody	ECOG-PS	KPS	Holden	Tinetti	TUG	MMSE	Clock Drawing	Delirium prediction	SRC Postoperative Delirium	SRC Functional Decline	SRC Any Complication	ASA	BMI	MNA	CIRS-G	CCI	Oncologic history	Comorbidities
February 15, 2022	85	elementary school	husband	12	85	3	2	60	2	23	13.9	26	not evaluated	low risk	3.4%	0.0%	6.0%	III	33.3	11	13	8		Hypertension, diabetes, dyslipidemia
April 12, 2022	87	elementary school	son	14	95	3	1	80	4	21	14.5	30	normal	low risk	1.8%	0.0%	4.1%	III	26.6	14	9	8		Dyslipidemia, chronic gastritis, previous spine traumatic fracture
May 3, 2022	87	university graduate	nephew	13	100	8	1	90	5	28	9.2	not evaluated	not evaluated	low risk	1.1%	2.3%	2.2%	II	23.0	14	10	6	Breast, 2013	Hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation
May 10, 2022	84	elementary school	son	14	100	7	1	90	4	24	10.5	28	normal	low risk	1.0%	1.7%	2.9%	III	26.9	14	12	7	Gastric, 2019	Hypertension, glaucoma, dizziness
June 1, 2022	83	high school	grand daughter	15	95	7	1	90	5	21	12.1	not evaluated	not evaluated	low risk	1.3%	2.0%	3.7%	III	24.3	12	12	7		Hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, hyperlipidemia, valvular cardiac insufficiency, chronic obstructive pulmonary disease
June 22, 2022	89	elementary school	daughter	11.5	75	1	3	50	4	18	24.6	17	not evaluated	high risk	1.6%	0.0%	4.9%	III	30.0	13	12	6	Rectal, 2020	Hypertension, dyslipidemia, hypothyroidism
August 16, 2022	81	elementary school	daughter	8	100	6	2	60	4	22	14.6	not evaluated	not evaluated	low risk	0.8%	1.2%	2.0%	II	23.3	8	11	8		Dyslipidemia, previous stroke, atrial fibrillation, valvular cardiac insufficiency
August 23, 2022	82	elementary school	son	12	95	6	1	80	4	15	16.4	not evaluated	not evaluated	low risk	2.4%	22.7%	11.4%	III	30.2	13	18	8		Hypertension, diabetes, dyslipidemia, thrombocytopenia, hypothyroidism
September 7, 2022	85	elementary school	son	15	100	8	1	90	5	28	9.1	26	not able	low risk	0.6%	2.7%	3.1%	II	25.1	12	8	6		Hypertension, dyslipidemia

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Date of surgery	Age	Education level	Caregiver	G8	Barthel	Lawton-Brody	ECOG-PS	KPS	Holden	Tinetti	TUG	MMSE	Clock Drawing	Delirium prediction	SRC Postoperative Delirium	SRC Functional Decline	SRC Any Complication	ASA	BMI	MNA	CIRS-G	CCI	Oncologic history	Comorbidities	Geriatric syndrome
October 4, 2022	81	high school	son	8	95	6	1	70	4	14	12.6	not evaluated	not evaluated	low risk	0.5%	1.7%	2.7%	II	22.8	8	12	6	Breast, 2012	Hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, valvular cardiac insufficiency, renal lithiasis	Polypharmacy, urinary incontinence, anorexia, weight loss

Legend: G8 - Geriatric 8, frailty screening tool (0-17); Barthel - Barthel Index, Activities of daily living assessment tool (0-100); Lawton-Brody - Lawton-Brody Scale, Instrumental activities of daily living assessment tool (0-8); ECOG-PS - Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (0-4); KPS - Karnofsky Performance Score (0-100); Holden - Holden Test, gait assessment tool (0-5); Tinetti - Tinetti Test, falls assessment tool (0-28); TUG - Timed "Up and Go" Test (< 10s); MMSE - Mini Mental State Examination (0-30); Clock Drawing - Clock Drawing Test; Delirium prediction - our subjective prediction after CGA completed; SRC Postoperative Delirium - American College of Surgeons NSQIP® Surgical Risk Calculator Postoperative delirium prediction tool (average risk 0.5-1.2%); SRC Functional Decline - American College of Surgeons NSQIP® Surgical Risk Calculator Functional Decline prediction tool (average risk 1.2%); SRC Any Complication - American College of Surgeons NSQIP® Surgical Risk Calculator Any Complication prediction tool (average risk 1.9% for BCS, 5.4% for axillary clearance, and 7.0% for mastectomy); ASA - American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System (0-5); BMI - Body Mass Index; MNA - Mini-Nutritional Assessment (0-14); CIRS-G - Cumulative Illness Rating Scale - Geriatrics (0-56); CCI - Charlson Comorbidity Index (0-37); Schonberg Index - ePrognosis 5-year mortality online predictive tool; Lee Index - ePrognosis 5-year mortality online predictive tool

treatment, while avoiding unwarranted hospitalization and the associated possible cognitive deterioration. Corresponding to their preferences, patients were allowed to make their postoperative recovery at home. This is likely why none of our patients had postoperative delirium or functional decline. Additionally, unnecessary hospitalization costs were avoided, and the health-system desired higher rate of outpatient surgery was achieved. The perioperative CGA and postoperative home-hospitalization undoubtedly gave clinical confidence and safety to all participants - the patient, the caregiver, and the surgical-anesthetic team.

Although limited in its reproducibility by being a small, single-center cohort of older adults selected through committed interdisciplinary teamwork, this study sought to be an innovative and safe adaptation of the hospital's usual practice regarding BC surgery, focused on matching the autonomy and individual needs of patients aged ≥ 80 y. More than simply a cost-saving purpose, we hope to contribute to a better quality of individualized multidisciplinary BC treatment.

Author Contributions

Fernando Osório: Conception and design, provision of study patients, acquisition of data, manuscript writing, final approval of manuscript.

Helena Hipólito-Reis: Acquisition of data.

Paulo Almeida: Acquisition of data, data analysis and interpretation.

Joana Mourão: Manuscript writing, final approval of manuscript.

José Luis Fougo: Manuscript writing, final approval of manuscript.

Funding Source

This research study received no funding support.

Declaration of Competing Interest

None.

References

- [1] Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982 Mar 20;284(6319):869–70. <https://doi.org/10.1136/bmj.284.6319.869-a>.
- [2] LeMasters TJ, Madhavan SS, Sambamoorthi U, Vyas AM. Disparities in the initial local treatment of older women with early-stage breast Cancer: a population-based study. *J Womens Health (Larchmt)* 2017 Jul;26(7):735–44. <https://doi.org/10.1089/jwh.2015.5639>.
- [3] Matar R, Barrio AV, Sevilimedu V, Le T, Heerdt A, Morrow M, et al. Can we successfully De-escalate axillary surgery in women aged ≥ 70 years with ductal carcinoma in situ or early-stage breast Cancer undergoing mastectomy? *Ann Surg Oncol* 2022 Apr;29(4):2263–72. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-11140-5>.
- [4] Ward SE, Richards PD, Morgan JL, Holmes GR, Broggio JW, Collins K, et al. Omission of surgery in older women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival. *Br J Surg* 2018 Oct;105(11):1454–63. <https://doi.org/10.1002/bjs.10885>.
- [5] Wyld L, Reed MWR, Morgan J, Collins K, Ward S, Holmes GR, et al. Bridging the age gap in breast cancer. Impacts of omission of breast cancer surgery in older women with oestrogen receptor positive early breast cancer. A risk stratified analysis of survival outcomes and quality of life. *Eur J Cancer* 2021 Jan;142:48–62. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.10.015>.
- [6] Osório F, Barros AS, Peleteiro B, Barradas AR, Urbano J, Fougo JL, et al. Frailty-independent Undertreatment negative impact on survival in older patients with breast Cancer. *J Breast Cancer* 2021 Dec;24(6):542–53. <https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e45>.
- [7] Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014 Aug 20;32(24):2595–603. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8347>.
- [8] Flannery MA, Culakova E, Canin BE, Peppone L, Ramsdale E, Mohile SG. Understanding treatment tolerability in older adults with Cancer. *J Clin Oncol* 2021 Jul 1;39(19):2150–63. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00195>.
- [9] Durlaud HM, Kroman N, Kehlet H. Feasibility and safety of outpatient breast cancer surgery. *Dan Med J* 2018 Mar;65(3):A5458.
- [10] Murphy BL, Hanson KT, Hieken TJ, McLaughlin S, Gray RJ, Habermann EB. Patient-reported experience after outpatient breast surgery. *Am J Surg* 2019 Jul;218(1):175–80. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.12.004>.
- [11] Schwartz JC. Breast surgery in the time of global pandemic: benefits of same-day surgery for breast Cancer patients undergoing mastectomy with immediate reconstruction during COVID-19. *Plast Reconstr Surg* 2021 Aug 1;148(2):324e–5e. <https://doi.org/10.1097/PRS.00000000000008158>.
- [12] Tamminen A, Meretoja T, Koskivuo I. Same-day mastectomy and axillary lymph node dissection is safe for most patients with breast cancer. *J Surg Oncol* 2022 Apr;125(5):831–8. <https://doi.org/10.1002/jso.26799>.

6. Discussão

“Breast cancer therapy should be determined by a woman's physiologic age and psychological needs rather than her chronologic age.”

Mónica Morrow, 1994

6.1. Definição do subtratamento

A definição conceptual de subtratamento em Oncogeriatrics será sempre controversa. Poderá ser simplista: “menos tratamento que o *standard*”; ou mais complexa: “menos tratamento que o suportado numa recomendação clínica”, ou “menos tratamento que o proposto a uma doente mais jovem”, sendo (ou não) “associado a um pior prognóstico” [Clough-Gorr KM, 2012; Malik MK, 2013; DuMontier C, 2020]. Numa inédita revisão da literatura ficou bem demonstrada a falta de consenso e a imprecisão na definição e no significado prognóstico do subtratamento (ou do sobretratamento) no idoso com cancro. Só 5,5% dos 256 artigos analisados formulavam uma definição explícita [DuMontier C, 2020]. Este artigo de revisão propõe uma nova, lógica e abrangente definição de subtratamento (e do sobretratamento), que obriga à AGG e à pré-habilitação e concilia critérios centrados na doença e no doente. Assumem, estes autores, haver subtratamento sempre que se realiza um tratamento menos intensivo num idoso *fit* e (ou) quando não é providenciada uma intervenção não-oncológica para corrigir déficits geriátricos independentemente do tratamento escolhido. No outro extremo, há sobretratamento quando se trata uma doença oncológica que se prevê ficar assintomática durante o tempo de vida expectável do idoso ou sempre que não há benefício previsível dum tratamento intensivo num idoso frágil.

Nós também propusemos uma definição, questionável como qualquer outra. No nosso 1º trabalho, definimos o subtratamento quando: 1) o doente recusa a proposta terapêutica; 2) não é possível completar o tratamento proposto por intolerância; e 3) não é proposto um tratamento *standard* atendendo à idade avançada ou à fragilidade [Osório F, 2021]. Ao longo do nosso percurso assistencial, ao constatar a proficiência da AGG que implementámos na prática clínica no Centro de Mama do CHUSJ, fomos reconsiderando esta nossa definição. Mantendo sua semântica, procuramos simplificá-la e propomos agora definir o subtratamento sempre que uma proposta terapêutica *standard* não seja validada, adaptada ou desaconselhada pela AGG.

Definir o subtratamento oncológico no idoso obriga a considerar a evidência científica existente, a sequência e intensidade do tratamento multidisciplinar, ponderar os seus benefícios-riscos, os habituais *outcomes*, como a sobrevivência a prazo, mas também outros *outcomes*, individuais e adaptados às vicissitudes da idade geriátrica, como a

vontade esclarecida, as preferências e valores do doente, a minimização da toxicidade e a preservação da autonomia, da funcionalidade e do bem-estar. Baseados neste contexto multidimensional, alguns autores procuraram apurar um novo *outcome*, denominando-o “*overall treatment utility*”, e torná-lo um potencial padrão no desenho dos ensaios clínicos e na medição do impacto terapêutico em Oncogeriatría [Wildiers H, 2013; Rocque GB, 2019].

Associar uma visão holística à Medicina baseada na evidência é, pois, um imperativo em Oncogeriatría. Obviamente que adaptar e individualizar o tratamento oncológico dificulta a comparabilidade do seu impacto prognóstico. Como já vimos, existem há vários anos recomendações de várias sociedades científicas nacionais e internacionais para a integração da AGG no processo de decisão terapêutica em todos os doentes idosos com cancro [Extermann M, 2021; NCCN Older Adult Oncology, 2022; Sousa G, 2022]. Porém, mais do que a sub-representação de idosos nos ensaios clínicos, a ainda limitada generalização da AGG na prática clínica tem condicionado uma evidência adequada ao desígnio idealizado de disponibilizar um tratamento *standard* a todos os doentes oncológicos, incluindo os mais velhos [Hurria A, 2015; Rocque GB, 2019; DuMontier C, 2020]. Na referida revisão da literatura, só 52,7% dos artigos publicados sobre esta temática defendem a AGG para estratificar a decisão terapêutica (e só 26,2% estimulam a pré-habilitação de vulnerabilidades reversíveis antes dessa decisão) [DuMontier C, 2020]. Igualmente limitante, e uma das críticas habituais aos estudos observacionais que associam um pior prognóstico ao subtratamento, é o não esclarecerem o inevitável impacto das vulnerabilidades próprias da idade geriátrica [Bouchardy C, 2003; DuMontier C, 2020]. Foi precisamente o que demonstramos no nosso 1º trabalho, um estudo observacional prospetivo, numa série consecutiva de doentes tratadas em 2014, no qual foi estatisticamente evidente que o impacto negativo do subtratamento na sobrevivência foi independente da fragilidade individual da doente idosa [Osório F, 2021].

6.2. Reconhecer o subtratamento

Envelhecer é o maior e o mais previsível fator de risco (não modificável) para ter cancro. A adequação do tratamento oncológico no idoso e a previsível incidência crescente da doença oncológica num cada vez maior subgrupo populacional são preocupações clínicas e de Saúde Pública prenunciadas há mais de 4 décadas [Wilson CM, 1984; Greenfield S, 1987; Silliman R, 1989; Fentiman IS, 1990]. Num já longínquo estudo multicêntrico americano, a maior probabilidade de um tratamento inadequado nas doentes idosas com cancro da mama foi constatada e atribuída à idade cronológica avançada, às comorbilidades associadas, às preferências das doentes e, como principal

determinante, à atitude pouco racional, inconsistente e preconceituosa das equipas médicas assistentes [Silliman R, 1989].

Cinco artigos históricos foram visionários no reconhecer do subtratamento no idoso. Um, respondeu inequivocamente à questão de o tratamento ser menos intensivo na mulher idosa com cancro da mama [Allen C, 1986]. Um ano depois, de modo vanguardista foi afirmado o viés idade avançada que, ao não considerar a condição fisiológica, determinava um pior prognóstico [Greenfield S, 1987]. O terceiro, foi paradigmático ao correlacionar o pior prognóstico no idoso com o insuficiente conhecimento da doença oncológica e o seu subtratamento [Fentiman IS, 1990]. Outro, postulou o conceito “tumor indolente” sem deixar de constatar a maior probabilidade de um diagnóstico e estadiamento incompletos e um consequente tratamento subóptimo [Clark GM, 1992]. O quinto, prenunciou a decisão terapêutica na mulher idosa com cancro da mama definida pela idade fisiológica (e não limitada pela idade cronológica). Também colocou a questão - ainda hoje não totalmente esclarecida - do constatado pior prognóstico nas idosas ser atribuível à biologia da doença (que não deveria ser encarada como indolente) ou ao subtratamento [Morrow M, 1994].

A estratégia terapêutica em Oncologia deve procurar promover a saúde (na sua definição abrangente da OMS), prolongar a sobrevivência e minimizar a iatrogenia do tratamento multidisciplinar. No idoso, tal como em qualquer idade, acresce a obrigação de procurar conciliar a prevenção de uma causa de morte precoce e potencialmente evitável com a preservação da autonomia e do bem-estar. O dogma da “biologia indolente” ou “melhor biologia” da doença oncológica no idoso, muito disseminado para o cancro da mama, está em notório contrassenso com o estigma constatado do seu pior prognóstico. Como contrariar o óbvio? Como explicar uma maior mortalidade específica por cancro da mama, sobretudo depois dos 80 anos? Pelo diagnóstico mais tardio, num estadio mais avançado (pela exclusão do rastreio populacional)? Por uma resposta terapêutica desajustada a uma biologia tumoral diferente (que o aparente consenso na literatura contradiz)? Pelas comorbilidades e causas competitivas de morte? Pela ausência de *guidelines* padronizados de orientação terapêutica? Ou, por um inapropriado (e pior) tratamento? [Silliman R, 1989; Fentiman IS, 1990; Goodwin JS, 1994; Morrow M, 1994]. Procuramos com os nossos dois primeiros trabalhos contribuir para uma explicação. Fizemo-lo com estudos observacionais, pragmáticos e centrados na nossa prática clínica diária. De várias justificações possíveis, encontramos três claramente óbvias: 1) a não disponibilização de um programa de rastreio precisamente no subgrupo etário em que a doença é mais prevalente; 2) o limitado reconhecimento do valor acrescentado da AGG, como forma de melhor conhecer o doente idoso, num processo assistencial integrado e numa profícua cooperação entre oncologistas e geriatras; e 3) o nem sempre reconhecido ou assumido subtratamento oncológico.

6.3. Relevância prognóstica do subtratamento

O subtratamento oncológico na idade geriátrica é uma perene realidade histórica. Há que o identificar, pois tem consequências, surge sob várias formas e perdura por várias causas. O idadismo, o fatalismo complacente para com os mais velhos. O desconhecimento da idade biológica, da reserva funcional do idoso. A não valorização devida à AGG na prática clínica. O receio das comorbilidades e a ambivalente dificuldade e falta de treino sobre como com elas lidar. A sobrevalorização da fragilidade, validando o desescalar terapêutico. A desconsideração da vontade esclarecida do idoso em ser tratado, em assumir riscos previsíveis da iatrogenia. A evidência científica escassa, normalmente baseada em ilações de sub-análises. A escassez de ensaios clínicos convincentes. O exíguo conhecimento da biologia tumoral na idade avançada e os subsequentes dogmas terapêuticos. O paradoxo de reduzir o cancro da mama na idosa a uma doença luminal de baixo risco, tratável só com hormonoterapia. A complacência, que perdura, na omissão da cirurgia ou da radioterapia adjuvante. A convicção do não benefício da quimioterapia, a cautela excessiva quanto à sua toxicidade. A falta de tempo e de personalização, na rotina assistencial padronizada, no grupo oncológico multidisciplinar. A difícil quantificação da eficácia e do impacto prognóstico de cada uma das diferentes (e sequenciais) opções terapêuticas. A prevenível maior mortalidade específica por cancro da mama.

A questão-chave, transversal aos nossos trabalhos, foi a relevância prognóstica do subtratamento em Oncogeriatría. Mostramos uma prevalência muito significativa do subtratamento multimodal. No nosso 1º trabalho, identificamos um valor de 53,3%, que foi independente da fragilidade da doente [Osório F, 2021]. Valor muito similar aos 54% revelados num estudo unicêntrico em Chicago com 206 doentes com cancro da mama e idade superior a 70 anos, tratados entre 1978 e 1998 [Gajdos C, 2001]. Tal como os 50% constatados num estudo suíço, baseado no registo de cancro do cantão de Genebra, com 407 doentes com cancro da mama e idade superior a 80 anos (mediana de 84 anos) [Bouchardy C, 2003]. Num estudo retrospectivo no MD Anderson Cancer Center, no Texas, foi considerado ter havido subtratamento em 57% de 212 doentes com cancro da mama também com idade superior a 80 anos (mediana de 84 anos) [Van Leeuwen BL, 2011]. Dois anos depois, foram observados 51% num estudo unicêntrico em Nova Iorque com 382 doentes com cancro da mama e idade superior a 70 anos (mediana de 76 anos) [Malik MK, 2013]. Se, nestes estudos, não foi devidamente valorizado o impacto duma AGG, esta já foi contemplada num estudo prospetivo multicêntrico inglês, mais recente, com 326 doentes com idade igual ou superior a 70 anos (média de 77 anos), no qual se manteve esta constância percentual e se encontrou um valor de 50% de subtratamento na doença considerada de alto risco [Okonji DO, 2017].

Mais difícil é quantificar o impacto do subtratamento no prognóstico, ou seja, na sobrevivência específica, nomeadamente se o encararmos como um possível idadismo. A evidência na literatura é escassa [Haase KR, 2023]. No referido estudo suíço, um estudo observacional por não ser eticamente admissível um estudo randomizado, são impressionantes as diferenças na sobrevivência específica por cancro da mama aos 5 anos: 46% nas doentes não propostas para nenhum tratamento, 51% nas submetidas a hormonoterapia primária (com tamoxifeno), 82% nas submetidas apenas a mastectomia e 90% nas submetidas a cirurgia conservadora seguida de tratamento adjuvante. Mais impactante, ainda, é o facto de 40% destas idosas terem morrido devido ao seu cancro da mama [Bouchardy C, 2003]. Tal como no nosso 1º trabalho, também no nosso 2º trabalho identificamos uma menor sobrevivência global aos 5 anos no subgrupo etário acima dos 70 anos. Após o devido estudo estatístico, salientamos que esta diferença não foi somente devida a causas de morte não oncológicas, mas por termos constatado ter havido um subtratamento multimodal que condicionou um impacto negativo na sobrevivência específica por cancro da mama nas doentes mais velhas [Osório F, 2023].

6.4. Revisitar erros estratégicos conducentes ao subtratamento em Oncogeriatría

6.4.1. Melhor biologia tumoral

Postular um melhor prognóstico do cancro da mama na mulher idosa e justificar a esperada maior mortalidade pelas comorbilidades cardiovasculares é mais um *ageísmo*. Esta conceptualização, ainda hoje prevalente, é contraproducente pois suporta permissivamente o subtratamento.

Há vinte anos, um estudo de base populacional reforçou o conceito “tumor indolente” e postulou uma biologia tumoral mais favorável do cancro da mama nas idades mais avançadas [Clark GM, 1992; Diab SG, 2000]. Posteriormente muito citada na literatura, esta análise estatística realizada em duas bases de dados americanas com 50.828 e 256.287 doentes, nas quais foram estudadas 35.154 e 171.424 mulheres com mais de 55 anos, constatou uma associação do avançar da idade com características clinico-patológicas mais favoráveis (menor taxa de proliferação, maior proporção de recetores hormonais positivos, menos tumores HER2). Também verificou que a sobrevivência específica por cancro da mama aos 8 anos nas doentes com mais de 70 anos com tumores T1 N0 era sobreponível à sobrevivência estimada para a população geral, pelo que isso teria de ser considerado clinicamente aquando da decisão terapêutica [Diab SG, 2000]. Apesar do tamanho amostral impressionante, tratava-se de duas coortes antigas com doentes tratados entre 1973 e 1995 e muitos dados clinico-patológicos incompletos (tamanho do tumor, estadió ganglionar axilar, recetores hormonais, *status* HER2), o que limita a sua atualidade e o perpetuamento das suas conclusões.

Falar numa “melhor” biologia tumoral pode ser apelativo do ponto de vista semântico, ou até justificável estatisticamente, mas conceptualmente não faz sentido. A “indolência” de um tumor não pode ser quantificada como maior, ou menor, em função da idade ou do género. Contrariamente à conceção generalizada na literatura, nomeadamente num impressionante estudo retrospectivo com 1.201.252 doentes com cancro da mama em estadios 0-IV da NCDB, ou numa extensa revisão sistemática [Plichta JK, 2020; van Herck Y, 2021], a experiência que vivenciamos, no dia-a-dia, não comprova essa biologia mais favorável na mulher idosa. Não a verificamos nas coortes dos nossos dois primeiros trabalhos. Pelo contrário, constatamos um diagnóstico clínico mais tardio, frequentemente feito num autoexame ou por um cuidador aquando da higiene pessoal. Encontramos tumores em estadios mais avançados, tumores maiores e com maior envolvimento ganglionar axilar. Quanto às características histopatológicas, com uma única exceção - a maior prevalência de tumores G3 no subgrupo etário abaixo dos 45 anos - não encontramos uma doença mais agressiva nas doentes mais jovens, nem o oposto nas mais velhas. Com pequenas diferenças, estatisticamente não significativas, não encontramos discrepâncias na biologia tumoral entre os três subgrupos etários que estudamos. Tal como outros autores [Gajdos C, 2001; Malik MK, 2013; Grumpelt AM, 2016], nas doentes mais idosas, não encontramos tumores mais bem diferenciados, menos agressivos, de menor risco ou maior prevalência de recetores hormonais positivos que validassem um tratamento menos intensivo ou afirmassem um melhor prognóstico. O mesmo foi bem evidenciado num estudo americano retrospectivo com 3.947 doentes com cancro da mama caracterizados pelo seu subtipo intrínseco, através do estudo genómico PAM50. Constatou-se que a proporção dos subtipos moleculares mais favoráveis aumentava com a idade. Nas 802 doentes com mais de 70 anos, a prevalência de tumores luminais A foi de 39%, luminais B 32%, tumores HER2 11% e tumores basal-like 9% (em contraponto com 33%, 22%, 13% e 21%, respetivamente, do total da coorte). No entanto, após um ajuste estatístico ao subtipo molecular, ao tratamento realizado, ao estadio TNM e ao grau histológico, a idade avançada mantinha a associação a uma pior sobrevivência global aos 10 anos, mas não à sobrevivência específica por cancro da mama. Os autores atribuíram esta maior mortalidade global nos idosos a causas não oncológicas e concluíram afirmando de modo muito claro, tal como nós o fizemos no nosso 2º trabalho, que a idade cronológica não deve ser considerada um fator de prognóstico independente [Jenkins EO, 2014].

Contrariamos, assim, o contrassenso, recorrente na literatura, entre uma melhor biologia tumoral e um pior prognóstico do cancro da mama na mulher idosa. Um dos objetivos deste nosso 2º estudo foi precisamente conhecer melhor a doença e procurar possíveis padrões característicos, nomeadamente quanto ao cumprimento dos critérios de qualidade da EUSOMA, em diferentes subgrupos etários. Mostramos que o prognóstico individual é dependente das características clinico-patológicas e do estadio da doença oncológica, bem como do tratamento multimodal, e não da idade por si

mesma [Osório F, 2023]. Desmistificamos o paradoxo da melhor biologia da doença oncológica no idoso, pois embora o hospedeiro seja diferente, a doença é a mesma, sendo mais ou menos agressiva e devendo ser tratada como tal, de modo adequado.

6.4.2. Predominância das comorbilidades como causa de morte

As comorbilidades, definidas como as doenças concomitantes, são muito prevalentes na idade avançada e, em especial quando comprometem a funcionalidade, são um fator de risco independente e proporcional a uma maior mortalidade [Patnaik JL, 2011; Clough-Gorr KM, 2012; Kiderlen M, 2014]. Daí não ser fácil medir o impacto prognóstico da doença oncológica no idoso, sobretudo no doente frágil com multimorbilidade. É natural e expectável uma maior mortalidade nas idades mais avançadas, nem sempre atribuível à doença oncológica, antes resultante de covariáveis geriátricas. Como vimos, há mesmo quem considere que, no idoso, a mortalidade global se correlaciona mais com as comorbilidades limitantes e o estado funcional do que com a doença oncológica [Traa MJ, 2011; Jenkins EO, 2014]. Há uma competição de causas de mortalidade. Muitas doentes morrem com o cancro da mama e não do cancro da mama. Consequentemente, no idoso, a medição do impacto prognóstico de uma atitude terapêutica deverá ser feita, não pela sobrevivência global, mas pela sobrevivência específica por cancro da mama. Mesmo assim, tirar ilações desta última obriga a uma cuidadosa estratificação por comorbilidades e covariáveis geriátricas (que só a AGG possibilita) e à inexistência de dados incompletos quanto à causa e à circunstância da morte [Wear H, 2010].

Um estudo retrospectivo canadiano de base populacional procurou contribuir para melhor estimar o prognóstico no doente idoso com cancro. Através de uma análise das causas de morte em 82.037 doentes com idade superior a 70 anos submetidos a cirurgia oncológica, dos quais 22.811 (27,8%) por cancro da mama, os autores mostraram uma maior incidência de mortes por cancro do que por causas não oncológicas. A mortalidade global aos 5 anos teve uma incidência cumulativa de 37%, sendo em 21% atribuível à doença oncológica (bem menor, apenas 9,1%, para o cancro da mama) e em 16% por causas competitivas. Apesar de, na análise por subgrupos, estas últimas terem predominado no cancro da mama, no cancro da próstata, no melanoma, no subgrupo etário acima dos 85 anos e nos doentes com fragilidade, os autores concluíram que a cirurgia oncológica não deve ser considerada um sobretratamento [Chesney TR, 2021].

Correlacionada diretamente à multimorbilidade está a fragilidade, também ela com impacto direto apenas na sobrevivência global. Isso mesmo foi demonstrado num estudo retrospectivo com 2.411 mulheres com cancro da mama em estadio I-III e idade superior a 65 anos (mediana de 75 anos) categorizadas 49,5% como robustas, 29,4% como pré-frágeis e 21,1% como frágeis. Na análise multivariada, a fragilidade associou-se a um maior risco de mortalidade global, mas não à mortalidade específica por cancro

da mama [Yan CH, 2021]. Ou seja, no idoso, comparar apenas a mortalidade global pode implicar um viés de confirmação pois, quando as causas competitivas podem ser responsáveis por até 50-70% das mortes, pequenas diferenças na sobrevivência não podem ser atribuídas a opções terapêuticas diferentes.

A valorização do impacto prognóstico das comorbilidades não pode ser dissociado do tratamento menos intensivo que tradicionalmente é proposto aos doentes idosos. Tal foi evidenciado num estudo populacional holandês que comparou 127.805 doentes com cancro da mama em estadio 0-IV, tratadas entre 1995 e 2005: nas doentes com mais de 65 anos, houve menos cirurgia (mais mastectomia, menos cirurgia conservadora, menos cirurgia axilar), menos quimioterapia (embora mais hormonoterapia, como único tratamento) e menos radioterapia, o que condicionou uma maior mortalidade pelo cancro da mama. Neste estudo é ilustrada graficamente a diminuição proporcional da mortalidade por cancro da mama com o avançar da idade. Depois dos 75 anos passam a predominar as causas competitivas, como causa de morte, e depois dos 90 anos apenas pouco mais de 20% morrem pelo cancro da mama [Bastiaannet E, 2010]. Um estudo retrospectivo inglês com 14.048 doentes com cancro da mama, diagnosticado entre 1999 e 2007, também constatou uma pior sobrevivência específica aos 10 anos por cancro da mama na mulher idosa (84%, 77%, 67% e 66%, nos subgrupos etários 50-69 anos, 70-74 anos, 75-79 anos e ≥ 80 anos, respetivamente). Fazendo um estudo estatístico ajustado à mortalidade expectada, mostraram que o cancro da mama foi a causa de morte em 70%, 57%, 47% e 39% nos mesmos subgrupos 50-69 anos, 70-74 anos, 75-79 anos e ≥ 80 anos, respetivamente [Ali AM, 2011]. Um estudo americano, comparativo dos subgrupos etários extremos, salientou de modo ainda mais inequívoco a diferença na mortalidade específica por cancro da mama: 96% nas mulheres com menos de 40 anos em contraponto com 23% depois dos 80 anos [Wylid L, 2021].

Sabendo que as comorbilidades e a fragilidade são determinantes do prognóstico individual, que não podem deixar de ser ponderadas no processo de decisão terapêutica, fica a questão remanescente, de resposta complexa mas crucial, se haverá uma abordagem terapêutica insuficiente a condicionar uma concomitante maior mortalidade específica no doente idoso com cancro. Tal como outros, nos nossos dois primeiros trabalhos mostramos que, esta, é de facto maior e comprovamos a sua associação a um diagnóstico tardio, a um estadio da doença mais avançado, nomeadamente a nível do tumor primário e no envolvimento ganglionar axilar, e a um tratamento multimodal inadequado [Le Saux O, 2015; Wildiers H, 2022; Osório F, 2021 e 2023].

6.4.3. Privilegiar a qualidade de vida

O preconceito dogmático do idoso valorizar preferencialmente a sua autonomia e qualidade de vida em detrimento do tempo de vida não é generalizável. A qualidade de vida é multidimensional e tem grande variabilidade interpessoal [Shrestha A, 2019]. Como tal, não devemos fazer suposições precipitadas. A AGG é, aqui, fulcral para questionar e conhecer crenças, vontades, prioridades e preferências individuais do idoso e saber valorizá-las e incorporá-las no processo partilhado de decisão terapêutica [Scotté F, 2018]. Embora numa realidade sociocultural diferente da portuguesa, esta variabilidade é bem evidente num estudo qualitativo unicêntrico holandês. A 63 doentes oncológicos com mais de 70 anos (mediana de 76 anos) foi pedido telefonicamente para definirem a sua qualidade de vida. Respondendo a perguntas abertas, a funcionalidade física (70%), a saúde física (48%) e a funcionalidade social (41%) foram as dimensões mais valorizadas. Ao ser-lhes pedido que selecionassem respostas numa lista pré-definida, as prioridades mudaram significativamente: a preservação cognitiva, de 17% para 72%; o viver com familiares, de 27% para 70%; a autonomia, de 48% para 57%; o habitar na própria casa, de 3% para 48%; a saúde física, de 48% para 27% e os *hobbies* ou atividades de lazer, de 49% para 13% [Seghers PALN, 2022].

No desenvolvimento do *Age Gap Decision Tool* foi estudado o impacto na qualidade de vida sobre a informação técnica disponibilizada às doentes como suporte à decisão terapêutica. Neste estudo inglês multicêntrico, em 46 unidades de mama, com 1.399 doentes com mais de 70 anos (mediana de 77 anos) não houve diferenças na qualidade de vida aos 6 meses, nem na sobrevivência aos 36 meses nos dois ramos (intervenção *versus* prática clínica habitual). Contudo, a melhor informação disponibilizada às doentes no ramo intervenção contribuiu para haver uma maior omissão da cirurgia (21% *versus* 15,4%) e da quimioterapia adjuvante (menos 4,5%) [Wyld L, 2021]. Por sua vez, numa análise complementar do estudo japonês RESPECT, desenhado para avaliar a tolerabilidade e a eficácia da monoterapia com trastuzumab, em contraponto com a sua associação à quimioterapia, na doença HER2 nas doentes idosas ficou bem evidente que o impacto nos diferentes parâmetros da qualidade de vida foi transitório, durou pelo menos um ano mas desapareceu totalmente ao fim de três anos [Taira N, 2021].

Um adequado controlo locoregional também privilegia a qualidade de vida. Na doença luminal, optar pela hormonoterapia primária obriga a informar a doente idosa da evidência disponível sobre a sua resposta objetiva, sobre a possibilidade de tolerância farmacológica e a probabilidade de progressão dimensional ou reaparecimento local do tumor. O contraponto de manter uma lesão nodular perçecionada e palpável pela própria doente é transformar a “ferida” maligna (que, com o tempo, pode evoluir, ulcerar, sangrar, causar dor ou odor e necessitar de cuidados de enfermagem) numa “cicatriz” cirúrgica, através de uma cirurgia conservadora, de modo previsível e programado. O benefício da cirurgia na qualidade de vida foi bem explicitado no estudo

Bridging the Age Gap com 3.416 doentes com cancro da mama luminal (mediana de 77 anos). A aplicação do questionário QLQ-C30 da EORTC mostrou uma maior qualidade de vida nas doentes operadas após um *follow-up* de 24 meses [Wyld L, 2021].

Com o nosso 3º trabalho, mostramos a possibilidade de, ao propor um tratamento cirúrgico normalmente pouco desejado e muitas vezes recusado, corresponder às preferências individuais das doentes idosas. Salientamos que, ao disponibilizar uma cirurgia em ambulatório e toda a subsequente recuperação em casa, no ambiente familiar, oferecemos uma alternativa convincente e confiável que preserva a autonomia e a qualidade de vida.

6.4.4. Evidência insuficiente pela sub-representação dos idosos nos ensaios clínicos

As escassas recomendações específicas para os doentes idosos (pela sua sub-representação nos ensaios clínicos) e a consequente cautela na opinião de peritos conduzem ao subtratamento. Os ensaios clínicos não podem continuar a ser tão conservadores, formatados para uma conclusão positiva. Têm de ser inovadores, alargados e adaptados às particularidades da população geriátrica, com critérios de inclusão e exclusão redesenhados [Wildiers H, 2013; Hurria A, 2014 e 2015; Sedrak MS, 2021]. Têm de ser “geriatrizados”, pensados para a idade geriátrica com *endpoints* reconsiderados. Têm de ter uma metodologia pragmática (nas questões a responder) e, sobretudo, estratificada pelas covariáveis geriátricas [Bumanlag IM, 2022]. Têm de ter critérios uniformes no recrutamento de idosos com as suas comorbilidades e vulnerabilidades [Abbasi J, 2019]. Não podemos ter um viés de seleção e só escolher idosos *fit*. Ao definirmos como critério de inclusão um ECOG-PS 0-1 ou um CCI ≤ 1 excluímos uma coorte representativa do mundo real. Têm também de prever especificidades farmacocinéticas, interrupções precoces dos tratamentos em função da tolerância individual ou reduções de dose pré-estabelecidas (e não arbitrárias). Têm finalmente de garantir todo um suporte assistencial domiciliário individualizado, bem como envolver os cuidadores dos idosos, propósito que programamos devidamente e cumprimos no decurso do nosso 3º trabalho.

No momento presente, para o cancro da mama, temos um tratamento multidisciplinar com indicadores de qualidade mensuráveis e bem suportado em evidência científica. Re-testá-la na sub-representada população idosa não seria profícuo (e demoraria, no mínimo, dez anos), pelo que não podemos continuar a ansiar por ensaios clínicos ideais. Todavia, não devemos simplesmente extrapolar para os idosos essa evidência obtida em doentes mais jovens. Temos de confiar no bom senso e experiência dos peritos e nas suas recomendações para, na prática clínica, saber adaptar e individualizar as propostas terapêuticas através da AGG.

6.4.5. Omissão da cirurgia

O tratamento cirúrgico no cancro da mama operável deve ser independente da idade da doente, a menos que comorbilidades ou uma fragilidade limitante o contraindiquem. Na prática clínica, é claramente menos proposto na mulher idosa. Num estudo inglês, de base populacional, elaborado por um dos autores pioneiros da hormonoterapia primária, foram estudadas 37.113 doentes com cancro da mama tratadas em 2007. A proporção de doentes não operadas foi 7-10% antes dos 70 anos e depois deste limiar etário verificou-se um crescimento linear, bem explicitado graficamente, numa média de 3,1% por ano de idade, até atingir 82% depois dos 90 anos. Algumas razões constatadas neste estudo poderão ser válidas (a referida correlação da omissão da cirurgia com um CCI ≥ 1 , embora 72% das doentes com idade superior a 70 anos tenham registado um CCI de 0) mas outras são discutíveis (a maior probabilidade de omissão da cirurgia em tumores cT3 ou cN+) [Bates T, 2014]. Na Holanda, um estudo retrospectivo com 26.292 doentes com cancro da mama em estadio I-III e idade superior a 75 anos mostrou a evolução temporal do tratamento cirúrgico, ao longo de um período de 16 anos, que diminuiu de 90,8% das doentes em 1995 para 69,9% em 2011, sem contudo se observar um compromisso da sobrevivência global [de Glas NA, 2014].

A omissão da cirurgia e a generalização da hormonoterapia primária, na demanda de um tratamento não invasivo, bem tolerado e dirigido a um alvo biológico, mostrou ser com o tempo um *ageísmo* terapêutico. Houve autores que a criticaram veementemente, contrapondo, tal como para as doentes mais jovens, a obrigação de um eficiente e duradouro controlo locoregional [Dixon JM, 1992; Audisio RA, 2016]. Outros mostraram inequivocamente o seu impacto negativo na sobrevivência. Nos primórdios do já referido estudo *Bridging the Age Gap*, uma análise retrospectiva do registo de cancro em duas regiões inglesas, com 18.730 mulheres com cancro da mama com recetores de estrogénio positivos, tratadas entre 2002 e 2010, mostrou uma muito significativa diferença na sobrevivência específica por cancro da mama aos 5 anos: 89,9% nas 10.087 (53,9%) doentes operadas *versus* 69,4% nas 8.643 (46,1%) submetidas apenas a hormonoterapia primária. Os autores reforçaram que esta diferença era independente do estadio da doença, das comorbilidades e, mesmo, de uma idade mais avançada [Ward SE, 2018]. Nesse mesmo ano, o benefício da cirurgia foi igualmente demonstrado num estudo retrospectivo, na base de dados SEER, com 16.998 doentes com cancro da mama e idade superior a 80 anos (mediana de 84 anos), tratadas entre 2010 e 2013. Após um *propensity score matching*, foi constatada uma sobrevivência global e uma sobrevivência específica por cancro da mama significativamente maior nas 13.007 doentes submetidas a cirurgia, tendo-se verificado ainda uma melhoria adicional da sobrevivência naquelas submetidas a radioterapia adjuvante [Wang Z, 2018]. Também nós o mostramos nos nossos dois primeiros trabalhos. No 1º trabalho, numa coorte consecutiva, pequena mas ilustrativa da nossa realidade e estatisticamente válida,

comprovamos o impacto prognóstico negativo da omissão da cirurgia, que foi independente da fragilidade. De modo ainda mais evidente o mostramos, após o devido ajuste estatístico, no nosso 2º trabalho no subgrupo etário acima dos 70 anos. Nestes nossos dois trabalhos, a maior percentagem de omissão da cirurgia nas doentes mais velhas condicionou inequivocamente uma maior mortalidade específica por cancro da mama.

Com o nosso 3º trabalho, noutra perspetiva, mostramos ser possível e viável, na prática clínica hospitalar, oferecer uma alternativa, mais agradável para a doente, sobre como fazer a cirurgia. A proposta do regime de ambulatório sem pernoita, ou seja, com alta para casa no próprio dia da cirurgia, com o envolvimento dum cuidador diligente e o apoio pós-operatório do Serviço de Hospitalização Domiciliária, foi convincente e muito bem acolhida pelas nossas doentes octogenárias. Estas valorizaram a evicção do internamento hospitalar, a possibilidade de recuperação apoiada no seu meio familiar, a desmistificação da anestesia geral, a garantia de inexistência de dor no pós-operatório, bem como a preservação da mama (através de uma esclarecedora explicação gráfica da proposta cirúrgica). Para o cirurgião, a principal motivação foi a disponibilização de uma solução alternativa clinicamente segura e confiável. Numa coorte pequena e de limitada reprodutibilidade, conseguimos comprovar a redução do risco de deterioração cognitiva, o *delirium* induzido pelo internamento. Reforçamos que também para o CHUSJ foi uma solução sustentável e proveitosa ao poupar a necessidade de camas no internamento, ao aumentar a pretendida ambulatorização da cirurgia e ao reduzir em 31% os custos económicos em Saúde, como mostramos num trabalho complementar, já submetido para publicação.

6.4.6. Omissão de quimioterapia adjuvante

A quimioterapia adjuvante não deve ser omitida apenas pela idade avançada. Três estudos prospetivos salientaram a relevância da AGG nesta decisão terapêutica. Numa coorte de 109 doentes idosos (mediana de 73 anos) com cancro da mama, avaliados do ponto de vista geriátrico e da qualidade de vida, constatou-se que a quimioterapia adjuvante não teve impacto significativo na evolução clínica posterior nem nos marcadores bioquímicos do envelhecimento [Brouwers B, 2016]. O impacto da quimioterapia na qualidade de vida do idoso foi também avaliado numa esclarecedora sub-análise do estudo *Bridging the Age Gap*. Neste estudo inglês multicêntrico, realizado entre 2013 e 2018, foram incluídos 3.416 doentes. Destes, 504 (14,8%) apenas fizeram hormonoterapia primária e 2.811 (82,3%) foram submetidos a cirurgia. Dos operados, 1.520 (54,1%) tiveram doença considerada de alto risco, mas, destes últimos, só 376 (24,7%) foram submetidos a quimioterapia. Utilizando os questionários padronizados da EORTC, foram comparados os doentes submetidos a quimioterapia (mediana de 73

anos) com aqueles que não a fizeram (mediana de 78 anos). O impacto negativo constatado aos 6-12 meses em vários domínios da qualidade de vida foi temporário, tendo desaparecido ao fim de 18 meses [Battisti NML, 2021]. Noutro estudo com 291 doentes (mediana de 72 anos) e diferentes tipos de tumores malignos, só nos doentes classificados como frágeis houve um significativo declínio funcional e uma menor sobrevivência global após quimioterapia adjuvante [Rier HN, 2022].

Haverá, com certeza, uma resposta diferente à quimioterapia no idoso, atendendo à sua reserva fisiológica, à senescência celular e imunológica, às comorbilidades e às inevitáveis interações medicamentosas. Ter-se-á de conhecer melhor a farmacocinética e farmacodinâmica dos diferentes fármacos na população geriátrica. Recentemente, um estudo prospetivo americano em doentes com cancro da mama em estadio I-III e idade superior a 65 anos correlacionou-a com alguns dos denominados biomarcadores do envelhecimento. Verificou-se de modo independente o seu valor preditivo, pois as doentes com um valor inicial mais elevado, antes do tratamento, de marcadores séricos de inflamação como a interleuquina-6 ou a proteína C reativa eram mais propensas ao declínio da sua fragilidade com a realização da quimioterapia adjuvante [Ji J, 2023].

Ter-se-á, por isso, de personalizar a quimioterapia. À semelhança de outras doenças oncológicas, nomeadamente as hematológicas, é possível - mantendo uma intenção curativa - ponderar modificações nos esquemas terapêuticos tradicionais. Não pensar na dose máxima tolerável, mas recorrer a metodologias alternativas (esquemas menos intensivos, esquemas metronómicos, reduções de dose ou monoterapia), ou recorrer a medicamentos citostáticos mais antigos, menos potentes e reconhecidamente menos tóxicos [Feliu J, 2018; Tucci A, 2022]. A monoterapia metronómica, uma elegante administração de doses menores por via oral de modo contínuo, sem os habituais intervalos temporais, tem mostrado uma boa eficácia e um perfil de toxicidade aceitável em doentes idosas não candidatas aos esquemas convencionais [Biganzoli L, 2015]. Um exemplo da boa tolerância da quimioterapia metronómica surgiu na doença HER2 para doentes não candidatas à quimioterapia convencional com taxanos. Num ensaio randomizado da EORTC, a combinação da ciclofosfamida metronómica com o duplo bloqueio anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab), e T-DM1 se houvesse progressão, mostrou ser uma opção terapêutica segura e com baixa toxicidade em doentes idosas e frágeis com doença HER2 em estadio IV [Wildiers H, 2018 e 2022]. A correlação duma redução de dose de quimioterapia com o prognóstico foi recentemente estudada. Numa análise secundária do ensaio clínico HOPE, foram estudadas prospectivamente 322 doentes com tumores de alto risco e idade superior a 65 anos (mediana de 70 anos), submetidas a quimioterapia (neo)adjuvante. Constatou-se a necessidade de reduzir a dose além dos recomendados 85% em 21% dos doentes e, só nestes, se verificou um compromisso (pouco significativo) na sobrevivência global aos 5 anos [Sedrak MS, 2023]. Já o ensaio piloto ADVANCE não foi conclusivo. Contemplando uma AGG inicial, foram testadas prospectivamente reduções de dose pré-definidas em 40 doentes com mais de

70 anos e cancro da mama de alto risco em duas coortes: uma de tumores triplo negativos com a associação tradicional dum carboplatino ao paclitaxel (mediana de 75 anos) e a outra de tumores luminais B com ciclofosfamida e paclitaxel (mediana de 74 anos). Apesar de 70-80% dos doentes terem completado o protocolo previsto, os autores concluíram que não foram cumpridos os limiares de tolerabilidade idealizados em nenhuma das coortes [Freedman RA, 2023].

Um estudo multicêntrico, em oito hospitais espanhóis, com 398 doentes com mais de 70 anos (mediana de 77 anos), estudou o subtratamento e o sobretratamento nos doentes submetidos a quimioterapia em função duma estratificação pela avaliação geriátrica. Em 43% dos doentes foi administrado um esquema de quimioterapia menos intensivo (com redução de dose entre 15-50%), que foi mais frequente, não pela fragilidade, mas em função de uma intenção paliativa, uma idade mais avançada ou o compromisso da função renal. Os autores concluíram ter havido um tratamento inadequado em 48% dos doentes, sendo 15% subtratados (39% dos doentes *fit* fizeram uma quimioterapia menos intensiva) e 33% sobretratados (55% dos frágeis fizeram quimioterapia *standard*). Também verificaram não ter havido diferenças significativas quanto à toxicidade nem entre doentes *fit* ou frágeis, nem entre quimioterapia *standard* ou menos intensiva [Feliu J, 2021]. Contudo, mais desafiante que estas assunções sobre uma quimioterapia inadequada é conseguir comprovar o impacto prognóstico da sua omissão. Foi a resposta que procuraram os autores de um estudo com doentes que recusaram fazer quimioterapia. Estudando retrospectivamente 6.827 doentes com mais de 65 anos com cancro da mama luminal HER2 negativo com indicação para quimioterapia, atendendo a um risco elevado de recorrência no OncoTypeDx®, verificaram que, nas 1.378 mulheres (20%) que a recusaram, houve uma menor sobrevivência global aos 5 anos nas que tinham menos de 80 anos, mas não acima dos 80 anos [White MJ, 2023]. Porém, a conclusão deste estudo ficou condicionada pela restrição metodológica (só incluíram estadios iniciais (I e II), mulheres consideradas saudáveis (excluíram CCI ≥ 1), não estratificaram covariáveis geriátricas e, sobretudo, não estudaram a sobrevivência específica por cancro da mama), daí ser previsível não terem medido diferenças depois dos 80 anos.

No nosso 2º trabalho procuramos idêntico objetivo, sem o conseguir, tentando correlacionar o prognóstico com o cumprimento dos indicadores de qualidade da EUSOMA referentes ao tratamento sistémico. O cumprimento destes indicadores nas doentes no Centro de Mama do CHUSJ foi claramente menor no subgrupo etário acima dos 70 anos, não tanto para os indicadores referentes ao diagnóstico ou ao tratamento cirúrgico, mas de modo muito mais evidente nos indicadores referentes à radioterapia e à quimioterapia adjuvantes. Quanto a esta última, percecionamos que os critérios de qualidade da EUSOMA não são suficientemente discriminativos na doença luminal. Concomitantemente, por estes não terem sido desenhados de acordo com o nosso

propósito, verificamos ter sido infrutífero tentar tirar ilações prognósticas do cumprimento destas boas práticas recomendadas a nível europeu.

6.4.7. Omissão de radioterapia adjuvante

O propósito da adjuvância com radioterapia é um melhor controlo local da doença oncológica e indiretamente garantir um benefício na sobrevivência. Isso foi bem evidenciado na meta-análise histórica de dezassete estudos randomizados publicada pelo *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group*, que incluiu 10.801 mulheres com cancro da mama tratadas entre 1976 e 1999. Nela, ficou convenientemente explícito que o benefício da radioterapia adjuvante se manteve nas 1.340 doentes no subgrupo etário acima dos 70 anos: uma redução do risco de recidiva local ou à distância aos 10 anos de 17,7% para 8,8% ($p < 0,001$) [EBCTCG, 2011]. Um outro estudo retrospectivo, baseado na SEER e já referido, quantificou um ganho na sobrevivência global com a radioterapia adjuvante de 15,8% (7,4% após *propensity score matching*) aos 10 anos nas doentes mais velhas [Sun SX, 2015]. Contudo, na evolução do tratamento multidisciplinar na mulher idosa procurou-se avaliar a possibilidade de omitir a radioterapia em tumores de baixo risco para poupar o incómodo, a toxicidade e os custos económicos de um tratamento potencialmente desnecessário. Ao ser temporalmente tardio o benefício dado pela radioterapia adjuvante, muitos autores defendem que poderá não ser fulcral considerá-lo numa doente idosa com um tempo de vida expectável limitado.

A racionalidade de uma decisão terapêutica baseada em *cut-offs*, suportados por evidência estatística, retira valor ao bom senso e à experiência clínica, que são pedagógicos quando, perante valores próximos dum limiar pré-definido, há dúvidas no grupo oncológico multidisciplinar. Um exemplo bem demonstrativo sobre um possível viés com um *cut-off* etário é o provocatório estudo retrospectivo em duas coortes com 160.990 e 394.946 doentes, registados na NCDB americana. Neste original estudo foram graficamente ilustrados dois “planaltos” com uma diminuição abrupta entre eles, precisamente aos 70 anos (só 81%), da indicação para radioterapia adjuvante após uma cirurgia conservadora ao comparar ano-a-ano os grupos etários 50-69 anos (90-92%) e 71-80 anos (73-82%). Curiosamente, a radioterapia foi menos recomendada nas doentes com 70 anos sem comorbilidades (80,5%) do que nas doentes de 69 anos e um CCI ≥ 3 (81%) [Talcott WJ, 2023]. Um outro possível viés a considerar nesta tendência recente de desescalar opções terapêuticas no cancro da mama, como a cirurgia, ou a radioterapia, são as análises estatísticas somente focadas num único componente do tratamento multimodal. Ao desconsiderar a randomização *standard* por subgrupos de intervenção, a interação complementar (e potenciadora) do tratamento multimodal sequencial ou a devida valorização dos *outcomes* medidos em *follow-up* temporalmente adequados, surge a incerteza científica se uma boa intenção em omitir uma

determinada modalidade terapêutica, não obrigará à compensação noutra [Banyś-Paluchowski M, 2023].

Um estudo canadiano com 4.836 doentes com cancro da mama T1-2 N0-1 M0, submetidas a cirurgia conservadora entre 1989 e 1998, comparou três subgrupos etários (50-64 anos, 65-74 anos e ≥ 75 anos) e mostrou de modo inequívoco que a omissão de radioterapia adjuvante teve um impacto negativo significativo no controlo locoregional (recidiva local de 3% *versus* 9%), na sobrevivência global (90% *versus* 72%) e na sobrevivência específica por cancro da mama (94% *versus* 91%) após 7,5 anos de *follow-up* [Truong PT, 2006]. Tal como constatamos no nosso 2º trabalho, neste estudo a omissão da radioterapia aumentava no subgrupo etário mais avançado (26% *versus* 7-9%) e isso repercutia-se, não tanto na recidiva locoregional (3% *versus* 8%) ou na sobrevivência específica por cancro da mama (94% *versus* 88%), mas sobretudo e de modo significativo na sobrevivência global (83% *versus* 59%). Os resultados impactantes deste estudo canadiano não desencorajaram a identificação de subgrupos específicos com menor risco de recidiva locoregional que fossem candidatos potenciais à omissão da radioterapia adjuvante. Nesta demanda, salientaram-se dois ensaios clínicos prospetivos e randomizados, com evidência sustentada em longos *follow-up*. O pioneiro CALGB 9343 estudou 636 mulheres com mais de 70 anos com cancro da mama em estadio I e recetores de estrogénio positivos, tratadas entre 1994 e 1999 [Hughes KS, 2004]. Após um *follow-up* de 12,6 anos, não houve diferenças significativas na sobrevivência global nem na sobrevivência específica por cancro da mama, mas a recidiva locoregional passou de 4% aos 5 anos para 9% aos 10 anos no ramo só submetido a hormonoterapia adjuvante (com tamoxifeno), enquanto, no ramo submetido a radioterapia e tamoxifeno, passou de 1% para 1,9%, respetivamente. Curiosamente, a recidiva local, além de menos prevalente, foi mais tardia no ramo submetido a radioterapia. Ainda mais curiosa foi a ilação assumida sobre a não inferioridade da omissão da radioterapia adjuvante na sobrevivência ao considerarem o maior impacto das comorbilidades na mortalidade (só 6,3% das doentes morreram pelo cancro da mama). Não houve uma AGG, nem uma estratificação por covariáveis geriátricas, o que, perante um tempo de *follow-up* adequado (que mostrou uma sobrevivência específica por cancro da mama aos 10 anos muito baixa e equivalente nos dois ramos), condicionou os autores a apenas formularem a sugestão que na população idosa as causas competitivas de morte teriam maior influência na sobrevivência do que o próprio tratamento oncológico. Daí, provavelmente, a conclusão pouco efusiva sobre o benefício, não significativo, da radioterapia na sobrevivência: dependendo do valor atribuído à recidiva local, optar apenas por tamoxifeno adjuvante era uma alternativa razoável [Hughes KS, 2013]. O estudo PRIME II, com 1.326 doentes tratadas entre 2003 e 2009 com idades e tumores similares, corroborou o CALGB 9343 ao mostrar um risco de recidiva local de 4,1% aos 5 anos e 9,5% aos 10 anos se omitirmos radioterapia adjuvante e de 1,3% aos 5 anos e apenas 0,9% aos 10 anos se a fizermos, também sem

diferenças na sobrevivência específica por cancro, nem na sobrevivência global aos 10 anos [Kunkler IH, 2023]. Porém, estes dois estudos que asseguraram a segurança em omitir a radioterapia adjuvante em casos selecionados de tumores de baixo risco, e por isso muito citados na literatura, não podem ser generalizados para todos os tumores luminais pois tiveram um comprometedor viés de seleção ao excluírem os tumores com características histológicas mais agressivas. O CALGB 9343 não analisou tumores com grau de diferenciação histológica G3, nem avaliou a invasão linfovascular [Hughes KS, 2013]. Os tumores G3 estavam subrepresentados (menos de 5%) no PRIME II, tendo mesmo sido excluídos se simultaneamente fossem G3 e tivessem invasão linfovascular [Kunkler IH, 2023]. Estes factos impediram uma discriminação clara do risco de recidiva local em função das características clínico-patológicas do tumor. Tal como impossibilitou a sua correlação com a adesão e a resposta à hormonoterapia realizada, uma vez que o PRIME II mostrou adicionalmente que o grau de positividade dos recetores de estrogénio (8,6% de recidiva local se recetores muito positivos *versus* 19,1% se recetores pouco positivos) e a não aderência à hormonoterapia eram preditivos de recidiva local no ramo das doentes não submetidas a radioterapia [Ho AY, 2023]. Mais impactante foi a diferença não insignificante na recidiva local aos 10 anos evidenciada no PRIME II que tendo um *hazard ratio* de 10,4 ($p < 0,001$) significa um risco dez vezes superior de reaparecimento tardio da doença local que a doente idosa, se devidamente informada, poderá querer minimizar (mesmo que não venha a ter nenhum benefício na sobrevivência).

Estes dois ensaios clínicos modificaram a prática clínica estabelecida, promovendo a omissão da radioterapia nos tumores luminais de baixo risco na doente idosa. Um estudo retrospectivo com 25.723 doentes com mais de 70 anos, registadas na SEER, mostrou claramente essa tendência temporal: em 2015 foi quase três vezes mais provável a omissão da radioterapia relativamente a 2004 [Squeo G, 2020]. O mesmo constatamos quando procurámos ouvir as preferências das doentes. Podemos tirar ilações dum estudo qualitativo americano, já referido, que as indagou numa pequena coorte de mulheres saudáveis com mais de 70 anos, que eram postas perante um cenário hipotético de virem a ter um cancro da mama luminal de baixo risco. Depois de devidamente esclarecidas, 73% preferiam omitir a radioterapia após uma cirurgia conservadora da mama atendendo ao incómodo, à toxicidade e à falta de benefício no prognóstico [Wang T, 2020].

Por outro lado, os recentes avanços tecnológicos, cientificamente bem validados, questionam e tornam controversa a omissão da radioterapia. A maior sofisticação na delineação tridimensional de volumes e doses de tratamento, o surgimento da radioterapia parcial da mama e da radioterapia intra-operatória (numa única sessão) ou a generalização do (ultra)hipofracionamento facilitaram a sua aderência e tolerabilidade pela doente idosa [Díaz Gavela AA, 2020; Fuentes-Sánchez C, 2020; Montagna G, 2021]. A tolerância à radioterapia hipofracionada foi estudada num subgrupo etário extremo.

Num original estudo retrospectivo multicêntrico francês que analisou 44 doentes nonagenárias (mediana de 92 anos) com cancro da mama, os autores mostraram um controlo local e uma toxicidade aguda (41% sem toxicidade, 34% grau 1, 23% grau 2 e só 2% grau 3) e tardia (91% sem toxicidade) considerados aceitáveis [Méry B, 2014]. Daí termos a obrigação ética de esclarecermos a doente idosa sobre a evidência existente, o propósito, os benefícios e riscos de cada tratamento e a envolvermos na decisão terapêutica.

No já referido estudo do EUSOMA *Working Group*, numa coorte impressionante de 150.150 doentes com cancro da mama, ficou bem evidente que as doentes com idade superior a 70 anos fizeram significativamente menos radioterapia adjuvante, quer após uma cirurgia conservadora (82% *versus* 96% nas mais jovens), quer após uma mastectomia nos tumores pN+ (38% *versus* 51% nas mais jovens) [van Walle L, 2023]. Também constatamos este menor cumprimento dos indicadores de qualidade da EUSOMA no nosso 2º trabalho. Na análise estatística ajustada que realizamos, a radioterapia surgiu como tendo um efeito protetor, pequeno mas estatisticamente significativo, quanto à mortalidade específica por cancro da mama [Osório F, 2023]. Enquadrando devidamente a dimensão da nossa coorte, este dado reforça, na nossa realidade, a importância em valorizar um adequado controlo locoregional e consequentemente a obrigatoriedade de não omitir a radioterapia adjuvante nas doentes *fit* com uma esperança de vida expectada superior a 5-10 anos.

6.4.8. Não disponibilização da AGG

A perceção do papel e do lugar do idoso na sociedade sofreu uma mudança assinalável nas últimas décadas. Na Medicina e, em particular, na Oncologia para a acompanhar é essencial valorizar a AGG. A sua incorporação na decisão terapêutica multidisciplinar permite: 1) melhorar o prognóstico clínico através da seleção do tratamento mais adequado às necessidades e características de cada doente; 2) melhorar a comunicação clínica entre o doente e a equipa assistencial; 3) envolver o doente no processo de decisão terapêutica, validando a sua autonomia e vontade esclarecida; 4) pré-habilitar vulnerabilidades corrigíveis; 5) estimar o tempo e a qualidade de vida expectadas; 6) minimizar a iatrogenia ao prever a tolerância e o benefício das diferentes propostas terapêuticas, e assim, 7) estabelecer se uma determinada intervenção é possível, ajustada e justificada; e 8) promover uma maior racionalidade e confiança na decisão colegial do grupo oncológico, de modo a 9) poder individualizar o tratamento oncológico, prevenindo o subtratamento e o sobretratamento. Sem esquecer que, a AGG, como vimos, prioriza a 10) preservação da funcionalidade e do bem-estar no idoso.

Também essencial é definirmos a conceptualização estratégica do idoso em Saúde. Mantemos a complacência tradicional e permanecemos focados na fragilidade, ou priorizamos o conceito oposto e, correspondendo à referida mudança, valorizamos a resiliência, definida como a capacidade de superar adversidades e regressar ao normal [Witham MD, 2015; Williams GR, 2020; George T, 2023; Hamaker M, 2023].

A coorte do nosso 1º trabalho (mediana de 77 anos) evidenciou esta resiliência. Metade das nossas doentes autoavaliou a sua saúde como boa. No G8, ao responder à questão que permite essa autoavaliação, 51,6% das nossas doentes consideraram ter uma saúde igual ou melhor que outras pessoas da sua idade. Nas doentes que responderam aos questionários sociodemográficos, 91,4% referiram ter gosto em viver, 71,4% não tinham sofrido nenhuma queda, 47,1% sentiam-se mais jovens que a sua idade cronológica e 45,7% eram completamente independentes nas suas ADL com um ECOG-PS de 0. Muito significativo foi apenas 7,2% das nossas doentes terem tido duas ou mais quedas nos seis meses anteriores, pois conhecemos bem a correlação direta da história de quedas com os *outcomes* cirúrgicos [Jones TS, 2013]. Noutro âmbito, atendendo à potencial interferência da depressão, ou mesmo da solidão, na vontade em ser tratada, constatamos que só 15,7% das nossas doentes estavam deprimidas ou viviam sozinhas. Concomitantemente, é fundamental ter sensibilidade para identificar síndromes geriátricas potencialmente condicionadoras de um subtratamento se forem, elas próprias, barreiras limitantes quer às propostas terapêuticas por parte da equipa assistencial, quer à sua aquiescência pela própria doente idosa. Pois, embora no nosso 1º trabalho apenas 15,7% das doentes referissem viver sozinhas, não surpreendentemente na prática clínica posterior, identificamos na avaliação social entretanto realizada uma considerável prevalência de solidão e desamparo social. Também aqui a AGG é essencial para poder conhecer e orientar as doentes idosas quanto às suas necessidades sociais, nomeadamente na operacionalização logística do acesso e no apoio nos custos económicos dos tratamentos oncológicos. Porque esta subestimada fragilidade social, de respostas complexas mas urgentes, está intimamente associada à toxicidade financeira, duas expressões semanticamente elegantes que conjuntamente constituem uma preocupação emergente [Smith GL, 2022].

A imprescindibilidade de identificar a fragilidade limitante associada à vontade em seleccionar um subgrupo significativo de idosos *fit*, transpondo para a prática clínica a sua resiliência, criou-nos a obrigação ética de implementar uma AGG a nível hospitalar. Trabalhando diariamente no CHUSJ, um hospital universitário, polivalente que reúne todas as valências e especialidades clínicas e não clínicas indispensáveis a esta avaliação multidimensional fomos estimulados superiormente a montar uma equipa pluriprofissional e, mesmo limitados por não dispormos de um espaço físico próprio, a desenvolver no dia-a-dia um processo assistencial interdisciplinar, integrado e protocolado. Tem sido estimulante e gratificante este percurso contínuo de ir construindo, adaptando e aperfeiçoando progressivamente as soluções mais adequadas

e eficientes, sempre focados num melhor cuidar em Oncogeriatrics. Só a estratificação das covariáveis geriátricas minimiza o subtratamento no idoso *fit* e previne o sobretratamento no idoso frágil. Intencionalmente, começamos em “ponto pequeno” com as nossas doentes idosas no Centro de Mama do CHUSJ. A mais-valia clínica no suporte individual ao processo de decisão terapêutica com o nosso modelo de avaliação multidimensional, experimentado nos últimos dois anos, tornou-se uma rotina relevante e compensadora no grupo oncológico multidisciplinar. Numa análise preliminar, só apresentada internamente, dos últimos dois anos, 2021 e 2022, das 247 doentes com cancro da mama e idade superior a 70 anos (26,9% de um total de 918 doentes), tratadas no Centro de Mama do CHUSJ, 210 (85%) fizeram o rastreio de fragilidade G8, tendo 137 (65,2%) sido consideradas frágeis (mediana de 12 no G8), das quais 123 (89,8%) foram propostas e submetidas a uma pré-habilitação. Nas doentes consideradas *fit*, 73,8% fizeram um tratamento *standard* e 26,2% um tratamento adaptado. Nas doentes consideradas frágeis, a sua maioria (59,3%) foi submetida a um tratamento adaptado, 17,9% fizeram um tratamento considerado *standard* e 22,8% apenas um tratamento de suporte.

Cumprido o imperativo ético de melhor conhecer a doente idosa, pela abordagem holística da AGG, tivemos complementarmente de saber envolvê-la no processo probabilístico de decisão terapêutica. A doente idosa, pela sua experiência de vida, compreende as limitações e constrangimentos de uma proposta terapêutica. Tal como, melhor que ninguém, conhece a sua circunstância e aceita com agrado a necessidade da equipa assistencial a conhecer melhor. Sabendo ouvir a doente idosa e dispondo do suporte multidimensional da AGG, defendemos a implementação de uma estratégia terapêutica individualizada, mas minimamente padronizada, em função das preferências de cada doente e das características clinico-patológicas de cada tumor. Para exemplificar, na doença luminal iniciamos a hormonoterapia o mais cedo possível, logo após a confirmação do diagnóstico. Bem tolerada, permite-nos criar uma oportunidade temporal (de 3, 4, 6 ou 12 meses) para realizarmos a AGG e, caso necessário, implementarmos estratégias de pré-habilitação. Depois de melhor conhecer a doente validamos a intenção terapêutica. Numa doente *fit*, fazemo-lo com intenção curativa, beneficiamos do intuito neoadjuvante da hormonoterapia já realizada e avançamos então para cirurgia (com ou sem radioterapia ou quimioterapia adjuvantes). No outro extremo, perante uma doente frágil em que comprovamos objetivamente não haver benefício dum tratamento mais intensivo, adotamos uma intenção paliativa mas fazemo-lo de modo adequado com o propósito da hormonoterapia primária. Já nos tumores triplo negativos ou na doença HER2 não temos tempo para esta temporização. Temos de programar a AGG com maior celeridade para definir e validar o benefício das diferentes opções de tratamento oncológico. Após esta validação, nestes 2 subtipos normalmente propomos a cirurgia como primeira opção terapêutica. Fazemo-lo, neste subgrupo etário, devido à previsível menor tolerância à maior toxicidade do tratamento

médico neoadjuvante comparativamente com aquele realizado em contexto adjuvante. Este último, será decidido posteriormente no grupo oncológico multidisciplinar após a integração das conclusões emanadas da AGG.

Para um cirurgião, uma das mais perturbadoras síndromes geriátricas pela iatrogenia induzida é o *delirium* pós-operatório. Acontece quando submetemos uma doente idosa a uma cirurgia, mesmo que pouco intrusiva como a cirurgia mamária, e a encontramos, na manhã seguinte no internamento, confusa, desorientada no tempo e no espaço e numa agitação psicomotora. Esta síndrome neuropsiquiátrica, também denominada o “7º sinal vital”, reflete uma deterioração cognitiva transitória e flutuante que tem um significativo custo económico (pelo inevitável prolongamento do tempo de internamento) e, sobretudo, um tremendo impacto individual, familiar e social (pelo sofrimento, compromisso funcional, maior risco de institucionalização e, mesmo, de mortalidade precoce) [Prayce R, 2018; Hoffmann AJ, 2023]. Embora considerada como muito prevalente, podendo ocorrer até 20% dos idosos operados, nem sempre é reconhecida ou diagnosticada clinicamente [Bellelli G, 2014; Mohanty S, 2022]. Por outro lado, ao ter uma etiologia complexa e fatores de risco pouco esclarecidos, a ocorrência do *delirium* é difícil de prever, mesmo recorrendo a ferramentas *online* baseadas na inteligência artificial [Buchan TA, 2020; pipra.ch, 2022]. Num estudo retrospectivo com 1.257 doentes oncológicos com idade superior a 65 anos, submetidos a cirurgia em 2018 e 2019, no Memorial Sloan Kettering Cancer Center, em Nova Iorque, foi evidenciada uma prevalência de apenas 3,7% de *delirium* pós-operatório e não foi inequivocamente demonstrada a sua associação com a fragilidade. Os autores concluíram que, para a sua prevenção, mais do que valorizar a fragilidade, o foco deve ser a avaliação pré-operatória da função cognitiva, ela sim, se diminuída, correlacionada com um maior risco de *delirium* [Hoffmann AJ, 2023].

Consensual na literatura, a melhor forma de prevenir o *delirium* pós-operatório é a evicção, não do tratamento cirúrgico, mas de um desnecessário internamento hospitalar, num ambiente físico diferente das suas referências habituais que o doente idoso receia e estranha. Assim o mostramos no nosso 3º trabalho com uma inovadora mudança conceptual ao estender a ambulatorização da cirurgia mamária às doentes octogenárias com cancro da mama. Nenhuma delas sofreu uma deterioração funcional ou cognitiva, nomeadamente o *delirium* pós-operatório, num claro contraste com os 50% de risco aumentado estimados pela ferramenta clínica *Surgical Risk Calculator* da ACS NSQIP® ou com os 15% calculados subjetivamente pela nossa AGG. Num bom exemplo da proficiência da AGG, com o inestimável apoio dos Serviços de Anestesia, de Cirurgia de Ambulatório e de Hospitalização Domiciliária, num trabalho de equipa bem interligado, foi viabilizada uma cuidadosa e padronizada seleção de doentes e rentabilizado todo o processo assistencial peri-operatório. Deste modo, contribuímos para desmistificar dogmas e limites respeitantes à idade cronológica e à segurança da cirurgia oncológica em ambulatório.

7. Conclusão

*“Treatment of older patients should be part of the mainstream of oncological practice.
The same rigour should be applied as for younger people.”*

Ian Fentiman, 1990

A Oncogeriatría está a revolucionar a prática clínica em Oncologia [Rocque GB, 2019]. Não apenas devido à sua relevância epidemiológica e volume assistencial crescente, mas por expor a premência de conciliar a Medicina clínica, a Medicina humanista, a Medicina narrativa com a Medicina baseada na evidência, a Medicina tecnológica e a Oncologia de precisão. Ou seja, está a impor uma abordagem clínica personalizada, holística e não normalizada.

A Oncogeriatría congrega, numa abordagem pluridisciplinar, os propósitos da avaliação geriátrica com os princípios basilares do tratamento oncológico. Integra no processo de decisão terapêutica em Oncologia, com rigor e precisão, conceitos fundamentais como a idade biológica, a fragilidade (ou a resiliência, o seu contraponto) e a reserva funcional de cada idoso. Numa analogia clínica, concilia o habitual estadiamento da doença oncológica com o “estadiamento” do envelhecimento [Dale W, 2009]. Só dispondo de tempo, indispensável a uma boa comunicação clínica, conseguimos conhecer cada doente e respeitar a sua autonomia e vontade esclarecida. Só assim conseguiremos evidência preditiva e prognóstica para individualizar a decisão terapêutica.

O prognóstico da doença oncológica no idoso depende de uma desafiante, harmoniosa e contínua adaptação da melhor abordagem terapêutica à sua idade biológica. No cancro da mama, o moderno tratamento multidisciplinar, baseado em boa evidência científica, garante um prognóstico muito favorável. Não o podemos desconsiderar nem sonegar à população geriátrica. Não faz sentido continuar a lamentar a sub-representação dos idosos nos ensaios clínicos. Nem será racional querer repeti-los neste subgrupo etário. Temos, entretanto, o imperativo ético de proporcionar, com racionalidade e bom senso clínico, a evidência já disponível às doentes mais velhas.

Perante o diagnóstico de uma doença oncológica num idoso, não a encarar como uma potencial causa evitável de mortalidade precoce, ou condicionar um tratamento potencialmente benéfico atendendo apenas à idade avançada, é um *ageísmo* e uma forma de subtratamento. Conhecemos, e mostramos, o impacto negativo do subtratamento na sobrevivência. Não podendo ignorar a idade cronológica, nem subestimar a esperança de vida no idoso nem a sua multimorbilidade, a única opção é conhecer o doente e a doença oncológica.

Como fazê-lo? A AGG é a solução para minimizar o subtratamento. A operacionalização tática da Oncogeriatría. A resposta validada, sustentada em evidência credível e reproduzível. O suporte objetivo à falibilidade da decisão multidisciplinar. Um processo multidimensional, centrado na pessoa (não na doença) e focado no bem-estar e na autonomia do idoso. A metodologia multidimensional com rigor tangível para mensurar o prognóstico individual e o potencial benefício-risco de uma proposta terapêutica. A prevenção exequível do subtratamento [DuMontier C, 2020].

A temática do subtratamento no idoso com cancro não é consensual. Nem sequer é considerado como termo MeSH (que, oportunamente, propusemos). Analisando as definições propostas na literatura, reconsideramos a nossa proposta inicial. Procuramos simplificá-la, definindo o subtratamento sempre que uma proposta terapêutica *standard* não seja (in)validada pela AGG. O que obriga à implementação e disseminação desta, na rotina hospitalar, como *standard of care* numa adaptação à nova realidade demográfica. Um rastreio de fragilidade, como o G8, ou alternativas abreviadas, como as CSGA, são apenas isso, ferramentas de rastreio, úteis, mas com valor clínico limitado por não incorporarem estratégias de pré-habilitação. A AGG muito mais que captar um instantâneo fotográfico permite, precisamente pelo empoderamento propiciado pela pré-habilitação, uma visão cinematográfica dinâmica, sendo um complemento positivo à intenção terapêutica, um garante diferenciador da tolerância a um determinado tratamento e, ainda, um suporte de retaguarda ao longo do tratamento oncológico. O propósito da avaliação geriátrica não pode, pois, restringir-se a uma seleção negativa para não tratar ou uma justificação para desescalar opções terapêuticas.

A AGG respeita o princípio ético da beneficência. Se encarada como um “biomarcador” possibilita, repetimos, a objetividade preditiva indispensável a uma adaptação pragmática e personalizada do tratamento oncológico: identifica a doente idosa *fit* candidata a um tratamento *standard*; caracteriza a doente frágil, procura pré-habilitá-la para melhor tolerar o tratamento apropriado; e garante o suporte factual a um tratamento paliativo na doente com fragilidade limitante, não passível de pré-habilitação. Deste modo, a AGG minimiza o subtratamento, mas também previne o sobretratamento. Só a AGG permite conhecer o doente e contextualizar as suas preferências. Só as estimativas pragmáticas da AGG permitem medir o real impacto do tratamento oncológico no tempo e na qualidade de vida no doente idoso, daí ser obrigatória a sua inclusão no desenho de futuros ensaios clínicos. Só a AGG responde categoricamente às questões pertinentes colocadas há três décadas por Ian Fentiman e Mónica Morrow: como respeitar os princípios basilares do tratamento oncológico no idoso, como minimizar o subtratamento e melhorar o prognóstico ou como equilibrar probabilidade de cura, toxicidade e qualidade de vida.

Enfatizando a pertinência impreterível da Oncogeriatría, concluímos este nosso trabalho académico contribuindo para um maior reconhecimento e uma melhor definição do subtratamento no doente idoso com cancro. Quantificamo-lo e comprovamos o seu impacto negativo na sobrevivência. Subsequentemente, para o minimizar, implementamos um modelo de AGG (e a inerente pré-habilitação multidimensional), metodologia clínica devidamente validada, que se mostrou exequível, sustentável e proficiente na prática clínica. Numa pragmática correspondência da perspetiva do cirurgião com as preferências individuais das doentes mais idosas, só possível pelo inestimável contributo da AGG, fizemos uma prova de conceito exemplificativa do benefício no bem-estar e no prognóstico com um modelo integrado de tratamento cirúrgico em regime de ambulatório do cancro da mama na idade geriátrica.

8. Perspetivas futuras

No desenho inicial do nosso trabalho académico no Programa Doutoral em Medicina procuramos validar um modelo assistencial alternativo na doente com cancro da mama em idade geriátrica. Todavia, a sua implementação na prática clínica, no Centro de Mama do CHUSJ, que, entretanto, fomos fazendo conseguiu-o de modo inequívoco e com maior brevidade. Temos, agora, novos propósitos e perspetivas:

ambicionámos a formalização institucional de uma Unidade de Oncogeriatría, idealmente no âmbito do Centro Académico Clínico, numa simbiose assistencial e científica profícua entre o CHUSJ e a FMUP;

ambicionámos alargar a disponibilidade do nosso modelo de AGG protocolada a todos os doentes oncológicos em idade geriátrica no CHUSJ, através do envolvimento ativo de jovens médicos com motivação académica;

ambicionámos a priorização de uma *clinical pathway* - uma “Via Verde Oncogeriátrica” - para o doente idoso com cancro que envolva um processo assistencial, administrativo e logístico dedicado no CHUSJ;

procurámos implementar um programa de formação pré e pós-graduado de Oncogeriatría na FMUP, em colaboração com o Núcleo de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna e o Grupo de Trabalho de Oncologia Geriátrica da Sociedade Portuguesa de Oncologia;

procurámos o desenvolvimento informático de um modelo de predição, baseado na aprendizagem automática, que viabilize um algoritmo de apoio à decisão terapêutica no doente idoso. Com a sofisticação tecnológica atualmente disponível não é suficiente conformarmo-nos com um registo informático passivo e fechado, temos de procurar desenvolver um programa dinâmico que rentabilize a riqueza dos registos clínicos não estruturados. Procurámos criar valor prognóstico e preditivo pela integração prospetiva da informação da AGG multidimensional, da caracterização social e familiar em interligação com a biologia tumoral, as características anatomopatológicas e moleculares e o estadiamento da doença oncológica. Procurámos, como último objetivo, a capacidade de predição do impacto das diferentes opções terapêuticas, das suas complicações e benefícios na qualidade de vida e na sobrevivência no doente idoso;

procurámos a promoção de ensaios clínicos dirigidos ao doente idoso com cancro pelas suas inegáveis mais-valias científicas e económicas. A tradicional boa receptividade das nossas doentes idosas para colaborar em estudos científicos, tal como a sua

fragilidade social e económica, dar-nos-á competitividade no recrutamento de voluntários neste subgrupo populacional. Para além da ambição de integrar grupos cooperativos nacionais e internacionais, como o grupo SOLTI ou a EORTC, temos já idealizados 4 ensaios da nossa iniciativa que procuraremos implementar no curto prazo:

- # um estudo prospetivo comparativo do impacto na decisão terapêutica da participação presencial do geriatra na reunião de grupo oncológico com 2 coortes anteriores (um histórico de decisões sem AGG e a atual já com a incorporação da AGG);

- # um rastreio mamográfico personalizado, complementar ao atual rastreio populacional, para as mulheres com idade até aos 80 anos selecionadas em função do seu risco individual e de uma esperança de vida estimada superior a 10 anos;

- # um estudo multicêntrico para avaliar o benefício na sobrevivência e os riscos na qualidade de vida da associação de trastuzumab à hormonoterapia adjuvante em doentes com tumores luminais B HER2 positivo (não candidatas pela sua fragilidade à associação *standard* com quimioterapia);

- # um estudo multicêntrico para avaliar o benefício na sobrevivência e os riscos na qualidade de vida de esquemas não padronizados de quimioterapia (alguns antigos e já não utilizados na atualidade) em doentes frágeis com tumores triplo negativos;

ambicionámos revolucionar o modelo assistencial e criar uma arquitetura hospitalar mais amigável para o doente idoso no CHUSJ. Ambicionámos priorizar a ambulatorização dos cuidados assistenciais no idoso, reforçar a hospitalização domiciliária numa interligação próxima com o cuidador, a família, o Serviço Social e os cuidados de saúde primários. O objetivo será minimizar deslocações ao hospital para consultas de vigilância periódica ou para determinados exames complementares de diagnóstico. Muitos procedimentos cirúrgicos poderão ser feitos em regime de ambulatório, tal como determinadas administrações parentéricas, habitualmente realizadas no hospital de dia, poderão ser feitas no domicílio. Ambicionámos minimizar a necessidade de internamento hospitalar no idoso, mas sendo este indispensável, fazê-lo num espaço físico dedicado e apropriado com um ambiente acolhedor, privacidade e possibilidade do apoio permanente dum cuidador ou dum familiar.

9. Bibliografia

Abbasi J. Older Patients (Still) Left Out of Cancer Clinical Trials. JAMA. 2019 Nov 12;322(18):1751-53

Adesoye T, Babayemi O, Postlewait LM, DeSnyder SM, Sun SX, Woodward WA, Ueno NT, Hunt KK, Lucci A, Teshome M. Inflammatory Breast Cancer at the Extremes of Age. Ann Surg Oncol. 2021 Oct;28(10):5626-34

Ali AM, Greenberg D, Wishart GC, Pharoah P. Patient and tumour characteristics, management, and age-specific survival in women with breast cancer in the East of England. Br J Cancer. 2011 Feb 15;104(4):564-70

Alibhai SMH, Alam Z, Saluja R, Malik U, Warde P, Jin R, Berger A, Romanovsky L, Chan KKW. Economic Evaluation of a Geriatric Oncology Clinic. Cancers (Basel). 2022 Feb 3;14(3):789

Allen C, Becker PM, McVey LJ, Saltz C, Feussner JR, Cohen HJ. A randomized, controlled clinical trial of a geriatric consultation team. Compliance with recommendations. JAMA. 1986 May 16;255(19):2617-21

Allen C, Cox EB, Manton KG, Cohen HJ. Breast cancer in the elderly. Current patterns of care. J Am Geriatr Soc. 1986 Sep;34(9):637-42

American Geriatrics Society Expert Panel on Beers Criteria. 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015 Nov;63(11):2227-46

American Geriatrics Society Expert Panel on Person-Centered Care. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. J Am Geriatr Soc. 2016 Jan;64(1):15-18

American College of Surgeons. Optimal Resources for Geriatric Surgery. 2019 Standards. (https://www.facs.org/media/f10eka54/geriatricsv_standards.pdf)

Angarita FA, Chesney T, Elser C, Mulligan AM, McCready DR, Escallon J. Treatment patterns of elderly breast cancer patients at two Canadian cancer centres. Eur J Surg Oncol. 2015 May;41(5):625-34

Arriagada R, Mouriessé H, Sarrazin D, Clark RM, Deboer G. Radiotherapy alone in breast cancer. I. Analysis of tumor parameters, tumor dose and local control: the experience of the Gustave-Roussy Institute and the Princess Margaret Hospital. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1985;11(10):1751-7

Audisio RA. The surgical risk of elderly patients with cancer. Surg Oncol. 2004; 13(4): 169-73

Audisio RA, Pope D, Ramesh HS, Gennari R, van Leeuwen BL, West C, Corsini G, Maffezzini M, Hoekstra HJ, Mobarak D, Bozzetti F, Colledan M, Wildiers H, Stotter A, Capewell A, Marshall E. Shall we operate? Preoperative assessment in elderly cancer patients (PACE) can help. A SIOG surgical task force prospective study. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Feb;65(2):156-63

Audisio RA, Wyld L. No standard is set for older women with breast cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May; 41(5): 607-9

Audisio RA. Tailoring surgery to elderly patients with cancer. *Br J Surg*. 2016 Jan;103(2):e10-1

Audisio RA. Preoperative evaluation of the older patient with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016 Nov;7(6):409-12

Bagegni NA, Peterson LL. Age-related disparities in older women with breast cancer. *Adv Cancer Res*. 2020;146:23-56

Baile WF. Giving Bad News. *Oncologist*. 2015 Aug;20(8):852-3

Balducci L, Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2000 Nov;14(11A):221-7

Balducci L, Cohen HJ, Engstrom PF, Ettinger DS, Halter J, Gordon LI, Kiel K, Kneier A, Lim D, Petersdorf SH, Rosenthal R, Silliman R, Vose JM, Walker MJ, Zachariah B; National Comprehensive Cancer Network. Senior adult oncology clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2005 Jul;3(4):572-90

Balducci L, Colloca G, Cesari M, Gambassi G. Assessment and treatment of elderly patients with cancer. *Surg Oncol*. 2010 Sep;19(3):117-23

Baltussen JC, Derks MGM, Lemij AA, de Glas NA, Fiocco M, Linthorst-Niers EMH, Vulink AJE, van Gerven L, Guicherit OR, van Dalen T, Merkus JWS, Lans TE, van der Pol CC, Mooijaart SP, Portielje JEA, Liefers GJ. Association between endocrine therapy and cognitive decline in older women with early breast cancer: Findings from the prospective CLIMB study. *Eur J Cancer*. 2023 May;185:1-10

Banna GL, Gomes F, Maltese G, Tralongo AC, Friedlaender A, Yusof H, Bambury K, O'Carroll E, Bambury R, Addeo A. An electronic tool for frailty and fitness assessment in the immunotherapy era. *Arg Geriatr Oncol*. 2021;6:7-14

Banna GL, Cantale O, Haydock MM, Battisti NML, Bambury K, Musolino N, O'Carroll E, Maltese G, Garetto L, Addeo A, Gomes F. International Survey on Frailty Assessment in Patients with Cancer. *Oncologist*. 2022 Jul 29;oyac133

Banys-Paluchowski M, Rubio IT, Ditsch N, Krug D, Gentilini OD, Kühn T. Real de-escalation or escalation in disguise? *Breast*. 2023 Mar 4;69:249-57

Bartels SAL, Donker M, Poncet C, Sauvé N, Straver ME, van de Velde CJH, Mansel RE, Blanken C, Orzalesi L, Klinkenbijn JHG, van der Mijle HCJ, Nieuwenhuijzen GAP, Veltkamp SC, van Dalen T, Marinelli A, Rijna H, Snoj M, Bundred NJ, Merkus JWS, Belkacemi Y, Petignat P, Schinagl DAX, Coens C, van Tienhoven G, van Duijnhoven F, Rutgers EJT. Radiotherapy or Surgery of the Axilla After a Positive Sentinel Node in Breast Cancer: 10-Year Results of the Randomized Controlled EORTC 10981-22023 AMAROS Trial. *J Clin Oncol*. 2022 Nov 16;JCO2201565

Bastiaannet E, Liefers GJ, de Craen AJ, Kuppen PJ, van de Water W, Portielje JE, van der Geest LG, Janssen-Heijnen ML, Dekkers OM, van de Velde CJ, Westendorp RG. Breast cancer in elderly compared to younger patients in the Netherlands: stage at diagnosis, treatment and survival in 127,805 unselected patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Dec;124(3):801-7

Bates T, Riley DL, Houghton J, Fallowfield L, Baum M. Breast cancer in elderly women: a Cancer Research Campaign trial comparing treatment with tamoxifen and optimal surgery with tamoxifen alone. *Br J Surg*. 1991 May;78(5):591-4

Bates T, Evans T, Lagord C, Monypenny I, Kearins O, Lawrence G. A population-based study of variations in operation rates for breast cancer, of comorbidity and prognosis at diagnosis: failure to operate for early breast cancer in older women. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Oct;40(10):1230-6

Battisti NML, McCartney A, Biganzoli L. The conundrum of the association of chemotherapy with survival outcomes among elderly patients with curable luminal breast cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(10):1535–7.

Battisti NML, Reed MWR, Herbert E, Morgan JL, Collins KA, Ward SE, Holmes GR, Bradburn M, Walters SJ, Burton M, Lifford K, Edwards A, Robinson TG, Martin C, Chater T, Pemberton KJ, Shrestha A, Brennan A, Cheung KL, Todd A, Audisio RA, Wright J, Simcock R, Green T, Revell D, Gath J, Horgan K, Holcombe C, Winter MC, Naik J, Parmeshwar R, Gosney MA, Hatton MQ, Thompson AM, Wyld L, Ring A; Age Gap TMG. Bridging the Age Gap in breast cancer: Impact of chemotherapy on quality of life in older women with early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:269-80

Beck AC, Morrow M. Axillary lymph node dissection: Dead or still alive? *Breast*. 2023 Jan 23;S0960-9776(23)00009-7

Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, Adriaenssens N. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2017 May;25(5):1673-86

Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents. UCLA Division of Geriatric Medicine. *Arch Intern Med*. 1991 Sep;151(9):1825-32

Begg CB, Carbone PP. Clinical trials and drug toxicity in the elderly. The experience of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 1983 Dec 1; 52(11):1986-92

Bellelli G, Morandi A, Davis DH, Mazzola P, Turco R, Gentile S, Ryan T, Cash H, Guerini F, Torpilliesi T, Del Santo F, Trabucchi M, Annoni G, MacLulich AM. Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people. *Age Ageing*. 2014 Jul;43(4):496-502

Bellera CA, Rainfray M, Mathoulin-Pélissier S, Mertens C, Delva F, Fonck M, Soubeyran PL. Screening older cancer patients: first evaluation of the G-8 geriatric screening tool. *Ann Oncol*. 2012 Aug;23(8):2166-72

Belloni G, Cesari M. Frailty and Intrinsic Capacity: Two Distinct but Related Constructs. *Front Med (Lausanne)*. 2019 Jun 18;6:133

Bierman AS, Tinetti ME. Precision medicine to precision care: managing multimorbidity. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2721-23

Biganzoli L, Lichtman S, Michel JP, Papamichael D, Quoix E, Walko C, Aapro M. Oral single-agent chemotherapy in older patients with solid tumours: A position paper from the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Eur J Cancer*. 2015 Nov;51(17):2491-500

Biganzoli L, Cardoso F, Beishon M, Cameron D, Cataliotti L, Coles CE, Delgado Bolton RC, Trill MD, Erdem S, Fjell M, Geiss R, Goossens M, Kuhl C, Marotti L, Naredi P, Oberst S, Palussi re J, Ponti A, Rosselli Del Turco M, Rubio IT, Sapino A, Senkus-Konefka E, Skelin M, Sousa B, Saarto T, Costa A, Poortmans P. The requirements of a specialist breast centre. *Breast*. 2020 Jun;51:65-84

Biganzoli L, Battisti NML, Wildiers H, McCartney A, Colloca G, Kunkler IH, Cardoso MJ, Cheung KL, de Glas NA, Trimboli RM, Korc-Grodzicki B, Soto-Perez-de-Celis E, Ponti A, Tsang J, Marotti L, Benn K, Aapro MS, Brain EGC. Updated recommendations regarding the management of older patients with breast cancer: a joint paper from the European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA) and the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Lancet Oncol*. 2021 Jul;22(7):e327-e340

Bilimoria KY, Liu Y, Paruch JL, Zhou L, Kmiecik TE, Ko CY, Cohen ME. Development and evaluation of the universal ACS NSQIP surgical risk calculator: a decision aid and informed consent tool for patients and surgeons. *J Am Coll Surg*. 2013 Nov;217(5):833-42.e1-3

Bluethmann SM, Mariotto AB, Rowland JH. Anticipating the "Silver Tsunami": prevalence trajectories and comorbidity burden among older cancer survivors in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(7):1029-36

Bohannon RW. Test-retest reliability of the five-repetition sit-to-stand test: a systematic review of the literature involving adults. *J Strength Cond Res*. 2011 Nov;25(11):3205-7

Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):1021-7

Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, Laissue P, Neyroud-Caspar I, Schäfer P, Kurtz J, Sappino AP, Vlastos G. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol*. 2003 Oct 1;21(19):3580-7

Brain E, Girre V, Rollot F, Bonnetain F, Debled M, Lacroix M, Baffert S, Latouche A, Falandry C, Peyro Saint Paul HP, Orsini C, Andre F, Bonnefoi HR. ASTER 70s: benefit of adjuvant chemotherapy for estrogen receptor-positive HER2-negative breast cancer in women over 70 according to genomic grade—A French GERICO/UCBG UNICANCER multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(15_suppl):TPS667

Brain E, Caillet P, de Glas NA, Biganzoli L, Cheng K, Lago LD, Wildiers H. HER2-targeted treatment for older patients with breast cancer: An expert position paper from the International Society of Geriatric Oncology. *J Geriatr Oncol*. 2019 Nov;10(6):1003-13

Breitbart W, Rosenfeld B, Roth A, Smith MJ, Cohen K, Passik S. The Memorial Delirium Assessment Scale. *J Pain Symptom Manage*. 1997 Mar;13(3):128-37

Brendler-Spaeth CI, Jacklin C, See JL, Roseman G, Kalu PU. Autologous breast reconstruction in older women: A retrospective single-centre analysis of complications and uptake of secondary reconstructive procedures. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 May;73(5):856-64

Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D, Marrone BF, Criscitiello C, Bagnardi V, Kneubil MC, Fumagalli L, Locatelli M, Manunta S, Goldhirsch A. Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*. 2013 Feb;39(1):44-50

Brouwers B, Hatse S, Dal Lago L, Neven P, Vuylsteke P, Dalmasso B, Debrock G, Van Den Bulck H, Smeets A, Bechter O, Bailur JK, Kenis C, Laenen A, Schöffski P, Pawelec G, Journe F, Ghanem GE, Wildiers H. The impact of adjuvant chemotherapy in older breast cancer patients on clinical and biological aging parameters. *Oncotarget*. 2016 May 24;7(21):29977-88

Brunello A, Fontana A, Zafferri V, Panza F, Fiduccia P, Basso U, Copetti M, Lonardi S, Roma A, Falci C, Monfardini S, Cella A, Pilotto A, Zagonel V. Development of an oncological-multidimensional prognostic index (Onco-MPI) for mortality prediction in older cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 May;142(5):1069-77

Brunt AM, Haviland JS, Sydenham M, Agrawal RK, Algurafi H, Alhasso A, Barrett-Lee P, Bliss P, Bloomfield D, Bowen J, Donovan E, Goodman A, Harnett A, Hogg M, Kumar S, Passant H, Quigley M, Sherwin L, Stewart A, Syndikus I, Tremlett J, Tsang Y, Venables K, Wheatley D, Bliss JM, Yarnold JR. Ten-Year Results of FAST: A Randomized Controlled Trial of 5-Fraction Whole-Breast Radiotherapy for Early Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Oct 1;38(28):3261-72

Buchan TA, Sadeghirad B, Schmutz N, Goettel N, Foroutan F, Couban R, Mbuagbaw L, Dodsworth BT. Preoperative prognostic factors associated with postoperative delirium in older people undergoing surgery: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Syst Rev*. 2020 Nov 14;9(1):261

Bumanlag IM, Jaoude JA, Rooney MK, Taniguchi CM, Ludmir EB. Exclusion of Older Adults from Cancer Clinical Trials: Review of the Literature and Future Recommendations. *Semin Radiat Oncol*. 2022 Apr;32(2):125-34

Burton M, Collins KA, Lifford KJ, Brain K, Wyld L, Caldon L, Gath J, Revell D, Reed MW. The information and decision support needs of older women (>75 yrs) facing treatment choices for breast cancer: a qualitative study. *Psychooncology*. 2015 Aug;24(8):878-84

Caillet P, Canoui-Poittrine F, Vouriot J, Berle M, Reinald N, Krypciak S, Bastuji-Garin S, Culine S, Paillaud E. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3636-42

Candido Dos Reis FJ, Wishart GC, Dicks EM, Greenberg D, Rashbass J, Schmidt MK, van den Broek AJ, Ellis IO, Green A, Rakha E, Maishman T, Eccles DM, Pharoah PDP. An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation. *Breast Cancer Res*. 2017 May 22;19(1):58

Cao KI, Salviat F, Laki F, Falcou MC, Carton M, Poortmans P, Fourquet A, Kirova YM. Outcomes of postoperative radiation therapy for breast cancer in older women according to age and comorbidity status: An observational retrospective study in 752 patients. *J Geriatr Oncol*. 2018 Nov; 9(6): 600-605

Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J, Slaets L, Viale G, Delaloge S, Pierga JY, Brain E, Causeret S, DeLorenzi M, Glas AM, Goulinopoulos V, Goulioti T, Knox S, Matos E, Meulemans B, Neijenhuis PA, Nitz U, Passalacqua R, Ravdin P, Rubio IT, Saghatelyan M, Smilde TJ, Sotiriou C, Stork L, Straehle C, Thomas G, Thompson AM, van der Hoeven JM, Vuylsteke P, Bernards R, Tryfonidis K, Rutgers E, Piccart M. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):717-29

Cardoso F, Gennari A. Editorial: Why are guidelines not followed in clinical practice? *Breast*. 2017 Apr; 32: 245-6

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S, Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1194-220

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, Barrios CH, Bergh J, Bhattacharyya GS, Biganzoli L, Boyle F, Cardoso MJ, Carey LA, Cortés J, El Saghir NS, Elzayat M, Eniu A, Fallowfield L, Francis PA, Gelmon K, Gligorov J, Haidinger R, Harbeck N, Hu X, Kaufman

B, Kaur R, Kiely BE, Kim SB, Lin NU, Mertz SA, Neciosup S, Offersen BV, Ohno S, Pagani O, Prat A, Penault-Llorca F, Rugo HS, Sledge GW, Thomssen C, Vorobiof DA, Wiseman T, Xu B, Norton L, Costa A, Winer EP. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1623-49

Cardoso MJ, Cardoso F. Editorial: Overdoing in breast cancer: The risks of over-screening, over-diagnosing and over-treating the disease. *Breast*. 2017 Feb; 31: 260

Castelo M, Sutradhar R, Faught N, Mata DGMM, Hahn E, Nguyen L, Paszat L, Rodin D, Trebinjac S, Fong C, Rakovitch E. The Association Between Surgical Axillary Staging, Adjuvant Treatment Use and Survival in Older Women with Early Stage Breast Cancer: A Population-Based Study. *Ann Surg Oncol*. 2023 Jul;30(7):3901-12

Cha C, Jeong J, Kim HK, Nam SJ, Seong MK, Woo J, Park WC, Ryu S, Chung MS; Korean Breast Cancer Society. Survival benefit from axillary surgery in patients aged 70 years or older with clinically node-negative breast cancer: A population-based propensity-score matched analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2022 Jul 16:S0748-7983(22)00547-9

Chagpar AB, Hatzis C, Pusztai L, DiGiovanna MP, Moran M, Mougalian S, Sanft T, Evans S, Hofstatter E, Wilson LD, Lannin DR. 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 Oct;24(10):3073-81

Chan WL, Marinho J, Chavarri-Guerra Y, Hincapie-Echeverri J, Velasco RN Jr, Akagunduz B, Roy M, Kwong WTG, Wu WF, Battisti NML, Soto-Perez-de-Celis E. Systemic treatment for triple negative breast cancer in older patients: A Young International Society of Geriatric Oncology Review Paper. *J Geriatr Oncol*. 2022 Jun;13(5):563-71

Chapman AE, Elias R, Plotkin E, Lowenstein LM, Swartz K. Models of Care in Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 1;39(19):2195-204

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83

Chesney TR, Yin JX, Rajaei N, Tricco AC, Fyles AW, Acuna SA, Scheer AS. Tamoxifen with radiotherapy compared with Tamoxifen alone in elderly women with early-stage breast cancer treated with breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*. 2017 Apr;123(1):1-9

Chesney TR, Coburn N, Mahar AL, Davis LE, Zuk V, Zhao H, Hsu AT, Wright F, Haas B, Hallet J. All-Cause and Cancer-Specific Death of Older Adults Following Surgery for Cancer. *JAMA Surg*. 2021 Jul 1;156(7):e211425

Choosing Wisely, 2021. (<https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/sso-sentinel-node-biopsy-in-node-negative-women-70-and-over/>)

Clark GM. The biology of breast cancer in older women. *J Gerontol*. 1992 Nov;47 Spec No:19-23

Clough-Gorr KM, Thwin SS, Stuck AE, Silliman RA. Examining five- and ten-year survival in older women with breast cancer using cancer-specific geriatric assessment. *Eur J Cancer*. 2012 Apr;48(6):805-12

Collins K, Reed M, Lifford K, Burton M, Edwards A, Ring A, Brain K, Harder H, Robinson T, Cheung KL, Morgan J, Audisio RA, Ward S, Richards P, Martin C, Chater T, Pemberton K, Nettleship A, Murray C, Walters S, Bortolami O, Armitage F, Leonard R, Gath J, Revell D, Green T, Wyld L. Bridging the age gap in breast cancer: evaluation of decision support interventions for older women with operable breast cancer: protocol for a cluster randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2017 Jul 31;7(7):e015133

Cornell LF, McLaughlin SA, Pruthi S, Mussallem DM. Special considerations of breast cancer management in the elderly. *Breast Cancer Manag*. 2020 Dec; 9(4):bmt46

Cortadellas T, Córdoba O, Gascón A, Haladjian C, Bernabeu A, Alcalde A, Esgueva A, Rodríguez-Revuelto R, Espinosa-Bravo M, Díaz-Botero S, Xercavins J, Rubio IT, Gil-Moreno A. Surgery improves survival in elderly with breast cancer. A study of 465 patients in a single institution. *Eur J Surg Oncol*. 2015 May;41(5):635-40

Crozier JA, Pezzi TA, Hodge C, Janeva S, Lesnikoski BA, Samiian L, Devereaux A, Hammond W, Audisio RA, Pezzi CM. Addition of chemotherapy to local therapy in women aged 70 years or older with triple-negative breast cancer: a propensity-matched analysis. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1611-19

Curigliano G, Cardoso F, Costa A, Galimberti V, Goldhirsch A, Pelicci PG, Veronesi P, Viale G, Orecchia R. From the maximum tolerable to the minimum effective treatment: The Umberto Veronesi's life commitment to breast cancer care. *Breast*. 2017 Feb; 31: 241-3

Dale W. "Staging the aging" when considering androgen deprivation therapy for older men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3420-2

Dale W, Williams GR, R MacKenzie A, Soto-Perez-de-Celis E, Maggiore RJ, Merrill JK, Katta S, Smith KT, Klepin HD. How Is Geriatric Assessment Used in Clinical Practice for Older Adults with Cancer? A Survey of Cancer Providers by the American Society of Clinical Oncology. *JCO Oncol Pract*. 2021 Jun;17(6):336-44

Dale W, Klepin HD, Williams GR, Alibhai SMH, Bergerot C, Brintzenhofeszc K, Hopkins JO, Jhawer MP, Katheria V, Loh KP, Lowenstein LM, McKoy JM, Noronha V, Phillips T, Rosko AE, Ruegg T, Schiaffino MK, Simmons JF Jr, Subbiah I, Tew WP, Webb TL, Whitehead M, Somerfield MR, Mohile SG. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients

Receiving Systemic Cancer Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023 Jul 17;JCO2300933

Dal Lago L, de Caluwe A, Borghgraef C, Dumont L, Pepersack T. Breast Cancer in Older Adults with Frailty. In Gomes F, editor. *Frailty in Older Adults with Cancer*. Springer Nature Switzerland AG, Switzerland, 2022

Dal Lago L, Uwimana AL, Coens C, Vuylsteke P, Curigliano G, Brouwers B, Jagiello-Grusfeld A, Altintas S, Tryfonidis K, Poncet C, Bottomley A, Sousa B, Brain E, Wildiers H. Health-related quality of life in older patients with HER2+ metastatic breast cancer: Comparing pertuzumab plus trastuzumab with or without metronomic chemotherapy in a randomised open-label phase II clinical trial. *J Geriatr Oncol*. 2022 Jun;13(5):582-93

Dao D, Zemla T, Jatoi A, Freedman RA, Hurria A, Muss H, Cohen HJ, Shulman LN, Citron M, Budman D, McMurray R, Partridge A, Carey L, Sedrak MS, Lafky JM, Le-Rademacher JG. Older-Patient-Specific Cancer Trials: A Pooled Analysis of 2,277 Patients (A151715). *Oncologist*. 2019 Jun;24(6):e284-e291

de Azambuja E, Agostinetti E, Procter M, Eiger D, Pondé N, Guillaume S, Parlier D, Lambertini M, Desmet A, Caballero C, Aguila C, Jerusalem G, Walshe JM, Frank E, Bines J, Loibl S, Piccart-Gebhart M, Ewer MS, Dent S, Plummer C, Suter T; APHINITY Steering Committee and Investigators. Cardiac safety of dual anti-HER2 blockade with pertuzumab plus trastuzumab in early HER2-positive breast cancer in the APHINITY trial. *ESMO Open*. 2023 Jan 19;8(1):100772

De Breucker S, Luce S, Pepersack T. Oncogériatrie: essai de définition opérationnelle. *Rev Med Brux*. 2009 Sep-Oct;30(5):488-95

Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, Rostoft S, Overcash J, Wildiers H, Steer C, Kimmick G, Kanesvaran R, Luciani A, Terret C, Hurria A, Kenis C, Audisio RA, Extermann M. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):288-300

de Glas NA, Kiderlen M, Bastiaannet E, de Craen AJ, van de Water W, van de Velde CJ, Liefers GJ. Postoperative complications and survival of elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Apr;138(2):561-9

de Glas NA, Jonker JM, Bastiaannet E, de Craen AJ, van de Velde CJ, Siesling S, Liefers GJ, Portielje JE, Hamaker M. Impact of omission of surgery on survival of older patients with breast cancer. *Br J Surg*. 2014 Oct;101(11):1397-404

de Glas NA, Bastiaannet E, Engels CC, de Craen AJM, Putter H, van de Velde CJ, Hurria A, Liefers GJ, Portielje JE. Validity of the online PREDICT tool in older patients with breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer*. 2016 Feb 16;114(4):395-400

Deschodt M, Wellens NI, Braes T, De Vuyst A, Boonen S, Flamaing J, Moons P, Milisen K. Prediction of functional decline in older hospitalized patients: a comparative multicenter study of three screening tools. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Oct-Dec;23(5-6):421-6

Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, Jeejeebhoy KN. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1987 Jan-Feb;11(1):8-13

de Vries M, van Weert JC, Jansen J, Lemmens VE, Maas HA. Step by step development of clinical care pathways for older cancer patients: necessary or desirable? *Eur J Cancer*. 2007 Oct;43(15):2170-8

Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Apr 5;92(7):550-6

Díaz Gavela AA, Vaquero Barrón B, Del Cerro Peñalver E, Couñago F. Breast radiotherapy in elderly women: myths, controversies, and current techniques in the adjuvant setting. *Transl Cancer Res*. 2020 Jan;9(Suppl 1):S37-S55

Dixon JM. Treatment of elderly patients with breast cancer. *BMJ*. 1992 Apr 18;304(6833):996-7

Dottorini L, Turati L, Mattei L, Formenti P. Definition and assessment of frailty in older patients: the surgical, anaesthesiological and oncological perspective. *Ecancer*. 2020 Sep 15;14:1105

Dube M, Nour S, Shafee AS, Lahart I, Carmichael A. A prospective evaluation of the American College of Surgeons Surgical Risk Calculator as a predictor of complications for breast surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 2022 Mar;104(3):181-6

DuMontier C, Loh KP, Bain PA, Silliman RA, Hsieh T, Abel GA, Djulbegovic B, Driver JA, Dale W. Defining Undertreatment and Overtreatment in Older Adults with Cancer: A Scoping Literature Review. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2558-69

DuMontier C, Sedrak MS, Soo WK, Kenis C, Williams GR, Haase K, Harneshaug M, Mian H, Loh KP, Rostoft S, Dale W, Cohen HJ. Arti Hurria and the progress in integrating the geriatric assessment into oncology: Young International Society of Geriatric Oncology review paper. *J Geriatr Oncol*. 2020 Mar;11(2):203-11

Duque S, Gruner H, Gorjão-Clara J, Ermida JG, Veríssimo MT. Avaliação Geriátrica. Núcleo de Estudos de Geriatria da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (NGERMI), 2015. (https://www.spmi.pt/docs_nucleos/GERMI_36.pdf)

Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, Gavin A, Flego M, Neamtii L, Dimitrova N, Negrão Carvalho R, Ferlay J, Bettio M. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:308-47

Dyba T, Randi G, Martos C, Giusti F, Calvalho R, Neamtiu L, Nicholson N, Flego M, Dimitrova N, Bettio M. Proffered Paper session - Public policy 1501O_PR - Long-term estimates of cancer incidence and mortality for the EU and EFTA countries according to different demographic scenarios. *Annals of Oncology*. 2021;32(suppl_5):S1102-S1110

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*. 2011 Nov 12;378(9804):1707-16

El Asmar A, Hafez K, Fauconnier P, Moreau M, Dal Lago L, Pepersack T, Donckier V, Liberale G. The efficacy of the American College of Surgeons Surgical Risk Calculator in the prediction of postoperative complications in oncogeriatric patients after curative surgery for abdominal tumors. *J Surg Oncol*. 2022 Dec;126(7):1359-66

Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD006211

Ellison EC, Pawlik TM, Way DP, Satiani B, Williams TE. The impact of the aging population and incidence of cancer on future projections of general surgical workforce needs. *Surgery*. 2018 Mar;163(3):553-9

Elsawy B, Higgins KE. The geriatric assessment. *Am Fam Physician*. 2011 Jan;83(1):48-56

Epstein AM, Hall JA, Besdine R, Cumella E Jr, Feldstein M, McNeil BJ, Rowe JW. The emergence of geriatric assessment units. The "new technology of geriatrics". *Ann Intern Med*. 1987 Feb;106(2):299-303

Eurostat, European Statistics. European Statistical System. European Commission, Luxembourg, 2022. (<https://ec.europa.eu/departments/eurostat-european-statistics>)

Extermann M, Overcash J, Lyman GH, Parr J, Balducci L. Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998 Apr;16(4):1582-7

Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S, Mor V, Monfardini S, Repetto L, Sørbye L, Topinkova E. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Sep;55(3):241-52

Extermann M, Boler I, Reich RR, Lyman GH, Brown RH, DeFelice J, Levine RM, Lubiner ET, Reyes P, Schreiber FJ 3rd, Balducci L. 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.

Extermann M. Integrating a geriatric evaluation in the clinical setting. *Semin Radiat Oncol*. 2012 Oct;22(4):272-6

Extermann M, Brain E, Canin B, Cherian MN, Cheung KL, de Glas NA, Devi B, Hamaker M, Kanesvaran R, Karnakis T, Kenis C, Musolino N, O'Donovan A, Soto-Perez-de-Celis E, Steer C, Wildiers H. Priorities for the global advancement of care for older adults with cancer: an update of the International Society of Geriatric Oncology Priorities Initiative. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):e29-e36

Falk GL, Gwynne-Jones D, Gray JG. Efficacy of tamoxifen as the primary treatment of operable breast cancer in the high-risk patient. *Aust N Z J Surg*. 1989 Jul;59(7):543-5

Feliu J, Heredia-Soto V, Gironés R, Jiménez-Munarriz B, Saldaña J, Guillén-Ponce C, Molina-Garrido MJ. Can we avoid the toxicity of chemotherapy in elderly cancer patients? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Nov;131:16-23

Feliu J, Jiménez-Munárriz B, Basterretxea L, Paredero I, Llabrés E, Antonio-Rebollo M, Losada B, Espinosa E, Gironés R, Custodio AB, Del Mar Muñoz M, Díaz-Almirón M, Gómez-Mediavilla J, Pinto A, Torregrosa MD, Soler G, Cruz P, Higuera O, Molina-Garrido MJ. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Patients with Cancer: A Multicenter Prospective Study. *Oncologist*. 2020 Oct; 25(10): e1516-e1524

Feliu J, Espinosa E, Basterretxea L, Paredero I, Llabrés E, Jiménez-Munárriz B, Antonio-Rebollo M, Losada B, Pinto A, Gironés R, Custodio AB, Muñoz MDM, Gómez-Mediavilla J, Torregrosa MD, Soler G, Cruz P, Higuera O, Molina-Garrido MJ. Undertreatment and overtreatment in older patients treated with chemotherapy. *J Geriatr Oncol*. 2021 Apr;12(3):381-7

Fennessy M, Bates T, MacRae K, Riley D, Houghton J, Baum M. Late follow-up of a randomized trial of surgery plus tamoxifen versus tamoxifen alone in women aged over 70 years with operable breast cancer. *Br J Surg*. 2004 Jun;91(6):699-704

Fentiman IS, Tirelli U, Monfardini S, Schneider M, Festen J, Cognetti F, Aapro MS. Cancer in the elderly: why so badly treated? *Lancet*. 1990 Apr 28;335(8696):1020-2

Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, Gbenou AS, El-Mouhebb M, Dauchy S, Charles C, Joly F, Everhard S, Lambertini M, Coutant C, Cottu P, Lerebours F, Petit T, Dalenc F, Rouanet P, Arnaud A, Martin A, Berille J, Ganz PA, Partridge AH, Delaloge S, Michiels S, Andre F, Vaz-Luis I. Differential impact of endocrine therapy and chemotherapy on quality of life of breast cancer survivors: a prospective patient-reported outcomes analysis. *Ann Oncol*. 2019 Nov 1;30(11):1784-95

Festen S, Nijmeijer H, van Leeuwen BL, van Etten B, van Munster BC, de Graeff P. Multidisciplinary decision-making in older patients with cancer, does it differ from younger patients? *Eur J Surg Oncol*. 2021 Oct;47(10):2682-88

Flaherty JH, Rodin MB, Morley JE. Changing Hospital Care for Older Adults: The Case for Geriatric Hospitals in the United States. *Gerontol Geriatr Med*. 2022 Jul 4;8:23337214221109005

Fillenbaum GG, Smyer MA. The development, validity, and reliability of the OARS multidimensional functional assessment questionnaire. *J Gerontol*. 1981 Jul;36(4):428-34

Fisher B, Bauer M, Margolese R, Poisson R, Pilch Y, Redmond C, Fisher E, Wolmark N, Deutsch M, Montague E, Saffer E, Wickerham L, Lerner H, Glass A, Shibata H, Deckers P, Ketcham A, Oishi R, Russell I. Five-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and segmental mastectomy with or without radiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*. 1985 Mar 14;312(11):665-73

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98

Foudraine NA, Verhoef LC, Burghouts JT. Tamoxifen as sole therapy for primary breast cancer in the elderly patient. *Eur J Cancer*. 1992;28A(4-5):900-3

Freedman RA, Foster JC, Seisler DK, Lafky JM, Muss HB, Cohen HJ, Mandelblatt J, Winer EP, Hudis CA, Partridge AH, Carey LA, Cirrincione C, Moreno-Aspitia A, Kimmick G, Jatoi A, Hurria A. Accrual of Older Patients with Breast Cancer to Alliance Systemic Therapy Trials Over Time: Protocol A151527. *J Clin Oncol*. 2017 Feb;35(4):421-31

Freedman RA, Li T, Sedrak MS, Hopkins JO, Tayob N, Faggen MG, Sinclair NF, Chen WY, Parsons HA, Mayer EL, Lange PB, Basta AS, Perilla-Glen A, Lederman RI, Wong A, Tiwari A, McAllister SS, Mittendorf EA, Miller PG, Gibson CJ, Burstein HJ. 'ADVANCE' (a pilot trial) ADjuVANT chemotherapy in the elderly: Developing and evaluating lower-toxicity chemotherapy options for older patients with breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2023 Jan;14(1):101377

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56

Fuentes-Sánchez C, García-Morales ME, González-San Segundo C. Can elderly patients with low-risk breast cancer benefit from radiotherapy? *Transl Cancer Res*. 2020 Jan;9(Suppl 1):S154-S160

Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Lopchinsky RA, Bernstein JL. The consequence of undertreating breast cancer in the elderly. *J Am Coll Surg*. 2001 Jun;192(6):698-707

Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008 Feb;46(2):72-83

Garcia MV, Agar MR, Soo WK, To T, Phillips JL. Screening Tools for Identifying Older Adults with Cancer Who May Benefit from a Geriatric Assessment: A Systematic Review. *JAMA Oncol.* 2021 Apr 1;7(4):616-27

Gaskell DJ, Hawkins RA, Sangsterl K, Chetty U, Forrest AP. Relation between immunocytochemical estimation of oestrogen receptor in elderly patients with primary breast cancer and response to tamoxifen. *Lancet.* 1989 May 13;1(8646):1044-6

Gazet JC, Markopoulos C, Ford HT, Coombes RC, Bland JM, Dixon RC. Prospective randomised trial of tamoxifen versus surgery in elderly patients with breast cancer. *Lancet.* 1988 Mar 26;1(8587):679-81

Gentilini OD, Botteri E, Sangalli C, Galimberti V, Porpiglia M, Agresti R, Luini A, Viale G, Cassano E, Peradze N, Toesca A, Massari G, Sacchini V, Munzone E, Leonardi MC, Cattadori F, Di Micco R, Esposito E, Sgarella A, Cattaneo S, Busani M, Dessena M, Bianchi A, Cretella E, Ripoll Orts F, Mueller M, Tinterri C, Chahuan Manzur BJ, Benedetto C, Veronesi P; SOUND Trial Group. Sentinel Lymph Node Biopsy vs No Axillary Surgery in Patients With Small Breast Cancer and Negative Results on Ultrasonography of Axillary Lymph Nodes: The SOUND Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2023 Sep 21:e233759

George T, Shah F, Tiwari A, Gutierrez E, Ji J, Kuchel GA, Cohen HJ, Sedrak MS. Resilience in older adults with cancer: A scoping literature review. *J Geriatr Oncol.* 2023 Jan;14(1):101349

Gerber NK, Shao H, Chadha M, Deb P, Gold HT. Radiation Without Endocrine Therapy in Older Women with Stage I Estrogen-Receptor-Positive Breast Cancer is Not Associated with a Higher Risk of Second Breast Cancer Events. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2022 Jan 1;112(1):40-51

Giannotti C, Zoppoli G, Ferrando L, Murialdo R, Caffa I, Laudisio A, Scabini S, Romairone E, Fregatti P, Friedman D, Odetti P, Nencioni A, Ballestrero A, Monacelli F. Development of a predictor of one-year mortality in older patients with cancer by geriatric and oncologic parameters. *J Geriatr Oncol.* 2020 May;11(4):610-6

Giordano SH, Hortobagyi GN, Kau SW, Theriault RL, Bondy ML. Breast cancer treatment guidelines in older women. *J Clin Oncol.* 2005 Feb 1;23(4):783-91

Gironés Sarrió R, Antonio Rebollo M, Molina Garrido MJ, Guillén-Ponce C, Blanco R, Gonzalez Flores E, Saldaña J; Spanish Working Group on Geriatric Oncology of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). General recommendations paper on the management of older patients with cancer: the SEOM geriatric oncology task force's position statement. *Clin Transl Oncol.* 2018 Oct;20(10):1246-51

Gironés R, Morilla I, Guillen-Ponce C, Torregrosa MD, Paredero I, Bustamante E, Del Barco S, Soler G, Losada B, Visa L, Llabrés E, Fox B, Firvida JL, Blanco R, Antonio M, Aparisi F, Pi-Figueras M, Gonzalez-Flores E, Molina-Garrido MJ, Saldaña J. Geriatric oncology in Spain: survey results and analysis of the current situation. *Clin Transl Oncol.* 2018 Aug;20(8):1087-92

Giuliano AE, Ballman KV, McCall L, Beitsch PD, Brennan MB, Kelemen PR, Ollila DW, Hansen NM, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, Hunt KK, Morrow M. Effect of Axillary Dissection vs No Axillary Dissection on 10-Year Overall Survival Among Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastasis: The ACOSOG Z0011 (Alliance) Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 12;318(10):918-26

Goldberg M, Sutradhar R, Paszat L, Whelan TJ, Gu S, Fong C, Rakovitch E. Patterns of adjuvant care and outcomes of elderly women with stage I breast cancer after breast-conserving surgery: a population-based analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug;176(3):657-67

Goldhirsch A, Gelman RS, Gelber RD, Castiglione M. Treatment of breast cancer in elderly patients. *Lancet*. 1990 Sep 1;336(8714):564

Gonzalez-Woge MA, Martin-Tellez KS, Gonzalez-Woge R, Teran-De-la-Sancha K, de la Rosa-Abaroa M, Garcia-Cardenas FJ, Munguia-Garza P, Cervantes-Delgado P, Garcia-Tapia Prandiz LR, Mangwani-Mordani S, Esparza-Arias N, Bargallo-Rocha JE. Inadequate prediction of postoperative complications in breast cancer surgery: An evaluation of the ACS Surgical Risk Calculator. *J Surg Oncol*. 2021 Sep;124(4):483-91

Goodwin JS, Samet JM. Care Received by Older Women Diagnosed with Breast Cancer. *Cancer Control*. 1994 Jul;1(4):313-19.

Gosain R, Pollock Y, Jain D. Age-related Disparity: Breast Cancer in the Elderly. *Curr Oncol Rep*. 2016 Nov;18(11):69

Globocan, Global Cancer Observatory. Interactive web-based statistics of cancer data. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization, Lyon, 2022 (<https://gco.iarc.fr>)

Greenfield S, Blanco DM, Elashoff RM, Ganz PA. Patterns of care related to age of breast cancer patients. *JAMA*. 1987 May 22-29;257(20):2766-70

Gregório M, Teixeira A, Henriques T, Páscoa R, Baptista S, Carvalho R, Martins C. What role do patients prefer in medical decision-making?: a population-based nationwide cross-sectional study. *BMJ Open*. 2021 Oct 12;11(10):e048488

Grumpelt AM, Ignatov A, Tchaikovski SN, Burger E, Costa SD, Eggemann H. Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2016 May;142(5):1109-16

Gu C, Chen X, Wang L, He Y, Ouyang T, Li J, Wang T, Fan T, Fan Z. Impact of Sentinel Lymph Node Biopsy on Treatment Decision and Survival in Patients Aged ≥ 70 Years with Breast Cancer: A Retrospective Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2022 Jan-Dec;21:15330338221137216

Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev.* 1996 Jan;54(1Pt 2):S59-65

Guralnik JM, Branch LG, Cummings SR, Curb JD. Physical performance measures in aging research. *J Gerontol.* 1989 Sep;44(5):M141-6

Haase KR, Sattar S, Pilleron S, Lambrechts Y, Hannan M, Navarrete E, Kantilal K, Newton L, Kantilal K, Jin R, van der Wal-Huisman H, Strohschein FJ, Pergolotti M, Read KB, Kenis C, Puts M. A scoping review of ageism towards older adults in cancer care. *J Geriatr Oncol.* 2023 Jan;14(1):101385

Hamaker M, Wildes TM, Rostoft S. Time to Stop Saying Geriatric Assessment Is Too Time Consuming. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 1;35(25):2871-4

Hamaker M, van Huis-Tanja LH, Rostoft S. Optimizing the geriatrician's contribution to cancer care for older patients. *J Geriatr Oncol.* 2020 Apr;11(3):389-94

Hamaker M, Lund C, Te Molder M, Soubeyran P, Wildiers H, van Huis L, Rostoft S. Geriatric assessment in the management of older patients with cancer - A systematic review (update). *J Geriatr Oncol.* 2022 Jul;13(6):761-77

Hamaker M, Gijzel S, Rostoft S, van den Bos F. Intrinsic capacity and resilience: Taking frailty to the next level. *J Geriatr Oncol.* 2023 Mar;14(2):101421

Hamelinck VC, Stiggelbout AM, van de Velde CJH, Liefers GJ, Bastiaannet E. Treatment recommendations for older women with breast cancer: A survey among surgical, radiation and medical oncologists. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jul;43(7):1288-96

Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK, Cohen HJ, Feussner JR. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol.* 1992 Oct;45(10):1045-51

Heidinger M, Maggi N, Dutilh G, Mueller M, Eller RS, Loesch JM, Schwab FD, Kurzeder C, Weber WP. Use of sentinel lymph node biopsy in elderly patients with breast cancer - 10-year experience from a Swiss university hospital. *World J Surg Oncol.* 2023 Jun 8;21(1):176

Helleberg A, Lundgren B, Norin T, Sander S. Treatment of early localized breast cancer in elderly patients by Tamoxifen. *Br J Radiol.* 1982 Jul;55(655):511-5

Hester RH, Hortobagyi GN, Lim B. Inflammatory breast cancer: early recognition and diagnosis is critical. *Am J Obstet Gynecol.* 2021 Oct;225(4):392-6

Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;1:CD004272.

Hind D, Wyld L, Reed MW. Surgery, with or without tamoxifen, vs tamoxifen alone for older women with operable breast cancer: cochrane review. *Br J Cancer*. 2007 Apr 10;96(7):1025-9

Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, Lee KL, Mark DB, Califf RM, Cobb FR, Pryor DB. A brief self-administered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). *Am J Cardiol*. 1989 Sep 15;64(10):651-4

Ho AY, Bellon JR. Overcoming Resistance - Omission of Radiotherapy for Low-Risk Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):652-3

Hoffmann AJ, Tin AL, Vickers AJ, Shahrokni A. Preoperative frailty vs. cognitive impairment: Which one matters most for postoperative delirium among older adults with cancer? *J Geriatr Oncol*. 2023 Mar 29;14(4):101479

Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR. Gait assessment for neurologically impaired patients. Standards for outcome assessment. *Phys Ther*. 1986 Oct;66(10):1530-9

Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. *Lancet*. 2019 Oct 12;394(10206):1365-75

Hughes KS, Schnaper LA, Berry D, Cirincione C, McCormick B, Shank B, Wheeler J, Champion LA, Smith TJ, Smith BL, Shapiro C, Muss HB, Winer E, Hudis C, Wood W, Sugarbaker D, Henderson IC, Norton L; Cancer and Leukemia Group B; Radiation Therapy Oncology Group; Eastern Cooperative Oncology Group. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women 70 years of age or older with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2004 Sep 2;351(10):971-7

Hughes KS, Schnaper LA, Bellon JR, Cirincione CT, Berry DA, McCormick B, Muss HB, Smith BL, Hudis CA, Winer EP, Wood WC. Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2382-7

Huisingh-Scheetz M, Walston J. How should older adults with cancer be evaluated for frailty? *J Geriatr Oncol*. 2017 Jan;8(1):8-15

Hurria A, Gupta S, Zauderer M, Zuckerman EL, Cohen HJ, Muss H, Rodin M, Panageas KS, Holland JC, Saltz L, Kris MG, Noy A, Gomez J, Jakubowski A, Hudis C, Kornblith AB. Developing a cancer-specific geriatric assessment: a feasibility study. *Cancer*. 2005 Nov 1;104(9):1998-2005

Hurria A, Wong FL, Pal S, Chung CT, Bhatia S, Mortimer J, Somlo G, Hurvitz S, Villaluna D, Naeim A. Perspectives and attitudes on the use of adjuvant chemotherapy and trastuzumab in older adults with HER-2+ breast cancer: a survey of oncologists. *Oncologist*. 2009 Sep;14(9):883-90

Hurria A, Cirincione CT, Muss HB, Kornblith AB, Barry W, Artz AS, Schmieder L, Ansari R, Tew WP, Weckstein D, Kirshner J, Togawa K, Hansen K, Katheria V, Stone R, Galinsky I, Postiglione J,

Cohen HJ. Implementing a geriatric assessment in cooperative group clinical cancer trials: CALGB 360401. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1290-6

Hurria A, Togawa K, Mohile SG, Owusu C, Klepin HD, Gross CP, Lichtman SM, Gajra A, Bhatia S, Katheria V, Klapper S, Hansen K, Ramani R, Lachs M, Wong FL, Tew WP. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol*. 2011 Sep 1; 29(25): 3457-65

Hurria A, Dale W, Mooney M, Rowland JH, Ballman KV, Cohen HJ, Muss HB, Schilsky RL, Ferrell B, Extermann M, Schmader KE, Mohile SG; Cancer and Aging Research Group. Designing therapeutic clinical trials for older and frail adults with cancer: U13 conference recommendations. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 20;32(24):2587-94

Hurria A, Levit LA, Dale W, Mohile SG, Muss HB, Fehrenbacher L, Magnuson A, Lichtman SM, Bruinooge SS, Soto-Perez-de-Celis E, Tew WP, Postow MA, Cohen HJ. Improving the Evidence Base for Treating Older Adults with Cancer: American Society of Clinical Oncology Statement. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3826-33

Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA Jr, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*. 1999 Dec 30;341(27):2061-7

Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990 Dec 15;113(12):941-8

Instituto Nacional de Estatística - INE, IP. Presidência do Conselho de Ministros, Lisboa, 2021. (https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpgid=ine_main&xpid=INE)

Jauhari Y, Gannon MR, Dodwell D, Horgan K, Clements K, Medina J, Tsang C, Robinson T, Tang SS, Pettengell R, Cromwell DA. Construction of the secondary care administrative records frailty (SCARF) index and validation on older women with operable invasive breast cancer in England and Wales: a cohort study. *BMJ Open*. 2020 May 5;10(5):e035395

Jenkins EO, Deal AM, Anders CK, Prat A, Perou CM, Carey LA, Muss HB. Age-specific changes in intrinsic breast cancer subtypes: a focus on older women. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):1076-83

Ji J, Sun CL, Cohen HJ, Synold T, Muss H, Sedrak MS. Inflammation and Clinical Decline After Adjuvant Chemotherapy in Older Adults with Breast Cancer: Results from the Hurria Older Patients Prospective Study. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):307-15

Johansson ALV, Trewin CB, Hjerkind KV, Ellingjord-Dale M, Johannesen TB, Ursin G. Breast cancer-specific survival by clinical subtype after 7 years follow-up of young and elderly women in a nationwide cohort. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15;144(6):1251-61

Jolly TA, Deal AM, Nyrop KA, Williams GR, Pergolotti M, Wood WA, Alston SM, Gordon BB, Dixon SA, Moore SG, Taylor WC, Messino M, Muss HB. Geriatric assessment-identified deficits in older cancer patients with normal performance status. *Oncologist*. 2015 Apr;20(4):379-85

Jones TS, Dunn CL, Wu DS, Cleveland JC Jr, Kile D, Robinson TN. Relationship between asking an older adult about falls and surgical outcomes. *JAMA Surg*. 2013 Dec;148(12):1132-8

Kaidar-Person O, Pfob A, Gentilini O, Borisch B, Bosch A, Cardoso MJ, Curigliano G, De Boniface J, Denkert C, Hauser N, Heil J, Knauer M, Kühn T, Lee HB, Loibl S, Mannhart M, Meattini I, Montagna G, Pinker G, Poulakaki F, Rubio I, Sager P, Steyerova P, Tausch C, Tramm T, Vrancken Peeters MJ, Wyld I, Han Yu j, Weber WP, Poortmans P, Dubsy P. The Lucerne Toolbox 2 to optimise axillary management for early breast cancer: a multidisciplinary expert consensus. *eClinicalMedicine*. 2023;61: 102085

Kane RL, Shamliyan T, Talley K, Pacala J. The association between geriatric syndromes and survival. *J Am Geriatr Soc*. 2012 May;60(5):896-904

Kanesvaran R, Mohile S, Soto-Perez-de-Celis E, Singh H. The Globalization of Geriatric Oncology: From Data to Practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2020 Mar;40:1-9

Kaplan HG, Malmgren JA, Atwood MK. Triple-negative breast cancer in the elderly: Prognosis and treatment. *Breast J*. 2017 Nov;23(6):630-7

Karam AK, Hsu M, Patil S, Stempel M, Traina TA, Ho AY, Cody HS, Morrow M, Gemignani ML. Determinants of outcome in elderly patients with positive sentinel lymph nodes. *Am J Surg*. 2011 Jun;201(6):734-40

Karnakis T, Gattás-Vernaglia IF, Saraiva MD, Gil-Junior LA, Kanaji AL, Jacob-Filho W. The geriatrician's perspective on practical aspects of the multidisciplinary care of older adults with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2016 Sep;7(5):341-5

Karnofsky DA, Burchenal JH. In: Evaluation of chemotherapeutic agents. MacLeod CM, editor. New York: Columbia University Press; 1949. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. 191–205

Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of ADL: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. *JAMA*. 1963 Sep 21;185:914-9

Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. *Am J Psychiatry*. 1983 Jun;140(6):734-9

Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, van de Water W, de Craen AJ, Guicherit OR, Merkus JW, Extermann M, van de Velde CJ, Liefers GJ. Impact of comorbidity on outcome of older breast cancer patients: a FOCUS cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 May;145(1):185-92

Kizy S, Altman AM, Marmor S, Denbo JW, Jensen EH, Tuttle TM, Hui JYC. 21-gene recurrence score testing in the older population with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019 Mar;10(2):322-9

Korc-Grodzicki B, Tew W, Hurria A, Yulico H, Lichtman S, Hamlin P, Bosl G. Development of a Geriatric Service in a Cancer Center: Lessons Learned. *J Oncol Pract*. 2017 Feb;13(2):107-12

Korc-Grodzicki B. It is not "If" but "How" Preoperative Frailty Assessment Should be Provided. *Ann Surg Oncol*. 2023 Apr;30(4):1935-37

KPMG and Sanofi. When Cancer Grows Old: Assessing the Socio-economic Burden of Cancer and Ageing and the Policies Required. KPMG Services PTE, Singapore, 2022.

Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM. Breast- conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(3):266–73

Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJL, Cameron DA, Dixon JM. Breast-Conserving Surgery with or without Irradiation in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2023 Feb 16;388(7):585-94

Laws A, Kantor O, King TA. Surgical Management of the Axilla for Breast Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2023 Feb;37(1):51-77

Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969 Autumn;9(3):179-86

Lee RXN, Cardoso MJ, Cheung KL, Parks RM. Immediate breast reconstruction uptake in older women with primary breast cancer: systematic review. *Br J Surg*. 2022 Oct 14;109(11):1063-72

Le Saux O, Ripamonti B, Bruyas A, Bonin O, Freyer G, Bonnefoy M, Falandry C. Optimal management of breast cancer in the elderly patient: current perspectives. *Clin Interv Aging*. 2015 Jan 6;10:157-74

Li D, Sun CL, Kim H, Soto-Perez-de-Celis E, Chung V, Koczywas M, Fakih M, Chao J, Cabrera Chien L, Charles K, Hughes SFDS, Katheria V, Trent M, Roberts E, Jayani R, Moreno J, Kelly C, Sedrak MS, Dale W. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on Chemotherapy-Related Toxic Effects in Older Adults with Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Nov 1;7(11):e214158

Lichtman SM, Cohen HJ, Muss H, Tew WP, Korc-Grodzicki B. From Assessment to Implementation and Beyond in Cancer and Aging Research. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 1;39(19):2217-25

Lin HS, Watts JN, Peel NM, Hubbard RE. Frailty and post-operative outcomes in older surgical patients: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2016 Aug 31;16(1):157

Loh KP, Soto-Perez-de-Celis E, Hsu T, de Glas NA, Battisti NML, Baldini C, Rodrigues M, Lichtman SM, Wildiers H. What Every Oncologist Should Know About Geriatric Assessment for Older Patients with Cancer: Young International Society of Geriatric Oncology Position Paper. *J Oncol Pract*. 2018 Feb;14(2):85-94

Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G. Breast cancer. *Lancet*. 2021 May 8;397(10286):1750-69

López-Ortiz S, Lista S, Peñín-Grandes S, Pinto-Fraga J, Valenzuela PL, Nisticò R, Emanuele E, Lucia A, Santos-Lozano A. Defining and assessing intrinsic capacity in older people: A systematic review and a proposed scoring system. *Ageing Res Rev*. 2022 Aug;79:101640

Lubben J. Assessing social networks among elderly populations. *Fam Community Health* 1988;11:42-52.

Lund CM, Vistisen KK, Olsen AP, Bardal P, Schultz M, Dolin TG, Rønholt F, Johansen JS, Nielsen DL. The effect of geriatric intervention in frail older patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial (GERICO). *Br J Cancer*. 2021 Jun;124(12):1949-58

Magnuson A, Sedrak MS, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, Muss HB, Dotan E, Freedman RA, O'Connor T, Dale W, Cohen HJ, Katheria V, Arsenyan A, Levi A, Kim H, Mohile S, Hurria A, Sun CL. Development and Validation of a Risk Tool for Predicting Severe Toxicity in Older Adults Receiving Chemotherapy for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Feb 20;39(6):608-18

Mahoney FI, Barthel DW. Funcional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965 Feb;14:61-5

Malik MK, Tartter PI, Belfer R. Undertreated breast cancer in the elderly. *J Cancer Epidemiol*. 2013;2013:893104

Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):531-2

Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A, Jim H, McDonald BC, Graham D, Zhou X, Clapp J, Zhai W, Breen E, Carroll JE, Denduluri N, Dilawari A, Extermann M, Isaacs C, Jacobsen PB, Kobayashi LC, Holohan Nudelman K, Root J, Stern RA, Tometich D, Turner R, VanMeter JW, Saykin AJ, Ahles T. Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 3;36(32):JCO1800140

Marengoni A, Rizzuto D, Wang HX, Winblad B, Fratiglioni L. Patterns of chronic multimorbidity in the elderly population. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Feb;57(2):225-30

Marinho J, Custódio S. Geriatric Oncology in Portugal: Where We Are and What Comes Next-A Survey of Healthcare Professionals. *Geriatrics (Basel)*. 2022 Sep 6;7(5):91

Mateos-Nozal J, Farré-Mercadé MV, Cruz-Jentoft AJ, Ribera Casado JM; Diez recomendaciones para mejorar la enseñanza de la Geriátría en el pregrado [Ten recommendations to improve undergraduate training in Geriatric Medicine]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019 Jul-Aug;54(4):203-6

Matthews DA. Dr. Marjory Warren and the origin of British geriatrics. *J Am Geriatr Soc*. 1984 Apr;32(4):253-8

McKenzie GAG, Bullock AF, Greenley SL, Lind MJ, Johnson MJ, Pearson M. Implementation of geriatric assessment in oncology settings: A systematic realist review. *J Geriatr Oncol*. 2021 Jan;12(1):22-33

McKevitt E, Cheifetz R, DeVries K, Laws A, Warburton R, Gondara L, Lohrisch C, Nichol A. Sentinel Node Biopsy Should Not be Routine in Older Patients with ER-Positive HER2-Negative Breast Cancer Who Are Willing and Able to Take Hormone Therapy. *Ann Surg Oncol*. 2021 Oct;28(11):5950-7

Meattini I, Becherini C, Boersma L, Kaidar-Person O, Marta GN, Montero A, Offersen BV, Aznar MC, Belka C, Brunt AM, Dicuonzo S, Franco P, Krause M, MacKenzie M, Marinko T, Marrazzo L, Ratosá I, Scholten A, Senkus E, Stobart H, Poortmans P, Coles CE. European Society for Radiotherapy and Oncology Advisory Committee in Radiation Oncology Practice consensus recommendations on patient selection and dose and fractionation for external beam radiotherapy in early breast cancer. *Lancet Oncol*. 2022 Jan;23(1):e21-e31

Menta A, Fouad TM, Lucci A, Le-Petross H, Stauder MC, Woodward WA, Ueno NT, Lim B. Inflammatory Breast Cancer: What to Know About This Unique, Aggressive Breast Cancer. *Surg Clin North Am*. 2018 Aug;98(4):787-800

Méry B, Assouline A, Rivoirard R, Bosacki C, Auberdiac P, Falk AT, Trone JC, Guy JB, Jacquin JP, Merrouche Y, Chargari C, Magné N. Portrait, treatment choices and management of breast cancer in nonagenarians: an ongoing challenge. *Breast*. 2014 Jun;23(3):221-5

Mohanty S, Gillio A, Lindroth H, Ortiz D, Holler E, Azar J, Boustani M, Zarzaur B. Major Surgery and Long Term Cognitive Outcomes: The Effect of Postoperative Delirium on Dementia in the Year Following Discharge. *J Surg Res*. 2022 Feb;270:327-34

Mohile SG, Velarde C, Hurria A, Magnuson A, Lowenstein L, Pandya C, O'Donovan A, Gorawara-Bhat R, Dale W. Geriatric Assessment-Guided Care Processes for Older Adults: A Delphi Consensus of Geriatric Oncology Experts. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Sep;13(9):1120-30

Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, Schonberg MA, Boyd CM, Burhenn PS, Canin B, Cohen HJ, Holmes HM, Hopkins JO, Janelins MC, Khorana AA, Klepin HD, Lichtman SM, Mustian KM, Tew

WP, Hurria A. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2326-47

Mohile SG, Epstein RM, Hurria A, Heckler CE, Canin B, Culakova E, Duberstein P, Gilmore N, Xu H, Plumb S, Wells M, Lowenstein LM, Flannery MA, Janelins M, Magnuson A, Loh KP, Kleckner AS, Mustian KM, Hopkins JO, Liu JJ, Geer J, Gorawara-Bhat R, Morrow GR, Dale W. Communication with Older Patients with Cancer Using Geriatric Assessment: A Cluster-Randomized Clinical Trial From the National Cancer Institute Community Oncology Research Program. *JAMA Oncol*. 2020 Feb 1;6(2):196-204

Mohile SG, Mohamed MR, Xu H, Culakova E, Loh KP, Magnuson A, Flannery MA, Obrecht S, Gilmore N, Ramsdale E, Dunne RF, Wildes T, Plumb S, Patil A, Wells M, Lowenstein L, Janelins M, Mustian K, Hopkins JO, Berenberg J, Anthony N, Dale W. Evaluation of geriatric assessment and management on the toxic effects of cancer treatment (GAP70+): a cluster-randomised study. *Lancet*. 2021 Nov 20;398(10314):1894-1904

Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zagonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer*. 1996 Jan 15;77(2):395-401

Montagna G, Morrow M. Breast-conserving Surgery Without Radiation Therapy for Invasive Cancer. *Clin Breast Cancer*. 2021 Apr;21(2):112-19

Mouridsen H, Palshof T, Patterson J, Battersby L. Tamoxifen in advanced breast cancer. *Cancer Treat Rev*. 1978 Sep;5(3):131-41

Moreira MJG. Como envelhecem os portugueses - envelhecimento, saúde, idadismo. Fundação Francisco Manuel dos Santos, Lisboa, 2020

Morgan JL, Wyld L, Collins KA, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 19;5:CD004272

Morgan JL, George J, Holmes G, Martin C, Reed MWR, Ward S, Walters SJ, Cheung KL, Audisio RA, Wyld L. Breast cancer surgery in older women: outcomes of the Bridging Age Gap in Breast Cancer study. *Br J Surg*. 2020 Oct;107(11):1468-79

Morrow M. Breast disease in elderly women. *Surg Clin North Am*. 1994 Feb;74(1):145-61

Morse JM, Black C, Oberle K, Donahue P. A prospective study to identify the fall-prone patient. *Soc Sci Med*. 1989;28(1):81-6

Medical Research Council, Nerve Injuries committee. Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. War memorandum No. 7, London, 1941

National Audit of Breast Cancer in Older Patients (NABCOP). NABCOP 2022 Annual Report, London, 2022

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695-9

National comprehensive cancer network. NCCN Breast Cancer Guidelines, Version 4. 2022. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf)

National comprehensive cancer network. NCCN Older Adult Oncology Guidelines, Version 2. 2022. (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf)

Nightingale G, Hajjar E, Swartz K, Andrel-Sendecki J, Chapman A. Evaluation of a pharmacist-led medication assessment used to identify prevalence of and associations with polypharmacy and potentially inappropriate medication use among ambulatory senior adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2015 May 1;33(13):1453-9

Nipp RD, Qian CL, Knight HP, Ferrone CR, Kunitake H, Castillo CF, Lanuti M, Qadan M, Ricciardi R, Lillemoe KD, Temel B, Hashmi AZ, Scott E, Stevens E, Williams GR, Fong ZV, O'Malley TA, Franco-Garcia E, Horick NK, Jackson VA, Greer JA, El-Jawahri A, Temel JS. Effects of a perioperative geriatric intervention for older adults with Cancer: A randomized clinical trial. *J Geriatr Oncol.* 2022 May;13(4):410-5

Noordhoek I, Bastiaannet E, de Glas NA, Scheepens J, Esserman LJ, Wesseling J, Scholten AN, Schröder CP, Elias SG, Kroep JR, Portielje JEA, Kleijn M, Liefers GJ. Validation of the 70-gene signature test (MammaPrint) to identify patients with breast cancer aged ≥ 70 years with ultralow risk of distant recurrence: A population-based cohort study. *J Geriatr Oncol.* 2022 Jul 21:S1879-4068(22)00172-2

Nouri F, Lincoln N. An extended activities of daily living scale for stroke patients. *Clin Rehabil.* 1987;1:301-5.

Nuciforo P, Townend J, Piccart MJ, Fielding S, Gkolfi P, El-Abed S, de Azambuja E, Werutsky G, Bliss J, Moebus V, Colleoni M, Aspitia AM, Gomez H, Gombos A, Coccia-Portugal MA, Tseng LM, Kunz G, Lerzo G, Sohn J, Semiglazov V, Saura C, Kroep J, Ferro A, Cameron D, Gelber R, Huober J, Di Cosimo S. Ten-year survival of neoadjuvant dual HER2 blockade in patients with HER2-positive breast cancer. *Eur J Cancer.* 2023 Mar;181:92-101

O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging.* 2012 Jun 1;29(6):437-52

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55

Okonji DO, Sinha R, Phillips I, Fatz D, Ring A. Comprehensive geriatric assessment in 326 older women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 2017 Sep 26;117(7):925-31

Osório F. Comunicação do diagnóstico em Oncologia. In: Edições Almedina, SA (editor). *Enciclopédia Luso-Brasileira de Cuidados Paliativos*. Coord. Rui Nunes, Francisca Rego, Guilhermina Rego. Coimbra, 2018

Osório F, Barros AS, Peleteiro B, Barradas AR, Urbano J, Fougo JL, Leite-Moreira A. Frailty-Independent Undertreatment Negative Impact on Survival in Older Patients with Breast Cancer. *J Breast Cancer*. 2021 Dec;24(6):542-53

Osório F, Barros AS, Peleteiro B, Amendoeira I, Fougo JL. Quality Indicators Compliance and Survival Outcomes in Breast Cancer according to Age in a Certified Center. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 24;15(5):1446

Osório F, Hipólito-Reis H, Almeida P, Mourão J, Fougo JL. Same-Day Discharge Pathway for Breast Cancer Surgery in Patients aged Over 80. *J Geriatr Oncol*. 2023 Jun;14(5):101518

Outlaw D, Abdallah M, Gil-Jr LA, Giri S, Hsu T, Krok-Schoen JL, Liposits G, Madureira T, Marinho J, Subbiah IM, Tuch G, Williams GR. The Evolution of Geriatric Oncology and Geriatric Assessment over the Past Decade. *Semin Radiat Oncol*. 2022 Apr;32(2):98-108

Overcash JA, Beckstead J, Extermann M, Cobb S. The abbreviated comprehensive geriatric assessment (aCGA): a retrospective analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 May;54(2):129-36

Paillaud E, Hamaker M, Soubeyran P. Advances in Geriatric Oncology: Exploring Practical Ways to Optimize Treatment in Older Patients with Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 26;14(17):4129

Pallis AG, Fortpied C, Wedding U, Van Nes MC, Penninckx B, Ring A, Lacombe D, Monfardini S, Scalliet P, Wildiers H. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer*. 2010 Jun;46(9):1502-13

Parks R, Cheung KL. Challenges in Geriatric Oncology-A Surgeon's Perspective. *Curr Oncol*. 2022 Jan 29;29(2):659-74

Patnaik JL, Byers T, Diguseppi C, Denberg TD, Dabelea D. The influence of comorbidities on overall survival among older women diagnosed with breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jul 20;103(14):1101-11

Pepping RMC, Portielje JEA, van de Water W, de Glas NA. Primary Endocrine Therapy in Older Women with Breast Cancer. *Curr Geriatr Rep*. 2017;6(4):239-46

Perez-de-Acha A, Pilleron S, Soto-Perez-de-Celis E. All-Cause Mortality Risk Prediction in Older Adults with Cancer: Practical Approaches and Limitations. *Curr Oncol Rep*. 2022 Nov;24(11):1377-85

Piccart M, van 't Veer LJ, Poncet C, Lopes Cardozo JMN, Delaloge S, Pierga JY, Vuylsteke P, Brain E, Vrijaldenhoven S, Neijenhuis PA, Causeret S, Smilde TJ, Viale G, Glas AM, Delorenzi M, Sotiriou C, Rubio IT, Kümmel S, Zoppoli G, Thompson AM, Matos E, Zaman K, Hilbers F, Fumagalli D, Ravdin P, Knox S, Tryfonidis K, Peric A, Meulemans B, Bogaerts J, Cardoso F, Rutgers EJT. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: updated results of the phase 3 randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol*. 2021 Apr;22(4):476-88

PIPRA, *Delirium* Pre-Interventional Preventive Risk Assessment, 2022. (www.pipra.ch)

Plichta JK, Thomas SM, Vernon R, Fayanju OM, Rosenberger LH, Hyslop T, Hwang ES, Greenup RA. Breast cancer tumor histopathology, stage at presentation, and treatment in the extremes of age. *Breast Cancer Res Treat*. 2020 Feb;180(1):227-35

Plotkin E, Lucas L, Burhenn PS, Nightingale G, Loh KP, Allen PD, Dotan E. Geriatric Assessment Adoption in Community Cancer Centers: Trends, Barriers, and Recommendations. *Innov Aging*. 2019 Nov 8;3(Suppl 1):S122

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991 Feb;39(2):142-8

Pondé N, Wildiers H, Awada A, de Azambuja E, Deliens C, Lago LD. Targeted therapy for breast cancer in older patients. *J Geriatr Oncol*. 2020 Apr;11(3):380-88

Pordata - Estatísticas sobre Portugal e Europa. Base de Dados de Portugal Contemporâneo. Fundação Francisco Manuel dos Santos, Lisboa, 2022. (<https://www.pordata.pt>)

Prayce R, Quaresma F, Neto IG. Delirium: O 7º Parâmetro Vital? *Acta Med Port*. 2018 Jan 31;31(1):51-8

Preece PE, Wood RA, Mackie CR, Cuschieri A. Tamoxifen as initial sole treatment of localised breast cancer in elderly women: a pilot study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Mar 20;284(6319):869-70

Presley CJ, Krok-Schoen JL, Wall SA, Noonan AM, Jones DC, Folefac E, Williams N, Overcash J, Rosko AE. Implementing a multidisciplinary approach for older adults with Cancer: geriatric oncology in practice. *BMC Geriatr*. 2020 Jul 6;20(1):231

Protopapa KL, Simpson JC, Smith NC, Moonesinghe SR. Development and validation of the Surgical Outcome Risk Tool (SORT). *Br J Surg*. 2014 Dec;101(13):1774-83

Ramello M, Audisio RA. Understanding older patients: Communication as the key step for a comprehensive approach. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Mar;46(3):301-4

Ramello M, Audisio RA. The value of patient centred care in oncology. *Eur J Surg Oncol*. 2021 Mar;47(3 Pt A):492-4

Rana M, Lee S, Lindsay A, Godinez JC, Vakil E, Waugh E. Long-term oncologic outcomes after omitting axillary surgery in older women with early stage, node-negative breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2023 Jun 1; 41(16): 525-525

Ravdin PM, Siminoff LA, Davis GJ, Mercer MB, Hewlett J, Gerson N, Parker HL. Computer program to assist in making decisions about adjuvant therapy for women with early breast cancer. *J Clin Oncol*. 2001 Feb 15;19(4):980-91

Reeder-Hayes KE, Meyer AM, Hinton SP, Meng K, Carey LA, Dusetzina SB. Comparative Toxicity and Effectiveness of Trastuzumab-Based Chemotherapy Regimens in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 10;35(29):3298-3305

Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018. Registo Oncológico Nacional, Lisboa, 2021

Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2019. Registo Oncológico Nacional, Lisboa, 2022

Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M, Parodi S, Dal Lago D, Gioia F, Monfardini S, Aapro MS, Serraino D, Zagonel V. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2002 Jan 15;20(2):494-502

Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W, Pietropaolo M. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer*. 2003 May;39(7):870-80

Rier HN, Meinardi MC, van Rosmalen J, Westerweel PE, de Jongh E, Kitzen JJEM, van den Bosch J, Trajkovic M, Levin MD. Association Between Geriatric Assessment and Post-Chemotherapy Functional Status in Older Patients with Cancer. *Oncologist*. 2022 Nov 3;27(11):e878-e888

Ring A, Battisti NML, Reed MWR, Herbert E, Morgan JL, Bradburn M, Walters SJ, Collins KA, Ward SE, Holmes GR, Burton M, Lifford K, Edwards A, Robinson TG, Martin C, Chater T, Pemberton KJ, Brennan A, Cheung KL, Todd A, Audisio RA, Wright J, Simcock R, Green T, Revell D, Gath J, Horgan K, Holcombe C, Winter MC, Naik J, Parmeshwar R, Gosney MA, Hatton MQ, Thompson AM, Wyld L. Bridging The Age Gap: observational cohort study of effects of chemotherapy and trastuzumab on recurrence, survival and quality of life in older women with early breast cancer. *Br J Cancer*. 2021 Jul;125(2):209-19

Robertson JF, Todd JH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Comparison of mastectomy with tamoxifen for treating elderly patients with operable breast cancer. *BMJ*. 1988 Aug 20-27;297(6647):511-4

Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, Mitnitski A. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug 30;173(5):489-95

Rocque GB, Williams GR. Bridging the Data-Free Zone: Decision Making for Older Adults with Cancer. *J Clin Oncol*. 2019 Dec 20;37(36):3469-71

Rodin D, Sutradhar R, Jerzak KJ, Hahn E, Nguyen L, Castelo M, Fatiregun O, Fong C, Mata DGMM, Trebinjac S, Paszat L, Rakovitch E. Impact of non-adherence to endocrine therapy on recurrence risk in older women with stage I breast cancer after breast-conserving surgery. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Aug;201(1):77-87

Rostoft S, van den Bos F, Pedersen R, Hamaker M. Shared decision-making in older patients with cancer - What does the patient want? *J Geriatr Oncol*. 2021 Apr;12(3):339-42

Rostoft S, O'Donovan A, Soubeyran P, Alibhai SMH, Hamaker M. Geriatric Assessment and Management in Cancer. *J Clin Oncol*. 2021 Jul 1;39(19):2058-67

Rostoft S, Seghers N, Hamaker M. Achieving harmony in oncological geriatric assessment - Should we agree on a best set of tools? *J Geriatr Oncol*. 2023 Mar 17:101473

Rubenstein LZ, Wieland D, Bernabei R. Geriatric assessment technology: international research perspectives. *Aging (Milano)*. 1995 Jun;7(3):157-8

Rueth NM, Lin HY, Bedrosian I, Shaitelman SF, Ueno NT, Shen Y, Babiera G. Underuse of trimodality treatment affects survival for patients with inflammatory breast cancer: an analysis of treatment and survival trends from the National Cancer Database. *J Clin Oncol*. 2014 Jul 1;32(19):2018-24

Sada A, Day CN, Hoskin TL, Degnim AC, Habermann EB, Hieken TJ. Mastectomy and immediate breast reconstruction in the elderly: Trends and outcomes. *Surgery*. 2019 Oct;166(4):709-14

Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ, Roth C, MacLean CH, Shekelle PG, Sloss EM, Wenger NS. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc*. 2001 Dec;49(12):1691-9

Satariano WA. Comorbidity and functional status in older women with breast cancer: implications for screening, treatment, and prognosis. *Journal of Gerontology*. 1992 Nov;47:24-31

Sattar S, Alibhai SM, Wildiers H, Puts MT. How to implement a geriatric assessment in your clinical practice. *Oncologist*. 2014 Oct;19(10):1056-68

Sayer AA, Kirkwood TB. Grip strength and mortality: a biomarker of ageing? *Lancet*. 2015 Jul 18;386(9990):226-7

Scanlan BC. The value of comprehensive geriatric assessment. *Care Manag J*. 2005 Spring;6(1):2-8

Scher KS, Hurria A. Under-representation of older adults in cancer registration trials: known problem, little progress. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2036-8

Schoenborn NL, Sheehan OC, Roth DL, Cidav T, Huang J, Chung SE, Zhang T, Lee S, Xue QL, Boyd CM. Association Between Receipt of Cancer Screening and All-Cause Mortality in Older Adults. *JAMA Netw Open*. 2021 Jun 1;4(6):e2112062

Schonberg MA, Marcantonio ER, Ngo L, Silliman RA, McCarthy EP. Does Life Expectancy Affect Treatment of Women Aged 80 and Older with Early Stage Breast Cancers? *J Geriatr Oncol*. 2012 Jan 1;3(1):8-16

Scotté F, Bossi P, Carola E, Cudennec T, Dielenseger P, Gomes F, Knox S, Strasser F. Addressing the quality of life needs of older patients with cancer: a SIOG consensus paper and practical guide. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1718-26

Sedrak MS, Freedman RA, Cohen HJ, Muss HB, Jatoi A, Klepin HD, Wildes TM, Le-Rademacher JG, Kimmick GG, Tew WP, George K, Padam S, Liu J, Wong AR, Lynch A, Djulbegovic B, Mohile SG, Dale W; Cancer and Aging Research Group (CARG). Older adult participation in cancer clinical trials: A systematic review of barriers and interventions. *CA Cancer J Clin*. 2021 Jan;71(1):78-92

Sedrak MS, Sun CL, Ji J, Cohen HJ, Gross CP, Tew WP, Klepin HD, Wildes TM, Dotan E, Freedman RA, O'Connor T, Chow S, Fenton MA, Moy B, Chapman AE, Dale W, Katheria V, Kuderer NM, Lyman GH, Magnuson A, Muss HB. Low-Intensity Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer in Older Women: Results from the Prospective Multicenter HOPE Trial. *J Clin Oncol*. 2023 Jan 10;41(2):316-26

Seghers PALN, Kregting JA, van Huis-Tanja LH, Soubeyran P, O'Hanlon S, Rostoft S, Hamaker M, Portielje JEA. What Defines Quality of Life for Older Patients Diagnosed with Cancer? A Qualitative Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Feb 22;14(5):1123

Seghers PAL, Alibhai SMH, Battisti NML, Kanesvaran R, Extermann M, O'Donovan A, Pilleron S, Mislange AR, Musolino N, Cheung KL, Staines A, Girvalaki C, Soubeyran P, Portielje JEA, Rostoft S, Hamaker ME, Trépel D, O'Hanlon S. Geriatric assessment for older people with cancer: policy recommendations. *Glob Health Res Policy*. 2023 Sep 1;8(1):37

Shachar SS, Jolly TA, Jones E, Muss HB. Management of Triple-Negative Breast Cancer in Older Patients: How Is It Different? *Oncology (Williston Park)*. 2018 Feb 15;32(2):58-63

Shahrokni A, Tin A, Downey RJ, Strong V, Mahmoudzadeh S, Boparai MK, McMillan S, Vickers A, Korc-Grodzicki B. Electronic Rapid Fitness Assessment: A Novel Tool for Preoperative Evaluation of the Geriatric Oncology Patient. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Feb;15(2):172-9

Shahrokni A, Tin A, Alexander K, Sarraf S, Afonso A, Filippova O, Harris J, Downey RJ, Vickers AJ, Korc-Grodzicki B. Development and Evaluation of a New Frailty Index for Older Surgical Patients with Cancer. *JAMA Netw Open*. 2019 May 3;2(5):e193545

Sherbourne CD, Stewart AL. The MOS social support survey. *Soc Sci Med* 1991;32:705-14

Shrestha A, Martin C, Burton M, Walters S, Collins K, Wyld L. Quality of life versus length of life considerations in cancer patients: A systematic literature review. *Psychooncology*. 2019 Jul;28(7):1367-80

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Jun;15(6):548-61

Sierra F, Caspi A, Fortinsky RH, Haynes L, Lithgow GJ, Moffitt TE, Olshansky SJ, Perry D, Verdin E, Kuchel GA. Moving geroscience from the bench to clinical care and health policy. *J Am Geriatr Soc*. 2021 Sep;69(9):2455-63

Silliman RA, Guadagnoli E, Weitberg AB, Mor V. Age as a predictor of diagnostic and initial treatment intensity in newly diagnosed breast cancer patients. *J Gerontol*. 1989 Mar;44(2):46-50

Slaets JP. Vulnerability in the elderly: frailty. *Med Clin North Am*. 2006 Jul;90(4):593-601

Smith BD, Jiang J, McLaughlin SS, Hurria A, Smith GL, Giordano SH, Buchholz TA. Improvement in breast cancer outcomes over time: are older women missing out? *J Clin Oncol*. 2011 Dec 10;29(35):4647-53

Smith BD, Bellon JR, Blitzblau R, Freedman G, Haffty B, Hahn C, Halberg F, Hoffman K, Horst K, Moran J, Patton C, Perlmutter J, Warren L, Whelan T, Wright JL, Jagsi R. Radiation therapy for the whole breast: Executive summary of an American Society for Radiation (ASTRO) evidence-based guideline. *Pract Radiat Oncol*. 2018;8(3):145-52

Smith GL, Banegas MP, Acquati C, Chang S, Chino F, Conti RM, Greenup RA, Kroll JL, Liang MI, Pisu M, Primm KM, Roth ME, Shankaran V, Yabroff KR. Navigating financial toxicity in patients with cancer: A multidisciplinary management approach. *CA Cancer J Clin*. 2022 Sep;72(5):437-53

Smith ME, Vitous CA, Hughes TM, Shubeck SP, Jagsi R, Dossett LA. Barriers and Facilitators to De-Implementation of the Choosing Wisely® Guidelines for Low-Value Breast Cancer Surgery. *Ann Surg Oncol* 2020;27,2653-63

Somashekhar SP, Sepúlveda MJ, Puglielli S, Norden AD, Shortliffe EH, Rohit Kumar C, Rauthan A, Arun Kumar N, Patil P, Rhee K, Ramya Y. Watson for Oncology and Breast Cancer Treatment Recommendations: Agreement with an Expert Multidisciplinary Tumor Board. *Ann Oncol*. 2018 Feb 1;29(2):418-23

Soo W-K, King M, Pope A, Parente P, Darzins P, Davis ID. Integrated geriatric assessment and treatment (INTEGRATE) in older people with cancer planned for systemic anticancer therapy. *J Clin Oncol*. 2020;38:15_suppl 12011-12011

Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, Heitz D, Cure H, Rousselot H, Albrand G, Servent V, Saint Jean O, Roy C, Mathoulin-Pelissier S, Rainfray M. Validation of the G8 screening tool in geriatric oncology: The ONCODAGE project. *J Clin Oncol*. 2011;29:15_suppl 9001-9001

Sourdet S, Brechemier D, Steinmeyer Z, Gerard S, Balaridy L. Impact of the comprehensive geriatric assessment on treatment decision in geriatric oncology. *BMC Cancer*. 2020 May 6;20(1):384

Sousa G, Sousa B, Martins A, Monteiro AR, Rodrigues D, Pereira D, Osório F, Leite I, Duque S, Antunes T. Recomendações de diagnóstico, tratamento e seguimento da mulher idosa com cancro da mama. In: X Consenso Nacional de Cancro da Mama. Ed. Sociedade Portuguesa de Senologia, 2022

Soto-Perez-de-Celis E, Li D, Yuan Y, Lau YM, Hurria A. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018 Jun;19(6):e305-16

Soto-Perez-de-Celis E, Cordoba R, Gironés R, Karnakis T, Paredero I, Chavarri-Guerra Y, Navarrete-Reyes AP, Avila-Funes JA. Cancer and aging in Ibero-America. *Clin Transl Oncol*. 2018 Sep;20(9):1117-26

Soto-Perez-De-Celis E, Loh KP, Baldini C, Battisti NML, Chavarri-Guerra Y, De Glas NA, Hsu T, Hurria A. Targeted agents for HER2-positive breast cancer in older adults: current and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018 Oct;27(10):787-801

Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, Pritchard KI, Albain KS, Hayes DF, Geyer CE Jr, Dees EC, Perez EA, Olson JA Jr, Zujewski J, Lively T, Badve SS, Saphner TJ, Wagner LI, Whelan TJ, Ellis MJ, Paik S, Wood WC, Ravdin P, Keane MM, Gomez Moreno HL, Reddy PS, Goggins TF, Mayer IA, Brufsky AM, Toppmeyer DL, Kaklamani VG, Atkins JN, Berenberg JL, Sledge GW. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Nov 19;373(21):2005-14

Squeo G, Malpass JK, Meneveau M, Balkrishnan R, Desai RP, Lattimore C, Anderson RT, Showalter SL. Long-term Impact of CALGB 9343 on Radiation Utilization. *J Surg Res*. 2020 Dec;256:577-83

Stotter A, Tahir M, Pretorius R, Robinson T. Experiences of a multidisciplinary elderly breast cancer clinic: using the right specialists, in the same place, with time. In: Management of Breast Cancer in Older Women, Reed MW, Audisio RA (eds). Springer: London, 2010;109-23

Stotter A, Reed MW, Gray LJ, Moore N, Robinson TG. Comprehensive Geriatric Assessment and predicted 3-year survival in treatment planning for frail patients with early breast cancer. Br J Surg. 2015 Apr;102(5):525-33

Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. Lancet. 1993 Oct 23;342(8878):1032-6

Studenski S, Perera S, Patel K, Rosano C, Faulkner K, Inzitari M, Brach J, Chandler J, Cawthon P, Connor EB, Nevitt M, Visser M, Kritchevsky S, Badinelli S, Harris T, Newman AB, Cauley J, Ferrucci L, Guralnik J. Gait speed and survival in older adults. JAMA. 2011 Jan 5;305(1):50-8

Sun SX, Hollenbeak CS, Leung AM. Deviation from the Standard of Care for Early Breast Cancer in the Elderly: What are the Consequences? Ann Surg Oncol. 2015 Aug;22(8):2492-9

Tahir M, Robinson T, Stotter A. How not to neglect the care of elderly breast cancer patients? Breast. 2011 Aug;20(4):293-6

Taira N, Sawaki M, Uemura Y, Saito T, Baba S, Kobayashi K, Kawashima H, Tsuneizumi M, Sagawa N, Bando H, Takahashi M, Yamaguchi M, Takashima T, Nakayama T, Kashiwaba M, Mizuno T, Yamamoto Y, Iwata H, Ohashi Y, Mukai H, Kawahara T; RESPECT Study Group. Health-Related Quality of Life with Trastuzumab Monotherapy Versus Trastuzumab Plus Standard Chemotherapy as Adjuvant Therapy in Older Patients with HER2-Positive Breast Cancer. J Clin Oncol. 2021 Aug 1;39(22):2452-62

Takeda C, Angioni D, Setphan E, Macaron T, De Souto Barreto P, Sourdet S, Sierra F, Vellas B. Age-Related Frailty: A Clinical Model for Geroscience? J Nutr Health Aging. 2020;24(10):1140-3

Talcott WJ, Cain DM, Yang D, Mougalian SS, Evans SB. Aging a Decade in a Day: Age cutoff bias in adjuvant therapy allocation for early-stage breast cancer. Int J Rad Oncol. 2023 Jan 31;S0360-3016(23)00010-X

Tamirisa N, Lin H, Shen Y, Shaitelman SF, Sri Karuturi M, Giordano SH, Babiera G, Bedrosian I. Association of chemotherapy with survival in elderly patients with multiple comorbidities and estrogen receptor-positive, node-positive breast cancer. JAMA Oncol. 2020;6(10):1548-54.

Tang SW, Morgan DA, Winterbottom L, Kennedy H, Porock D, Cheung KL. Optimising the care of primary breast cancer in older women - potential for a dedicated service. J Geriatr Oncol. 2010 Oct; 1(2):103-8

Tang SW, Parker H, Winterbottom L, Hassell K, Ellis IO, Morgan DA, Cheung KL. Early primary breast cancer in the elderly - pattern of presentation and treatment. *Surg Oncol*. 2011 Mar;20(1):7-12

Tasker R, Martinez P, Johnson S. Cancer and the ageing population: Lessons from Palliative Care. In: Magrath I, editor. *Cancer Control 2020*. Global Health Dynamics Limited, UK, in association with the International Network for Cancer Treatment and Research, Belgium, 2020

Taylor C, McGale P, Probert J, Broggio J, Charman J, Darby SC, Kerr AJ, Whelan T, Cutter DJ, Mannu G, Dodwell D. Breast cancer mortality in 500000 women with early invasive breast cancer diagnosed in England, 1993-2015: population based observational cohort study. *BMJ*. 2023;381:e074684

Tew WP. An assessment of three Memorial Sloan Kettering pioneers: Karnofsky, Holland & Hurria. *J Geriatr Oncol*. 2020 Mar;11(2):162-3

The 4 "A"s Test, 2011. (www.the4AT.com)

Tinetti ME. Clinical practice. Preventing falls in elderly persons. *N Engl J Med*. 2003 Jan 2;348(1):42-9

Tirelli U, Aapro M, Obrist R, Festen J, Scheider M, Fentiman I, Monfardini S. Cancer treatment and old people. *Lancet*. 1991 Jul 13;338(8759):114

Traa MJ, Meijs CM, de Jongh MA, van der Borst EC, Roukema JA. Elderly women with breast cancer often die due to other causes regardless of primary endocrine therapy or primary surgical therapy. *Breast*. 2011 Aug;20(4):365-9

Truong PT, Bernstein V, Lesperance M, Speers CH, Olivetto IA. Radiotherapy omission after breast-conserving surgery is associated with reduced breast cancer-specific survival in elderly women with breast cancer. *Am J Surg*. 2006 Jun;191(6):749-55

Tucci A, Merli F, Fabbri A, Marcheselli L, Pagani C, Puccini B, Marino D, Zanni M, Pennese E, Flenghi L, Arcari A, Botto B, Celli M, Mammi C, Re A, Campostrini G, Tafuri A, Zilioli VR, Cencini E, Sartori R, Bottelli C, Merli M, Petrucci L, Gini G, Balzarotti M, Cavallo F, Musuraca G, Luminari S, Rossi G, Spina M. Diffuse large B-cell lymphoma in octogenarians aged 85 and older can benefit from treatment with curative intent: a report on 129 patients prospectively registered in the Elderly Project of the Fondazione Italiana Linfomi (FIL). *Haematologica*. 2022 Nov 17

Thurell J, Manouchehri N, Fredriksson I, Wilking U, Bergh J, Ryden L, Koppert LB, Karsten MM, Kiani NA, Hedayati E. Risk-adjusted benchmarking of long-term overall survival in patients with HER2-positive early-stage Breast cancer: A Swedish retrospective cohort study. *Breast*. 2023 Jun 1;70:18-24

Ugurlu MU, Gulluoglu BM. Impact of older age on local treatment decisions. *Breast*. 2019 Nov;48 Suppl 1:S57-S61

Valente Rosa MJ. O envelhecimento da sociedade portuguesa. Relógio de Água, editores. Fundação Francisco Manuel dos Santos, Lisboa, 2012

van der Plas-Krijgsman WG, Giardiello D, Putter H, Steyerberg EW, Bastiaannet E, Stiggelbout AM, Mooijaart SP, Kroep JR, Portielje JEA, Liefers GJ, de Glas NA. Development and validation of the PORTRET tool to predict recurrence, overall survival, and other-cause mortality in older patients with breast cancer in the Netherlands: a population-based study. *Lancet Healthy Longev*. 2021 Nov;2(11):e704-e711

van der Waal MS, Seghers N, Welsing PMJ, van Huis LH, Emmelot-Vonk MH, Hamaker M. A meta-analysis on the role older adults with cancer favour in treatment decision making. *J Geriatr Oncol*. 2023 Jan;14(1):101383

Van Herck Y, Feyaerts A, Alibhai S, Papamichael D, Decoster L, Lambrechts Y, Pinchuk M, Bechter O, Herrera-Caceres J, Bibeau F, Desmedt C, Hatse S, Wildiers H. Is cancer biology different in older patients? *Lancet Healthy Longev*. 2021 Oct;2(10):e663-e677

Van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Feng LL, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, Kuerer HM, Ross M, Singletary SE, Babiera GV. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011 Sep;79(3):315-20

van Walle L, Verhoeven D, Marotti L, Ponti A, Tomatis M, Rubio IT, EUSOMA Working Group. Trends and variation of treatment of early breast cancer in European certified breast centres: an EUSOMA based analysis. *Eur J Cancer*. 2023 Jul; 113244

van Walree IC, Scheepers E, van Huis-Tanja L, Emmelot-Vonk MH, Bellera C, Soubeyran P, Hamaker M. A systematic review on the association of the G8 with geriatric assessment, prognosis, and course of treatment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol*. 2019 Nov;10(6):847-58

Veronesi U, Saccozzi R, Del Vecchio M, Banfi A, Clemente C, De Lena M, Gallus G, Greco M, Luini A, Marubini E, Muscolino G, Rilke F, Salvadori B, Zecchini A, Zucali R. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *N Engl J Med*. 1981 Jul 2;305(1):6-11

Veronesi U, Stafyla V, Luini A, Veronesi P. Breast cancer: from "maximum tolerable" to "minimum effective" treatment. *Front Oncol*. 2012 Oct 8;2:1-5

Versteeg KS, Looijaard SMLM, Slee-Valentijn MS, Verheul HMW, Maier AB, Konings IRHM. Predicting outcome in older patients with cancer: Comprehensive geriatric assessment and clinical judgment. *J Geriatr Oncol*. 2021 Jan;12(1):49-56

Viganò A, Morais JA. The elderly patient with cancer: a holistic view. *Nutrition*. 2015 Apr;31(4):587-9

Waldman E, Potter JF. A prospective evaluation of the cumulative illness rating scale. *Aging (Milano)*. 1992 Jun;4(2):171-8

Walker GA, Kaidar-Person O, Kuten A, Morgan DA. Radiotherapy as sole adjuvant treatment for older patients with low-risk breast cancer. *Breast*. 2012 Oct;21(5):629-34

Walton L, Ommen K, Audisio RA. Breast reconstruction in elderly women breast cancer: a review. *Cancer Treat Rev*. 2011 Aug;37(5):353-7

Wang T, Mott N, Miller J, Berlin NL, Hawley S, Jagsi R, Dossett LA. Patient Perspectives on Treatment Options for Older Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Qualitative Study. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2017129

Wang Z, Zhou Z, Li W, Wang W, Xie X, Liu J, Song Y, Dang C, Zhang H. Treatment strategies and predicting prognoses in elderly patients with breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2018 Sep 4;10:3207-18

Ward SE, Richards PD, Morgan JL, Holmes GR, Broggio JW, Collins K, Reed MWR, Wyld L. Omission of surgery in older women with early breast cancer has an adverse impact on breast cancer-specific survival. *Br J Surg*. 2018 Oct;105(11):1454-63

Ward SE, Holmes GR, Morgan JL, Broggio JW, Collins K, Richards PD, Reed MWR, Wyld L. Bridging the Age Gap: a prognostic model that predicts survival and aids in primary treatment decisions for older women with oestrogen receptor-positive early breast cancer. *Br J Surg*. 2020 Nov;107(12):1625-32

Wear H, Pittam M, Ravichandran D. Pitfalls in comparing breast cancer survival of elderly patients between hospitals without comorbidity or cause of death data. *Ann Oncol*. 2010 Oct;21(10):2120

Wheelwright S, Darlington AS, Fitzsimmons D, Fayers P, Arraras JL, Bonnetain F, Brain E, Bredart A, Chie WC, Giesinger J, Hammerlid E, O'Connor SJ, Oerlemans S, Pallis A, Reed M, Singhal N, Vassiliou V, Young T, Johnson C. International validation of the EORTC QLQ-ELD14 questionnaire for assessment of health-related quality of life elderly patients with cancer. *Br J Cancer*. 2013 Aug 20;109(4):852-8

White MJ, Kolbow M, Prathibha S, Praska C, Ankeny JS, LaRocca CJ, Jensen EH, Tuttle TM, Hui JYC, Marmor S. Chemotherapy refusal and subsequent survival in healthy older women with high genomic risk estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2023 Apr;198(2):309-19

Wildiers H, Mauer M, Pallis A, Hurria A, Mohile SG, Luciani A, Curigliano G, Extermann M, Lichtman SM, Ballman K, Cohen HJ, Muss H, Wedding U. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society of Geriatric Oncology position article. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3711-8

Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen ML, Extermann M, Falandry C, Artz A, Brain E, Colloca G, Flamaing J, Karnakis T, Kenis C, Audisio RA, Mohile S, Repetto L, Van Leeuwen B, Milisen K, Hurria A. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 20;32(24):2595-603

Wildiers H, Tryfonidis K, Dal Lago L, Vuylsteke P, Curigliano G, Waters S, Brouwers B, Altintas S, Touati N, Cardoso F, Brain E. 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 Mar;19(3):323-36

Wildiers H, Meyskens T, Marréaud S, Lago LD, Vuylsteke P, Curigliano G, Waters S, Brouwers B, Meulemans B, Sousa B, Poncet C, Brain E. Long term outcome data from the EORTC 75111-10114 ETF/BCG randomized phase II study: Pertuzumab and trastuzumab with or without metronomic chemotherapy for older patients with HER2-positive metastatic breast cancer, followed by T-DM1 after progression. *Breast*. 2022 Aug;64:100-11

Williams GR, Kenzik KM, Parman M, Al-Obaidi M, Francisco L, Rocque GB, McDonald A, Paluri R, Navari RM, Nandagopal L, Gbolahan O, Young-Smith C, Robertson M, Bhatia S. Integrating geriatric assessment into routine gastrointestinal (GI) consultation: The Cancer and Aging Resilience Evaluation (CARE). *J Geriatr Oncol*. 2020 Mar;11(2):270-273

Williams GR, Al-Obaidi M, Dai C, Bhatia S, Giri S. SARC-F for screening of sarcopenia among older adults with cancer. *Cancer*. 2021 May 1;127(9):1469-75

Wilson CM, Rimer BK, Bennett DJ, Engstrom PF, Kane-Williams E, White J. Educating the older cancer patient: obstacles and opportunities. *Health Educ Q*. 1984 Spring;10 Suppl:76-87

Winter JE, MacInnis RJ, Wattanapenpaiboon N, Nowson CA. BMI and all-cause mortality in older adults: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014 Apr;99(4):875-90

Wink CJ, Woensdregt K, Nieuwenhuijzen GA, van der Sangen MJ, Hutschemaekers S, Roukema JA, Tjan-Heijnen VC, Voogd AC. Hormone treatment without surgery for patients aged 75 years or older with operable breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(4):1185-91

Wise J. Geriatricians, surgeons, and oncologists must work together to improve care for older cancer patients. *BMJ*. 2012 Mar 23;344:e2314

Wishart GC, Bajdik CD, Azzato EM, Dicks E, Greenberg DC, Rashbass J, Caldas C, Pharoah PDP. A population-based validation of the prognostic model PREDICT for early breast cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2011;37(5):411-7

Witham MD, Sayer AA. Biological resilience in older people -a step beyond frailty? *Eur Geriatric Medicine.* 2015;6(2):101-2

World Health Organization. World Report on Ageing and Health, 2015. World Health Organization Luxembourg

World Health Organization, 2019. Integrated care for older people (ICOPE): Guidance for person-centered assessment and pathways in primary care, Switzerland.

World Health Organization. World Report on Ageing and Health, 2021. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>)

Wolters U, Wolf T, Stützer H, Schröder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth.* 1996 Aug;77(2):217-22

Wuerstlein R, Cardoso F, Haidinger R. Expert Discussion: Highlights from ABC6: Bridging the Gap and Insights in This First Virtual ABC Conference and from 10 Years ABC Consensus. *Breast Care (Basel).* 2022 Feb;17(1):107-12

Wyld L, Reed MWR, Collins K, Burton M, Lifford K, Edwards A, Ward S, Holmes G, Morgan J, Bradburn M, Walters SJ, Ring A, Robinson TG, Martin C, Chater T, Pemberton K, Shrestha A, Nettleship A, Murray C, Brown M, Richards P, Cheung KL, Todd A, Harder H, Brain K, Audisio RA, Wright J, Simcock R, Armitage F, Bursnall M, Green T, Revell D, Gath J, Horgan K, Holcombe C, Winter M, Naik J, Parmeshwar R, Gosney M, Hatton M, Thompson AM. Bridging the age gap in breast cancer: cluster randomized trial of two decision support interventions for older women with operable breast cancer on quality of life, survival, decision quality, and treatment choices. *Br J Surg.* 2021 May 27;108(5):499-510

Wyld L, Reed MWR, Morgan J, Collins K, Ward S, Holmes GR, Bradburn M, Walters S, Burton M, Herbert E, Lifford K, Edwards A, Ring A, Robinson T, Martin C, Chater T, Pemberton K, Shrestha A, Brennan A, Cheung KL, Todd A, Audisio R, Wright J, Simcock R, Green T, Revell D, Gath J, Horgan K, Holcombe C, Winter M, Naik J, Parmeshwar R, Patnick J, Gosney M, Hatton M, Thomson AM. Bridging the age gap in breast cancer. Impacts of omission of breast cancer surgery in older women with oestrogen receptor positive early breast cancer. A risk stratified analysis of survival outcomes and quality of life. *Eur J Cancer.* 2021 Jan;142:48-62

Wyld L, Reed MWR, Collins K, Ward S, Holmes G, Morgan J, Bradburn M, Walters S, Burton M, Lifford K, Edwards A, Brain K, Ring A, Herbert E, Robinson TG, Martin C, Chater T, Pemberton K, Shrestha A, Nettleship A, Richards P, Brennan A, Cheung KL, Todd A, Harder H, Audisio R, Battisti NML, Wright J, Simcock R, Murray C, Thompson AM, Gosney M, Hatton M, Armitage F, Patnick J, Green T, Revell D, Gath J, Horgan K, Holcombe C, Winter M, Naik J, Parmeshwar R. Improving

outcomes for women aged 70 years or above with early breast cancer: research programme including a cluster RCT. Southampton (UK): National Institute for Health and Care Research; 2022 Jun

Xie W, Cao M, Zhong Z, Huang Z, Gao X, Li Z. Survival outcomes for breast conserving surgery versus mastectomy among elderly women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2022 Nov;196(1):67-74

Yan CH, Coleman C, Nabulsi NA, Chiu BC, Ko NY, Hoskins K, Calip GS. Associations between frailty and cancer-specific mortality among older women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021 Oct;189(3):769-79

Yancik R, Carbone PP. National Cancer Institute (US): Perspectives on Prevention and Treatment of Cancer in the Elderly. New York, NY, Raven Press, 1983

Yang M, Hu X, Bao W, Zhang X, Lin Y, Stanton S, Haffty B, Hu W, Kang Y, Wei S, Zhang L. Changing trends and disparities in 5-year overall survival of women with invasive breast cancer in the United States, 1975-2015. *Am J Cancer Res.* 2021 Jun 15;11(6):3201-11

Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983;17(1):37-49

Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983 Jun;67(6):361-70

Ziller V, Kalder M, Albert US, Holzhauer W, Ziller M, Wagner U, Hadji P. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Ann Oncol.* 2009 Mar;20(3):431-6

Zuccarino S, Monacelli F, Antognoli R, Nencioni A, Monzani F, Ferrè F, Seghieri C, Antonelli Incalzi R. Exploring Cost-Effectiveness of the Comprehensive Geriatric Assessment in Geriatric Oncology: A Narrative Review. *Cancers.* 2022 Jun 30;14(13):3235

Zung WW. A Self-rating Depression Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1965 Jan;12:63-7

10. Glossário de abreviaturas

aCGA: abbreviated comprehensive geriatric assessment
ACS-NSQIP: American College of Surgeons - National Surgical Quality Improvement Program
ADL: Activities of Daily Living; em português, **AVD:** atividades de vida diária
AGG: avaliação geriátrica global; adaptação de **CGA:** comprehensive geriatric assessment
AGS: American Geriatrics Society, EUA
ASA: American Society of Anesthesiologists, EUA
ASCO: American Society of Clinical Oncology, EUA
BMI: Body-Mass Index; em português, **IMC:** índice de massa corporal
CALGB: Cancer and Leukemia Group B, EUA
CARG: Cancer and Aging Research Group, EUA
CCI: Charlson Comorbidity Index
CHUSJ: Centro Hospitalar Universitário São João, PT
CIRS: Cumulative Illness Rating Scale
CRASH: Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age patients, EUA
CSGA: Cancer-Specific Geriatric Assessment
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer
ESMO: European Society of Medical Oncology
EUSOMA: European Society of Mastology
FMUP: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, PT
GDS: Geriatric Depression Scale
GTOG: Grupo de Trabalho em Oncologia Geriátrica da Sociedade Portuguesa de Oncologia, PT
IADL: Instrumental Activities of Daily Living; em português, **AIVD:** atividades instrumentais de vida diária
KPS: Karnofsky Performance Score
MeSH: Medical Subject Headings by National Library of Medicine, EUA
MMSE: Mini-Mental State Examination
MNA: Mini-Nutritional Assessment
MPI: MammaPrint Index
NABCOP: National Audit of Breast Cancer in Older Patients, RU
NCCN: National Comprehensive Cancer Network, EUA
NCDB: National Cancer Data Base, EUA
NCEPOD: National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death, RU
NCI: National Cancer Institute, EUA
RON: Registo Oncológico Nacional, PT
SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results Program, NCI, EUA
SIOG: International Society of Geriatric Oncology
SOLTI: Cooperative Cancer Research Group, ES
SORT: Surgical Outcome Risk Tool, UK
SPS: Sociedade Portuguesa de Senologia, PT
TNM: Classification and Staging of Malignant Tumors, NCI, EUA
WHO: World Health Organization; em português, **OMS:** Organização Mundial de Saúde

As noites entre dois domingos

O
diário que a avó pedia na tabacaria
durante algum tempo ofereceu talheres
para coleccionar. Facas
garfos
colheres a cada dia entrava outra
peça de metal somando para um serviço (nem
pedido nem
usado) que há alguns anos daria para um
útil enxoval. Agora ela é sozinha
(numa cozinha
equipada) frente a
uma mesa despida onde pela tarde folheia
as novidades da
crise. «À noite é que custa mais.» Imagino-a
a recortar a colecção de receitas
(que a revista vai servindo em fascículos
ao domingo) e a
pôr a mesa para dois
para ela e para a Solidão que se mudou para ali
quando ela ficou sozinha
como um verme que rói casa dentro de
uma bela maçã.

João Luís Barreto Guimarães

in Movimento, 2020