



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY
MEDICAL CENTER, I.A.P.**

DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA.

**CARACTERISITICAS CLINICO-PATOLOGICAS Y
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CANCER DE MAMA DE
ACUERDO A GRUPOS ETARIOS EN EL CENTRO MEDICO ABC.**

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DRA. MARIA GABRIELA ALTAMIRANO VERGARA

ASESOR DE TESIS:
DR. SAMUEL RIVERA RIVERA

PROFESOR TITULAR:
DR. FRANCISCO MORENO SANCHEZ



MÉXICO, D.F; FEBRERO 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Javier Elizalde González
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
American British Cowdray Medical Center I.A.P

Dr. Francisco Moreno Sánchez
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
American British Cowdray Medical Center I.A.P

Dr. Samuel Rivera Rivera
Asesor de Tesis
Oncología Médica
American British Cowdray Medical Center I.A.P

RESUMEN

Antecedentes. El cáncer de mama difiere según la edad de presentación con tendencia a un comportamiento biológico más agresivo en las pacientes jóvenes y a ser una enfermedad más indolente en las pacientes ancianas.

Objetivo. Determinar las diferencias clínico-patológicas, inmunohistoquímicas y tratamiento en pacientes con cáncer de mama de acuerdo al grupo de edad.

Materiales y Métodos. Se realizó la revisión de los expedientes clínicos de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a consulta externa de Oncología Médica por primera vez entre mayo 2005 y abril 2007 en el Centro Médico ABC. Para el análisis las pacientes fueron agrupadas en menores de 60 años e igual o mayores de 60 años.

Resultados. Se estudiaron 180 pacientes con cáncer de mama. La edad media fue de 54 años. 128 casos (71%) fueron < 60 años mientras que 52 (29%) fueron ≥ 60 años. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a tipo histológico, estadio tumoral, tamaño tumoral, receptores hormonales, HER2, oncogen p53 y Ki67 entre los dos grupos. Las pacientes más jóvenes tuvieron mayor afección ganglionar (*46% contra 28.6%; p 0.035*) mientras que las añosas tuvieron mayor evidencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (*11.6% contra 1.6%; p 0.008*). La cirugía, el tratamiento con anticuerpos monoclonales y la quimioterapia adyuvante fueron utilizados con mayor frecuencia en las jóvenes, mientras que la radioterapia, tratamiento hormonal y quimioterapia neoadyuvante se administraron sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Conclusiones. En nuestro medio la mayoría de las pacientes se presentan en estadio temprano independientemente de la edad aunque tienen diferencias en cuanto a su tratamiento. Probablemente la edad por sí sola no sea determinante para la elección del manejo.

Palabras Clave: Cáncer de mama. Estadio Clínico. Tratamiento antitumoral.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios, quien me ha guiado hasta poder cumplir mis metas y quien me ha otorgado el don de poder tener entre mis manos una vida. A El le pido me ayude a tomar las decisiones correctas y hacer de la Medicina Interna un verdadero Apostolado.

A este hermoso país, México, al cual debo tantas cosas, pues no sólo tengo la fortuna de estar terminando mi residencia, sino que éste, fue el cielo que vio nacer a mis dos hijas.

A mi esposo, Luis Fernando, quien siempre me ha brindado su apoyo, y quien estuvo dispuesto a dejarlo todo, allá en nuestro país, Ecuador, para venir a luchar junto a mí a este país, que ahora también es nuestro.

A mis hijas, Arianna Gabriela y Sofia Giulliana, quienes tuvieron que sacrificar muchas horas de estar con mamá, mientras me encontraba en mis guardias y por quienes deseo mejorar cada día, en lo personal y lo profesional, para poder formarlas con principios y hacer de ellas unas personas de bien.

A mis padres y hermanos quienes me apoyaron incondicionalmente cuando decidí venir a cumplir este sueño, y quienes sin importar los kilómetros que tuvieran que viajar, vinieron a acompañarme en los momentos más trascendentales de mi vida para fortalecerme con su presencia.

A los profesores del curso de Medicina Interna, por haberme brindado la oportunidad de enriquecerme con sus conocimientos y por haberme hecho sentir como en casa. En particular, quiero expresarle mi agradecimiento al Dr. Francisco Moreno Sánchez, un ser humano valioso, quien siempre se preocupó no sólo de mi aprendizaje, sino sobre todo de cada una de las situaciones personales que me ha tocado atravesar a lo largo de estos cuatro años y a quien debo en gran parte

el estar culminando mi residencia. Gracias Dr. Moreno por todo el apoyo brindado, que Dios siempre lo bendiga.

Al Dr. Samuel Rivera Rivera, quien de manera desinteresada dedicó gran parte de su tiempo y esfuerzo en la revisión del presente trabajo.

Al Dr. José Javier Elizalde y a Rosario Castro quienes siempre estuvieron prestos a escucharme y me han ayudado a seguir adelante.

A mis compañeros, por permitirme compartir con ellos experiencias inolvidables.

A la Sra. Beatriz Tursio, quien ha cuidado de mis hijas con la misma dedicación de una madre ya que sin su ayuda no hubiera sido posible continuar.

Y a todas las personas que de alguna u otra manera contribuyeron a mi crecimiento como médico y como ser humano. A todos ustedes les expreso mi compromiso de mejorar día a día.

Mil Gracias.

DEDICATORIA

A mis dos angelitos, Arianna Gabriela y Sofía Giulliana, quienes con su sonrisa me han alentado a seguir luchando para cumplir mis objetivos. Por ustedes ningún sacrificio será lo suficientemente grande.

A ellas dedico este esfuerzo.

ÍNDICE

Introducción	1
Marco Teórico	4
Justificación	35
Planteamiento del problema	36
Hipótesis	37
Objetivos	38
Material y Métodos	39
Análisis Estadístico	42
Aspectos Éticos	42
Resultados	43
Discusión	50
Conclusiones	60
Recomendaciones	62
Bibliografía	63
Anexos	68

INTRODUCCION

El cáncer de mama en la mujer es un importante problema de salud pública. Es la causa más común de cáncer en los distintos estratos socioeconómicos y es responsable de un millón de casos entre los estimados 10 millones de neoplasias diagnosticadas anualmente alrededor del mundo en ambos sexos. Es también la causa principal de muerte por cáncer a nivel mundial entre las mujeres, responsable de cerca de 375 000 muertes en el año 2000. ⁽¹⁾ Según datos de la American Cancer Society en el año 2004 en Estados Unidos se presentaron 276 000 nuevos casos (217 000 cánceres invasores y 59 000 carcinomas in situ) y más de 40 000 muertes.

Se han identificado muchos factores asociados con un aumento del riesgo de cáncer de mama, entre los cuales destacan: edad, historia familiar de cáncer de mama (en especial en familiares de primer grado), menarquia temprana, nacimiento del primer hijo a edad tardía (mayor de 30 años), menopausia tardía, historia de hiperplasia atípica, exposición a radiación, obesidad, terapia de reemplazo hormonal en la menopausia, y uso moderado a excesivo de alcohol. ^(2,3)

Con respecto a la edad, el riesgo de cáncer de mama va en aumento a lo largo de la vida, así por ejemplo entre los 30 a 40 años es de 1 por cada 252 mujeres y entre los 60 a 70 años aumenta considerablemente hasta ser de 1 por cada 27 mujeres. Sin embargo, en la mayoría de estudios clínicos publicados, se excluyen a las pacientes mayores de 70 años probablemente debido a la

presencia de múltiples padecimientos concomitantes que aumentan con la edad. ⁽⁴⁾

El comportamiento del cáncer de mama difiere según se trate de mujeres jóvenes o mujeres añosas. La mayoría de cánceres de mama se originan a partir del epitelio ductal. Al comparar tipos histológicos entre mujeres jóvenes y añosas, el carcinoma ductal infiltrante continúa siendo el más común en ambos grupos, representando entre el 75 y 80% de los casos, con el carcinoma lobulillar correspondiendo entre el 5 y 10%. El carcinoma mucinoso y el carcinoma papilar, tipos histológicos asociados con menor riesgo de recurrencia, son más comunes en las pacientes añosas, mientras que el carcinoma inflamatorio, una lesión agresiva con mal pronóstico, se presenta más comúnmente en pacientes jóvenes siendo menos frecuente a medida que avanza la edad. ⁽³⁾

Las pacientes más jóvenes tienden a tener tumores mal diferenciados con características de pobre pronóstico, lo que resulta en un riesgo elevado de recurrencia y muerte por cáncer de mama en comparación con mujeres añosas quienes al contrario tienen por lo regular lesiones bien diferenciadas o moderadamente diferenciadas. ^(5 y 6)

Los receptores de estrógeno y de progesterona se encuentran con mayor frecuencia en mujeres añosas que en mujeres jóvenes. Además a mayor edad hay menores índices de proliferación tumoral y expresión menos frecuente del oncogen HER-2. Todos estos datos sugieren que el cáncer de mama es

biológicamente menos agresivo en mujeres añosas que en mujeres jóvenes. ⁽⁶
y7)

Sin embargo, los datos de supervivencia han mostrado que las mujeres muy jóvenes (< 35 años) o muy añosas (> 80 años) tienen los peores pronósticos, lo que se explica en este último grupo por la frecuente coexistencia de múltiples comorbilidades. ^(3, 8,9)

En el presente trabajo se realizará una revisión de las características del cáncer de mama al momento del diagnóstico en pacientes del Centro Médico ABC según el grupo de edad en el que se encuentren, tomando en consideración tipo histológico, estadio clínico, tamaño del tumor, grado de diferenciación, afección ganglionar, presencia de enfermedad metastásica al momento de la presentación, presencia o ausencia de receptores hormonales y marcadores de inmunohistoquímica, y tratamiento recibido durante el período del estudio para establecer las diferencias existentes entre ambos grupos de edad.

MARCO TEORICO

GENERALIDADES

El cáncer de mama es el cáncer femenino más frecuente en Estados Unidos. Las estadísticas recientes muestran que en el decenio de 1990-2000, la mortalidad por cáncer de mama disminuyó en los países en desarrollo a pesar del aumento progresivo de la incidencia de este cáncer durante ese mismo período. Sin embargo esto no se ha observado en países en vías de desarrollo siendo causas probables la falta de detección precoz y de acceso a los servicios médicos. ⁽⁴⁾

La incidencia de cáncer de mama varía notablemente entre las poblaciones, correspondiendo los índices más altos a los países occidentales (100 casos/ 100 000 mujeres) y los más bajos a los asiáticos (10 a 15 casos/ 100 000 mujeres).

Estudios de emigrantes proveen la evidencia sólida de que los factores ambientales son responsables de la mayoría de diferencias geográficas en la incidencia de cáncer de mama. Por ejemplo en asiáticos que han migrado a USA el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta en las generaciones sucesivas. ⁽¹⁾

Según datos proporcionados por el *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)* del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos entre los años

2000 y 2004 la edad media al momento del diagnóstico del cáncer fue de 61 años.

Aproximadamente 0.0% fueron diagnosticados por debajo de los 20 años; 1.9% entre 20 y 34 años; 10.6% entre 35 y 44 años; 22.2% entre 45 y 54 años; 22.9% entre 55 y 64 años; 20.2% entre 65 y 74 años; 16.7% entre 75 y 84 años; y 5.4% de 85 años en adelante.

Por otro lado, la edad media de defunción por cáncer de mama fue de 69 años. Aproximadamente 0.0% murieron por debajo de los 20 años; 1.1% entre 20 y 34 años; 6.5% entre 35 y 44 años; 15.3% entre 45 y 54 años; 19.0% entre 55 y 64 años; 20.4% entre 65 y 74 años; 23% entre 75 y 84 años; y 14.6% de 85 años en adelante. La tasa de mortalidad se calculó en 25.5 por cada 100 000 mujeres por año. ⁽¹¹⁾

En México, el cáncer de mama constituye un problema de salud pública importante. En el año 2002 se registraron más de once mil nuevos casos de cáncer de mama (11% del total de tumores malignos) observándose prácticamente el mismo patrón que desde 1998. ⁽¹⁰⁾

Tabla 1. Distribución de Cáncer de Mama en mujeres en México según grupos de edad. Año 2002.

Grupo de edad	Número de casos	Porcentaje
15-19	5	0.0
20-24	37	0.3
25-29	187	1.6
30-34	493	4.2
35-39	1009	8.7
40-44	1441	12.4
45-49	1683	14.4
50-54	1485	12.7
55-59	1178	10.2
60-64	979	8.4
65-69	756	6.5
70 y más	1331	11.4
Sin dato	1072	9.2
Total	11656	100%

Tomado de Compendio de Cáncer 2002. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.

Además, entre las defunciones producidas en el sexo femenino por tumores malignos en el año 2002, el cáncer de mama correspondió al 6.69% con una tasa de 15.7 por cada 100 000 habitantes. ⁽¹⁰⁾

Tabla 2. Mortalidad por Cáncer de Mama en mujeres en México según grupos de edad. Año 2002.

Grupo de edad	Número de casos	Tasa
15-24	9	0.1
25-34	155	1.8
35-44	661	10.0
45-64	1851	26.4
65 y más	1179	43.5
Se ignora	5	0.0

*Tasa calculada en base a 100 000 habitantes.

Tomado de Compendio de Cáncer 2002. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.

Es interesante señalar que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta con la edad, calculándose un riesgo a lo largo de la vida de 1 por cada 8 mujeres.

(12)

Tabla 3. Riesgo de Cáncer de Mama en las mujeres en Estados Unidos.

Intervalo de Edad	Riesgo de Cáncer de mama
30-40 años	1:252
40-50 años	1:68
50-60 años	1:35
60-70 años	1:27
A lo largo de la vida (hasta los 110 años)	1:8

Tomado de *Breast Cancer Statistics, National Cancer Institute. 2002.*

Sin embargo, a pesar de que a medida que avanza la edad la mujer tiene más posibilidad de presentar cáncer de mama, el comportamiento del mismo tiende a ser menos agresivo que en pacientes jóvenes, lo que está asociado a características como tipo histológico, grado de diferenciación, presencia o ausencia de receptores hormonales entre otros.

FACTORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA

1. **Antecedentes familiares:** El riesgo de que una mujer padezca de un cáncer de mama aumenta con el número de parientes afectadas según lo demostrado en varios estudios. La relación es mayor en pacientes premenopáusicas. Entre el 10 y el 20% de las mujeres con cáncer de mama tiene una familiar en primer o segundo grado afectada y la mitad

las pacientes manifiestan tener al menos una pariente en cualquier grado afectada⁽⁴⁾

2. **Alimentación:** No ha habido asociación constante entre el aumento de grasas en la dieta y la mayor predisposición a cáncer de mama.
3. **Alcohol:** En mujeres que consumen más de tres vasos de vino al día se ha observado un aumento del riesgo en algunos estudios.
4. **Anticonceptivos orales:** Aumento muy leve en el riesgo en las consumidoras habituales frente a las mujeres q nunca los han tomado.
5. **Tratamiento hormonal sustitutivo:** Los resultados de numerosos estudios han sido heterogéneos. Al igual que lo que sucede con los anticonceptivos orales, este riesgo se disipa una vez que se interrumpe el consumo de estrógenos.
6. **Menarquia temprana y menopausia tardía:** Cada año que se adelanta la menarquia y se retrasa la menopausia (utilizando los 16 y 50 años como edades de referencia respectivamente) se asocia a un incremento del 4 al 5% del riesgo de cáncer de mama.
7. **Edad del primer parto:** Un primer parto antes de los 20 años se asocia a un riesgo de cáncer de mama un 50% menor que cuando se tiene el primer hijo después de los 35 años. Así mismo las mujeres que han tenido 3 o 4 embarazos a término tienen riesgo más bajo que las

nulíparas. La lactancia parece tener un efecto protector porque permite la diferenciación celular final en el epitelio de la mama.

8. Hiperplasia atípica: Confiere un riesgo de hasta 11 veces más de presentar cáncer.

9. Radiación: El riesgo más alto corresponde a las mujeres jóvenes que reciben radioterapia por una enfermedad de Hodgkin. ⁽⁴⁾

Tabla 4. Factores de Riesgo en Cáncer de Mama

Factor de Riesgo	Riesgo
Familiar en 1er grado con Dx premenopáusico	CP 3
Familiar en 1er grado con Ca bilateral	CP 5
Familiar 1er grado con Dx posmenopáusico	CP 1.2
BRCA1/BRCA2	60-80% de riesgo durante la vida
P53	30-40% de riesgo durante la vida
Grasas en la dieta	Sin asociación constante
Alcohol (3 a 9 bebidas/semana)	CP 1.3
Alcohol (>10 bebidas/semana)	CP 1.6
Consumidoras actuales de anticonceptivos orales	CP 1.2
Tratamiento hormonal sustitutivo	CP 1.1 a 1.4
Menarquia antes de los 16 años	CP 1.2
Menopausia después de los 50 años	CP 1.5
Hiperplasia atípica	CP 4.3
Hiperplasia atípica más antecedente familiar	CP 11
Irradiación en manto para enfermedad de Hodgkin	CP 39

Tomado de Oncología Clínica. Abellof Martin D. Tercera Edición. 2005.

Dx: diagnóstico, Ca: cáncer. CP: cociente de posibilidades (Odds ratio)

Los factores de riesgo que tienen relevancia específica en la mujer joven incluyen: factores reproductivos, uso de anticonceptivos orales, tabaquismo (riesgo elevado sólo para tumores con receptores hormonales positivos), y radiación. El embarazo tiene una asociación transitoria con aumento del riesgo y disminución de la sobrevida inmediatamente siguiendo al parto. ^(2, 13,14)

La predisposición genética es particularmente importante en el cáncer de mama en la mujer joven, sin embargo en la población añosa no constituye un factor de riesgo considerable. El BRCA1 se encuentra aproximadamente en el 2 al 3% de los cánceres de mama pero en el 45% de los casos de cáncer familiar. El BRCA 2 se encuentra en el 35% de casos de familias de alto riesgo. Ambos aumentan el riesgo de cáncer de mama y ovario, en un 36 a 85% para cáncer de mama y 16 a 60% para cáncer de ovario. ⁽¹⁵⁾

En las mujeres añosas se encontró que a mayor índice de masa corporal y a mayor edad de presentación de la menopausia hay mayor riesgo de padecer de cáncer de mama. El mayor número de nacidos vivos fue considerado como factor protector. ⁽¹⁶⁾

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE MAMA

Datos de la *American Cancer Society Surveillance Research* estiman que durante el 2005 se presentaron 1600 (14%) casos de cáncer de mama in situ y 9510 (86%) casos de cáncer de mama invasor en Estados Unidos en mujeres premenopáusicas, con 1110 defunciones lo que corresponde al 2.7% de muertes por cáncer de mama en las mujeres. La incidencia de cáncer fue mayor en mujeres de raza negra hasta los 40 años momento a partir del cual se observó mayor incidencia en la raza blanca. ^(11,12)

A partir de 1980 aumentó el diagnóstico del carcinoma ductal in situ en mujeres mayores de 40 años debido a la introducción sistemática de la mamografía como parte del tamizaje. Sin embargo, como esto no se ha aplicado a mujeres menores de 40 años, no se ha observado aumento de cáncer in situ en este grupo de edad. En un estudio realizado en Ohio, el 6% de mujeres menores de 40 años presentaban carcinoma ductal in situ en comparación con el 16% de mujeres mayores de 40 años. ⁽¹⁷⁾

Tabla 5. Distribución de Estadios Tumoraes por grupo etario en Cáncer de Mama en mujeres.

	Todas las edades	0-49	50 +
Temprano	62%	55%	64%
Localmente avanzado	30%	38%	27%
Avanzado	6%	5%	6%
Sin estadio	2%	2%	3%

Tomado de SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute.

El riesgo de recurrencia ipsilateral o contralateral posterior al diagnóstico de cáncer de mama invasivo es mayor en mujeres jóvenes que en añosas. En comparación con mujeres mayores de 40 años, las mujeres menores de 29 años tienen un riesgo relativo de 2.8; mujeres de 30 a 34 años un riesgo relativo de 2.1 y de 35 a 40 años un riesgo relativo de 1.9. Las mujeres menores de 60 años tienen menor supervivencia cuando se las compara con las pacientes mayores (74% versus 85%). Las características de pobre pronóstico en la mujer joven la colocan en alto riesgo de recurrencia y muerte. ^(5,7)

DEFINICION DE MENOPAUSIA

En los estudios clínicos de cáncer de mama se ha utilizado una variedad de definiciones de menopausia. Entre los criterios para determinar menopausia se encuentran los siguientes:

- Ooforectomía bilateral previa.
- Edad \geq 60 años.
- Edad < 60 años y amenorrea por 12 meses o más en ausencia de quimioterapia, tamoxifeno, toremifeno, o supresión ovárica y hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol en el rango posmenopáusico.
- Si la mujer toma tamoxifeno o toremifeno y es menor de 60 años, los niveles de FSH y de estradiol plasmático deberán estar en rangos posmenopáusicos.

En la mujer premenopáusica al inicio de la quimioterapia adyuvante, la amenorrea no es un indicador confiable del estado menopáusico ya que la función ovárica puede aún estar intacta ó reiniciarse a pesar de la amenorrea. Para estas mujeres con amenorrea inducida por el tratamiento, la ooforectomía o la medición seriada de la FSH y/o estradiol son necesarias para documentar el estado posmenopáusico si el uso de inhibidores de aromatasa está contemplado dentro del tratamiento endócrino. ⁽¹⁸⁾

COMPARACION DE LOS BIOMARCADORES ENTRE MUJERES JOVENES Y AÑOSAS

Comparaciones directas de los biomarcadores entre mujeres jóvenes y añosas han mostrado que las mujeres jóvenes tienen tumores biológicamente más agresivos demostrado por una proporción más elevada de receptores hormonales negativos, tumores de alto grado, aumento de Ki-67 y positividad de oncogen p53, por el contrario no se encontró diferencia en la proporción de pacientes con HER -2/neu positivos. ⁽⁷⁾

Gjados et al compararon biomarcadores de 101 mujeres menores de 36 años con 631 pacientes de 36 años o más. La sobrevida libre de enfermedad fue menor para las pacientes más jóvenes quienes además tuvieron mayor compromiso ganglionar (50% versus 37%), tumores de mayor tamaño (promedio de 2 cm versus 1.5 cm), mayor número de tumores poco diferenciados (80% versus 44%), receptores hormonales negativos (52% versus 31%) y aneuploidía (70% versus 49%) todo siendo estadísticamente significativo. Sin embargo, no se encontró asociación entre la edad y el estado del HER-2/neu. ^(7,20)

Sin embargo, en otros estudios se han reportado resultados diferentes, tal como lo sucedido en el estudio realizado por Gennari et al en donde las pacientes mayores de 65 años presentaron estadios tumorales más avanzados al momento del diagnóstico y mayor compromiso ganglionar que las pacientes menores. ⁽⁶⁾

Una de las series más grandes que ha reportado diferencias biológicas entre pacientes con cáncer de mama de diferentes grupos de edad originalmente reportó 9228 pacientes, de las cuales 2919 eran \geq de 65 años. Los investigadores mostraron que las mujeres \geq de 65 años tenían mayor frecuencia de tumores con receptores hormonales positivos y menor afectación ganglionar a pesar de que hasta un 20% tuvieron tumores > 5 cms versus el 13% en las $<$ de 65 años. ⁽¹⁹⁾

Muchos estudios han investigado la expresión de biomarcadores como indicadores de pronóstico en pacientes con cáncer de mama. En el estudio reportado por Maru et al se encontró que los tumores con invasión a los ganglios linfáticos tienen una mayor incidencia de sobreexpresión de HER-2/neu sugiriendo que este puede ser un marcador de comportamiento clínico agresivo en las mujeres con cáncer de mama. Sin embargo este estudio sólo se limitó a pacientes jóvenes. ⁽²¹⁾

Las mujeres jóvenes diagnosticadas con un carcinoma ductal in situ tienen mayor riesgo de recaída local que las pacientes arias. En el estudio realizado por Rodrigues et al, se comparó varias características patológicas y moleculares del carcinoma ductal in situ entre mujeres jóvenes y arias para identificar diferencias biológicas potenciales entre ambos grupos. No se encontraron diferencias patológicas, sin embargo se encontró sobreexpresión del HER-2/neu en la población joven lo cual se correlacionó con grado nuclear alto, negatividad de receptores hormonales y necrosis. ⁽²²⁾

Avances recientes en biología molecular han mostrado que los tumores con receptores hormonales positivos y ganglios negativos de mujeres jóvenes tienen mayor posibilidad de recurrencia que los de las mujeres arias y por lo tanto un peor pronóstico. ⁽⁷⁾

La historia familiar ha sido uno de los factores de riesgo más potentes para cáncer de mama. En relación a la población general, las mutaciones de los genes BRCA son raras, correspondiendo al 0.2%. Entre todas las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama aproximadamente el 5% presenta una mutación BRCA1 o BRCA2.

Las pacientes menores de 35 años presentan mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2 en hasta un 15% de los casos, los cuales están involucrados en la reparación del DNA. Esta función es importante en relación a la génesis tumoral. Al haber reparación aberrante puede haber daño en cualquier parte del genoma.

Cuando la mutación ocurre en genes que controlan el crecimiento y división celular, la regulación normal de estas funciones de la célula se interrumpe, permitiendo la progresión a malignidad.

Hay muchos datos en la historia clínica que orientan a realizar determinación de BRCA 1 y BRCA2 en las pacientes con cáncer de mama, entre éstos tenemos: edad temprana al momento del diagnóstico (30 a 40 años), múltiples familiares con cáncer de mama, múltiples diagnósticos de cáncer en la misma persona, cáncer de ovario en la misma persona o en la familia, y/o ancestro judío. ⁽²³⁾

Mientras que la penetrancia (probabilidad de que un individuo que herede una mutación que cause una enfermedad desarrolle aquella enfermedad) para los portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2 es substancialmente elevada, no alcanza el 100%; es decir, no toda portadora presentará cáncer. Además, a pesar de que es mucho más frecuente encontrar pacientes jóvenes que presenten cáncer de mama asociado a mutaciones genéticas, el riesgo de cáncer en estas pacientes aumenta con la edad.

Riesgo de cáncer en las portadoras de BRCA

1. 2% a los 30 años
2. 20% a los 40 años
3. 37% a los 50 años
4. 55% a los 60 años
5. 71% a los 70 años
6. 82% a los 80 años

Las mutaciones BRCA1 y BRCA2 están asociadas con ciertas características tumorales. Los tumores en pacientes portadoras de BRCA1 presentan con mayor frecuencia receptores hormonales negativos, no muestran sobreexpresión de HER-2/neu, tienen mayor grado de aneuploidia, grado histológico más avanzado, y un índice de proliferación más elevado. Los tumores asociados a BRCA2 tampoco muestran sobreexpresión de HER-2/neu pero a diferencia de los anteriores presentan más comúnmente receptores hormonales positivos. ⁽²⁴⁾

METODOS DE TAMIZAJE EN CANCER DE MAMA

El objetivo del tamizaje del cáncer de mama es detectar precozmente la lesión maligna en un estadio que permita disminuir la morbimortalidad. La modalidad diagnóstica con la que se debe realizar el rastreo difiere de acuerdo a la paciente.

En la mujer posmenopáusica, a medida que disminuyen los niveles de estrógenos, hay también disminución del tejido glandular con aumento del tejido adiposo en la mama. Estos cambios biológicos producidos por la edad permiten una mejoría en el contraste entre el foco de malignidad y el tejido subyacente con menor índice de resultados falso negativos en las mamografías. ⁽²⁵⁾

Estudios han mostrado que el uso de la mamografía en el tamizaje de mujeres entre 50 y 70 años ha mejorado la supervivencia por medio de una detección de lesiones tumorales en estadios más tempranos y antes de una diseminación metastásica. Se ha estimado que se puede lograr una reducción del 25 al 30% en la mortalidad por cáncer de mama si todas las mujeres en esta edad recibieran un tamizaje apropiado (autoexploración mensual, exploración física anual y mamografía anual). Debido a que la esperanza de vida de una mujer sana de 79 años es más de 10 años y de una mujer de 85 años es más de 7 años, continúa siendo recomendado el tamizaje en mujeres sanas en estos rangos de edad. Sin embargo se cuestiona el tamizaje en pacientes mayores que presenten comorbilidades importantes que disminuyan su expectativa de vida. ^(9,25)

En las mujeres jóvenes, debido al aumento de la densidad de la glándula mamaria, la mamografía puede no mostrar las lesiones tumorales. Además, las pacientes jóvenes presentan tumores con índices mitóticos elevados sobretodo si son portadoras de mutaciones BRCA. El rápido crecimiento tumoral puede explicar por qué a pesar del tamizaje radiológico periódico hayan tumores que escapen a la detección. Por lo tanto, la autoexploración y el examen clínico continuarán siendo herramientas muy útiles que permiten la detección de estas lesiones. ⁽²⁵⁾

La resonancia magnética es una modalidad superior de imágenes en comparación con la mamografía en mujeres con tejido mamario denso, con un papel potencial en el tamizaje de estas pacientes. En el estudio prospectivo

The Magnetic Resonance Imaging Breast Screening, se comparó la resonancia contra la mamografía como método de tamizaje en pacientes entre 35 y 49 años con alto riesgo para cáncer de mama (mutaciones BRCA, p53 o historia familiar de cáncer de mama o de ovario). En comparación con la mamografía, la resonancia tuvo mayor sensibilidad (77% versus 40%). Sin embargo, se reportó en otro estudio, que mientras la resonancia magnética detecta mayor número de cánceres, esto es en base a un mayor número de biopsias de lesiones benignas, con un valor predictivo positivo de sólo 17%.⁽²⁶⁾

ESTADIFICACION DEL CANCER DE MAMA

Todas las pacientes con cáncer de mama deben ser estadificadas de acuerdo a lo descrito por el AJCC (*American Joint Comitee on Cancer*). Este sistema categoriza la extensión del tumor de acuerdo al tamaño de la lesión primaria (T), la extensión de la afección ganglionar (N), y la presencia de metástasis (M).⁽²⁷⁾ (*Ver Anexo 2*)

DIFERENCIAS EN LAS MANIFESTACIONES CLINICAS DEL CANCER DE MAMA SEGUN LA EDAD

En la mujer joven, hasta el 70% de los casos de cáncer de mama se presentan como masas palpables al contrario de lo que sucede en mujeres añosas donde tan sólo un 43% debuta de esta manera teniendo mayor proporción el diagnóstico realizado por métodos de imagen.

El tamaño tumoral al momento del diagnóstico continúa siendo mayor en el grupo de mujeres jóvenes. Esto puede ser el resultado de múltiples factores

incluyendo la dificultad para detectar tumoraciones en un tejido mamario denso, la falta de tamizaje de forma rutinaria en pacientes jóvenes y la mayor frecuencia de tumores de crecimiento rápido. ⁽²⁸⁾

A lo largo del tiempo, en la mujer joven el tamaño tumoral promedio al diagnóstico no ha disminuido en la misma extensión que lo ocurrido en la mujer añosa. En el estudio de Zabicki et al se reportó un tamaño promedio del tumor de 3cm tanto para mujeres menores de 40 años como para mujeres entre los 50 y 60 años en 1980. En el año 2002, el tamaño promedio del tumor al momento del debut de la paciente había disminuido a 1.8cm para mujeres entre los 50 y 60 años y a 2.4cm para las mujeres menores. ⁽²⁸⁾

Sin embargo, existen estudios con resultados diferentes como el realizado por M.S Aapro en Suiza, quien encontró que hasta un 20% de las pacientes ≥ 65 años tuvieron tumores > 5 cm versus el 13% en las $<$ de 65 años, a pesar de lo cual, las mujeres mayores presentaron menor afección ganglionar. ⁽¹⁹⁾

El descubrimiento de una lesión palpable en la mama de una mujer añosa siempre requerirá de biopsia ya que la mayoría de las masas palpables en este grupo de edad son malignas al contrario de lo que sucede en la mujer joven. Sin embargo, para un tamaño tumoral concreto, la probabilidad de afectación ganglionar es menor en las mujeres mayores que en las jóvenes. ⁽⁴⁾

La valoración de la extensión tumoral a través del examen físico y la mamografía puede ser difícil en mujeres jóvenes con tejido mamario denso. El ultrasonido y la resonancia magnética son útiles para ayudar a determinar el

tamaño y contorno tumoral. La mamografía bilateral es importante para la búsqueda de enfermedad contralateral no sospechada. (23, 28)

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

Con el uso cada vez mayor de la mamografía el diagnóstico del carcinoma ductal in situ ha aumentado en los últimos años. Entre los diferentes tipos histológicos de este carcinoma, el comedocarcinoma es el que tiene el peor pronóstico. En los de tipo no comedocarcinoma con mejor pronóstico tenemos al micropapilar, papilar, sólido y carcinoma cribiforme.

La lumpectomía seguida de radioterapia más tamoxifeno es la opción estándar de tratamiento en el carcinoma ductal in situ. El índice de recidiva local en la mama es del 17% en las mujeres que reciben radioterapia frente al 40% en las que no reciben sin embargo esta diferencia significativa en el control local no se tradujo en una diferencia en la supervivencia. (27)

Otras opciones de tratamiento son:

1. Mastectomía total con o sin tamoxifeno.
2. Cirugía conservadora de la mama sin radioterapia, lo cual puede ser considerado en pacientes seleccionados con tamaño del tumor pequeño (<1cm), bordes quirúrgicos amplios y negativos, grado anatomopatológico bajo y edad avanzada de la paciente.

En pacientes que previamente han tenido lumpectomía más radioterapia, el tamoxifeno reduce el riesgo de recurrencia ipsilateral y contralateral. El beneficio fue más evidente en pacientes con carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos. El papel de los inhibidores de aromatasa en el carcinoma ductal in situ con receptores hormonales positivos está en investigación. ⁽²⁷⁾

El carcinoma lobulillar in situ suele descubrirse junto a otro motivo de biopsia, como un quiste o un fibroadenoma. Es una enfermedad de mujeres jóvenes ya que el 90% de las pacientes son premenopáusicas. Este tumor es infrecuente antes de los 35 años y todavía más raro en mayores de 75 años. Es a menudo multicéntrico y con una incidencia elevada de bilateralidad. El verdadero valor del hallazgo de un carcinoma lobulillar in situ en la biopsia de mama es que sirve como indicador del riesgo posterior de un cáncer de mama invasor. El riesgo es entre 7 y 12 veces mayor que en la población general. ⁽⁴⁾

Estas pacientes deberán ser vigiladas de manera muy estrecha con examen clínico cada 4 a 12 meses y una mastografía anual. El tamoxifeno puede ser usado para la prevención del cáncer invasor ya que confiere un 56% de reducción del riesgo.

En el tratamiento del cáncer invasor precoz (estadios I y II) no se ha encontrado diferencia en la supervivencia en las pacientes que son tratadas con mastectomía radical modificada versus aquellas tratadas con lumpectomía más radioterapia. Esta última modalidad es la opción preferida de tratamiento. Si el tamaño o localización del tumor respecto al tamaño de la mama indican que la resección tumoral provocaría una distorsión significativa de la mama se puede aplicar quimioterapia preoperatoria (quimioterapia neoadyuvante).⁽⁴⁾ En el 80% de los cánceres de mama, el diámetro disminuirá en más del 50%. Esta reducción permite un mejor resultado estético.⁽²⁹⁾

Hay casos en los que está contraindicado realizar la lumpectomía, entre los que tenemos: dos o más tumores en cuadrantes separados de la mama; microcalcificaciones difusas, indeterminadas o de aspecto maligno; y, localización central del tumor. Existen también contraindicaciones para la radioterapia entre las que figuran: historia de irradiación terapéutica previa de la mama, alteraciones del tejido conectivo (por ejemplo la esclerodermia) y embarazo.

La disección axilar debe realizarse cuando existen ganglios axilares clínicamente sospechosos. La norma vigente para la eliminación de los ganglios axilares consiste en una disección de los niveles I y II. Ya no se incluye la disección del nivel III (ganglios mediales al borde interno del músculo pectoral mayor) con lo que ha disminuido la presencia de linfedema posterior al procedimiento. En la actualidad, la localización del ganglio centinela ha sustituido ampliamente a la disección axilar en las pacientes con axilas clínicamente negativas. En caso de que no se identifique un ganglio centinela

o de que éste contenga células tumorales hay que llevar a cabo la disección axilar. ⁽⁴⁾

La radioterapia es una parte integral del tratamiento conservador de la mama. Usualmente se utilizan dosis de radiación entre 4500 a 5000 cGy \pm 1000 a 1500 cGy sobre el lecho tumoral. Por lo general en las pacientes que recibirán quimioterapia, la radioterapia se da después de la misma. Se debe considerar radioterapia post mastectomía si el tumor es mayor a 5cms, si es un tumor T4, cuando hay afectación de 4 o más ganglios axilares, cuando hay afectación ganglionar extracapsular y macroscópica o cuando hay presencia de tumor residual tras la mastectomía.

Se recomienda quimioterapia para las pacientes con ganglios positivos. Para las pacientes con ganglios negativos, se ofrece quimioterapia dependiendo de la categoría de riesgo en que se encuentren.

Tabla 6. Categorías de riesgo para las pacientes con Cáncer de Mama con ganglios negativos

Factores	Riesgo bajo (todos)	Riesgo intermedio	Riesgo elevado (por lo menos uno)
Tamaño tumoral	≤ 1cm	1-2 cm	> 2 cm
Receptores Hormonales	Positivo	Positivo	Negativo
Grado	1	1-2	2-3
Edad	> 35		< 35

Tomado de Bethesda Handbook of Clinical Oncology. Abraham Jame, Allegra Carmen J, Gulley James. 2005. Second Edition.

A las mujeres que presenten cáncer de mama precoz con un riesgo de recidiva entre moderado y alto se les ofrece la opción de tratamiento adyuvante por vía general. ⁽⁴⁾ Los regímenes de quimioterapia sistémica múltiple incluyen: AC (doxorrubicina y ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5FU), AC seguido por un taxano, CAF (ciclofosfamida, doxorrubicina y 5FU), CEF (ciclofosfamida, epirrubicina y 5FU), FAC (ciclofosfamida, doxorrubicina y citoxano) y TAC (taxotere, adriamicina y citoxano). La poliquimioterapia se muestra superior a la monoquimioterapia. Las antraciclinas proporcionan una disminución significativa de la recidiva y mortalidad en comparación con los regímenes CMF. ⁽²⁷⁾

Más del 50% de los nuevos casos de cáncer de mama diagnosticados expresan receptores de estrógeno y receptores de progesterona y estas pacientes son candidatas a la hormonoterapia. El tratamiento con tamoxifeno u otras terapias que modulan la exposición de las células tumorales a los estrógenos suele ser bien tolerado y la mayoría de mujeres con un cáncer de mama invasor con receptores hormonales positivos se benefician de este tratamiento si no existen contraindicaciones. ⁽⁴⁾

En el cáncer de mama invasor precoz, el tamoxifeno disminuye el riesgo de recurrencia en un 42% y el riesgo absoluto de muerte en un 22% tanto en mujeres premenopáusicas como posmenopáusicas con tumores con receptores hormonales positivos. ⁽²⁷⁾ El tamoxifeno disminuye además la incidencia de cáncer de mama contralateral en aproximadamente un 50%. El tiempo de tratamiento recomendado es de 5 años. En determinadas mujeres la

ablación ovárica podría ser una alternativa aceptable al tratamiento con tamoxifeno.⁽³⁰⁾

Los inhibidores de aromatasa han expandido el armamentario de tratamiento adyuvante para las mujeres posmenopáusicas. Actúan a través del bloqueo de la conversión periférica de andrógenos en estrógenos, por lo que no tienen ninguna acción en la mujer premenopáusica, en la cual la mayor fuente de estrógenos es el ovario. Sin embargo tienen efectos colaterales importantes en la disminución de la masa ósea.⁽³¹⁾

En el estudio *ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination)* el inhibidor de aromatasa anastrozole demostró un perfil de efectos colaterales favorable (especialmente en tromboembolismo y cáncer endometrial) y superioridad sobre el tamoxifeno en la reducción de cáncer de mama contralateral, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida total. Está indicado su uso por cinco años y sus principales efectos adversos son dolor articular y osteopenia, osteoporosis y fracturas. Un estudio reciente con letrozole también demostró una reducción del 43% en la recurrencia en las pacientes posterior a haber completado 5 años con tamoxifeno.⁽²⁷⁾

El cáncer de mama localmente avanzado tiene las siguientes características: Tumor ≥ 5 cms, tumores de cualquier tamaño con invasión directa a la piel de la mama o a la pared torácica (T4) o cualquier tumor con linfadenopatías fijas (N2).

Para su tratamiento la cirugía inicial se limita a la realización de la biopsia para confirmar el diagnóstico y para identificar el estado del receptor. Los regímenes AC por cuatro ciclos o AC seguida de taxotere por cuatro ciclos mostraron una mejor respuesta clínica y patológica en pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante. Una vez obtenida la respuesta se puede realizar la cirugía, posterior a lo cual se puede aplicar radioterapia a la pared torácica y al área supraclavicular. Actualmente se acepta que la administración de quimioterapia neoadyuvante así como posterior a la cirugía (quimioterapia adyuvante) también es de beneficio. Los taxanos se han utilizado como fármacos sin resistencia cruzada con doxorubicina en el cáncer de mama estadio III. ⁽²⁷⁾

Para el tratamiento del cáncer de mama metastático el objetivo va a ser paliar los síntomas y prolongar la supervivencia. Entre un 5 y 15% de las pacientes que reciben tratamiento sistémico, pueden lograr una remisión completa prolongada. El control local se logra a base de cirugía y radiación. En las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos y metástasis óseas, de tejidos blandos o enfermedad visceral asintomática, los agentes hormonales constituyen la primera línea de tratamiento. La quimioterapia puede ser usada como tratamiento inicial en los tumores con receptores hormonales negativos o en pacientes con enfermedad visceral sintomática. También se utiliza en pacientes con tumores resistentes a la hormonoterapia. La mayoría de pacientes pueden ser tratados con agentes únicos de forma secuencial pero en pacientes seleccionados también puede usarse quimioterapia de combinación.

Los quimioterápicos que pueden utilizarse como monoterapia en las pacientes con un cáncer de mama avanzado son las antraciclinas, los taxanos, vinorelbina y capecitabina. Los regímenes de poliquimioterapia más frecuentes son FAC, FEC (con epirrubicina), AC, AT (doxorubicina más paclitaxel o docetaxel), y CMF.

El trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa contra el receptor tirosina kinasa HER2, el cual está sobreexpresado en el 20 a 30% de los cánceres de mama. Está indicado en las pacientes con enfermedad metastásica cuyos tumores sobreexpresen la proteína HER2/neu (3+ por técnica de inmunohistoquímica o FISH positivo). El Herceptin puede combinarse con muchos agentes quimioterapéuticos con la precaución de que la disfunción cardíaca es mayor si la paciente recibe concomitantemente antraciclinas. Las antraciclinas y los taxanos son los fármacos de primera y segunda línea respectivamente. La capecitabina es el fármaco de tercera línea. Por último se puede utilizar ooforectomía en las pacientes premenopáusicas. ⁽²⁷⁾

Los bifosfonatos pueden utilizarse en las pacientes con metástasis óseas debido a que previenen la progresión de las lesiones líticas, disminuyen la incidencia de fracturas y de dolor óseo.

En el tratamiento de la recurrencia local se realizará la resección quirúrgica más radioterapia y se deberá considerar tratamiento sistémico. Si la paciente fue tratada con cirugía conservadora, al momento de la recidiva se hará la mastectomía. ⁽²⁷⁾

TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA: DIFERENCIAS DE ACUERDO A

LA EDAD

Estudios de seguimiento a largo plazo no han mostrado diferencia en sobrevida entre la cirugía conservadora de mama y la mastectomía. Sin embargo existe la preocupación de que las mujeres jóvenes con cáncer de mama se encuentren en un riesgo elevado de recurrencia locorregional después de una cirugía conservadora y que esto pueda contribuir al pronóstico más pobre que se ha atribuido a la mujer joven. ⁽³²⁾

No se ha encontrado que la recurrencia local después de una mastectomía o mastectomía radical modificada sea mayor en mujeres jóvenes que en añosas. En el estudio Milán I, 54% de las 349 mujeres que fueron sometidas a mastectomía radical modificada para un cáncer de mama estadio I eran premenopáusicas. A los 20 años de seguimiento, no hubo diferencias significativas en recurrencia en pared torácica en mujeres menores de 45 años comparadas con aquellas entre 46 y 60, y las de 61 años en adelante. ⁽³¹⁾ Katz et al reportaron el seguimiento de 1031 pacientes con mastectomía radical modificada. 22% tenían menos de 40 años, 62% se encontraban entre 40 y 60 años y 16% eran mayores de 60 años. Las pacientes jóvenes no presentaron aumento de recurrencias locales después de mastectomía radical modificada en comparación con las mujeres añosas. ⁽²⁸⁾ Algunas series han reportado índices elevados de recurrencia locorregional después de una cirugía conservadora de mama en mujeres jóvenes.

Se ha sugerido que las mujeres jóvenes tienen biología tumoral desfavorable, tumores multifocales, y resección tumoral incompleta con mayor frecuencia que las mujeres añosas. ⁽²⁸⁾ La lumpectomía con márgenes positivos es un factor claramente asociado con el aumento de riesgo de recidiva local y es más frecuente en mujeres jóvenes. Un estudio documentó que en las pacientes menores de 40 años se realizaron más resecciones tumorales incompletas lo que conllevó a un mayor índice de reoperaciones. Se sugirió que esto pudo deberse a una mayor preocupación por parte del cirujano de un resultado estético aceptable. ⁽³³⁾

Entre las estrategias para mejorar el control local después de una cirugía conservadora de mama están realizar un estudio de imágenes cuidadoso para guiar la extensión de la lumpectomía y para identificar a las mujeres con enfermedad multifocal para las cuales se requiere la mastectomía, lograr márgenes quirúrgicos libres de enfermedad, radioterapia en el lecho tumoral (sobre todo para pacientes jóvenes), y uso de quimioterapia sistémica y terapia hormonal para mejorar el control local así como reducir las recaídas a distancia.

Muchos estudios han mostrado sobrevida total equivalente con la cirugía conservadora de mama y la mastectomía en mujeres jóvenes y añosas. A los 20 años de seguimiento, el estudio Milán I no encontró diferencias en sobrevida entre pacientes jóvenes y añosas. ⁽²⁸⁾

En un estudio que incluyó 1500 pacientes con cáncer de mama en estadio I y II a quienes se les realizó cirugía conservadora, las pacientes menores de 35

años tuvieron 14% de afección ganglionar a los 10 años en comparación con 5% entre los 36 a 50 años, 1% entre 51 a 65 años y 2% en mayores de 66 años. ⁽²⁸⁾

Estudios realizados sobre la irradiación después de la mastectomía en mujeres premenopáusicas con adenopatías positivas muestran que este tratamiento favorece la supervivencia. Cabe anotar que todas estas pacientes habían recibido quimioterapia (CMF).

Un estudio italiano que incluyó 579 mujeres con tumores menores de 2.5 cm comparó cuadrantectomía más disección axilar con o sin radioterapia. El número de recurrencias locales fue mayor (23.5%) en las pacientes no radiadas en comparación con las que si recibieron radioterapia (5.8%). Sin embargo, la diferencia entre los grupos fue mayor hasta los 45 años, tendiendo a disminuir a medida que aumenta la edad y prácticamente sin diferencias a partir de los 65 años en adelante. ⁽³⁴⁾

Los efectos adversos de la radioterapia en el cáncer de mama parecen ser función tanto de la extensión de la zona irradiada como de la dosis de radiación. Como las técnicas actuales de radioterapia fueron modificadas para entregar dosis menores a zonas más delimitadas, se ha logrado reducir el riesgo de efectos desfavorables tanto en mujeres jóvenes como añasas. ⁽³⁵⁾

Algunos estudios han encontrado que el riesgo de cáncer de mama contralateral aumenta entre mujeres que han sido tratadas con radiación después de una mastectomía. Este aumento del riesgo parece estar confinado a mujeres menores de 40 a 45 años tal como sucede con las mujeres jóvenes expuestas a radiación asociada a explosiones atómicas.

No se ha demostrado aumento de toxicidad cardíaca en mujeres que reciben radioterapia en combinación con dosis estándar de doxorubicina, sin embargo la toxicidad aumenta si se usan dosis altas.⁽³⁵⁾

Los beneficios de la poliquimioterapia adyuvante son mayores entre las mujeres premenopáusicas; en mujeres menores de 50 años, los regímenes de quimioterapia adyuvante basados en antraciclinas disminuyeron el riesgo de recurrencia en un 38% en comparación con sólo el 22% en mujeres entre los 50 a 69 años.⁽³⁰⁾ La razón para esta diferencia no se conoce y es probablemente multifactorial. Las mujeres premenopáusicas tienen con mayor frecuencia tumores con receptores hormonales negativos los cuales se benefician mucho más de la quimioterapia que aquellos con receptores hormonales positivos. El efecto benéfico de la quimioterapia es menor en el cáncer de mama sensible a hormonoterapia y en las ancianas. La utilidad de añadir quimioterapia a las pacientes mayores de bajo riesgo, como aquellas con tumores sensibles a la hormonoterapia y con ganglios negativos que recibirán tamoxifeno durante 5 años, es dudosa. Existen pocos datos sobre la poliquimioterapia en pacientes de 70 años y mayores.⁽³⁶⁾

Estudios recientes han demostrado una mejoría aproximada del 50% en la supervivencia libre de recaídas cuando el trastuzumab es añadido a la poliquimioterapia para los cánceres de mama no metastásicos HER2 positivos lo cual ha ocurrido tanto en mujeres jóvenes y añosas. El efecto adverso más importante asociado a trastuzumab es la miocardiopatía, la cual es menos común en mujeres jóvenes (2% en menores de 50 años versus 5% en mayores de 50 años), por lo que en este estudio se concluyó que el riesgo beneficio del trastuzumab podría ser particularmente favorable en las mujeres premenopáusicas.

El tratamiento endócrino adyuvante es apropiado para las mujeres de cualquier edad con tumores con receptores hormonales positivos. Sin embargo, debido a que la fuente de estrógenos difiere entre las mujeres pre y posmenopáusicas, las opciones de terapia endócrina difieren también.⁽³⁶⁾

La más reciente revisión de Oxford concluyó que hay un 29 a 44% de reducción en el riesgo de recurrencia anual en la mortalidad en mujeres premenopáusicas que tomaron tamoxifeno adyuvante por 5 años, lo cual no resultó ser distinto a lo observado en mujeres posmenopáusicas. A pesar de que el tamoxifeno es generalmente bien tolerado, presenta algunos efectos adversos tales como tromboembolismo y cáncer de endometrio, los cuales tienen mayor incidencia en mujeres añosas. Por ejemplo, en las mujeres menores de 50 años que toman tamoxifeno, el riesgo relativo de cáncer de endometrio es de 1.21 versus 4.01 en las mayores de 50 años. El riesgo de eventos vasculares con tamoxifeno también es menor en mujeres menores de

50 años (riesgo de embolia pulmonar de 2.03 en menores de 50 años versus 3.01 en mayores; riesgo de trombosis venosa profunda de 1.39 versus 1.71). El tamoxifeno continúa siendo el tratamiento endócrino de preferencia en las mujeres premenopáusicas. Los inhibidores de aromatasa debido a su mecanismo de acción no tienen ninguna indicación en la mujer premenopáusica. ^(30, 36)

JUSTIFICACION

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial, lo que trae consigo consecuencias sociales, económicas y familiares importantes. En México, para el año 2002 se registraron 11656 casos de cáncer de mama invasor en mujeres y 461 casos de cáncer in situ según datos reportados por la Secretaría de Salud en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. La mayor parte de los casos ocurrieron en mujeres de 40 a 59 años correspondiendo al 49.6% del total de casos patrón similar al del año anterior. La mortalidad por cáncer de mama alcanzó el 12.86% de todos los tumores malignos en mujeres. ⁽¹⁰⁾

De acuerdo a la literatura mundial, el comportamiento del cáncer de mama difiere con la edad de presentación, siendo más agresivo en mujeres jóvenes quienes conforman el menor grupo de casos al contrario de lo que sucede en mujeres añosas donde se ha observado patrones menos agresivos. ^(6y7)

Ante la falta de publicaciones previas sobre el tema en nuestro medio, se realizará este estudio para establecer la realidad en la que se encuentran las pacientes en nuestra institución con miras a examinar y analizar las características clínicas y patológicas del cáncer de mama según grupo de edad así como el tratamiento proporcionado.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Características clínicas, patológicas y tratamiento de pacientes diagnosticadas con Cáncer de Mama en consulta externa de Oncología Médica del Centro Médico ABC de acuerdo a grupos etarios.

HIPOTESIS VERDADERA

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama presentan tumores con tipos histológicos más agresivos y menos diferenciados, estadios más avanzados, menor frecuencia de receptores hormonales positivos y tratamientos más agresivos que las mujeres añosas.

HIPOTESIS NULA

Las mujeres jóvenes con cáncer de mama no presentan tumores con tipos histológicos más agresivos y menos diferenciados, estadios más avanzados, menor frecuencia de receptores hormonales positivos ni tratamientos más agresivos que las mujeres añosas.

OBJETIVOS

De acuerdo a grupo de edad:

1. Establecer la incidencia de cáncer de mama.
2. Determinar etapa clínica al diagnóstico.
3. Identificar tipos histológicos predominantes.
4. Determinar las características inmunohistoquímicas (HER 2neu, receptores hormonales, Ki 67, p53)
5. Identificar las diferencias entre modalidades de tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

El estudio que se presenta es de carácter retrospectivo, longitudinal y descriptivo, y fue realizado en la consulta externa de Oncología Médica del Centro Médico ABC.

El universo comprendió a las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que acudieron a consulta de primera vez durante el período comprendido entre mayo 2005 y abril 2007. Se excluyeron a las pacientes que no tuvieron expediente clínico completo, que no contaron con diagnóstico histopatológico, o que tuvieron manejo previo en otra institución.

Las pacientes fueron distribuidas en dos grupos etarios: < 60 años y ≥ 60 años en base a la definición de menopausia establecida en las guías de oncología del *NNCN (National Comprehensive Cancer Network)* publicadas en el año que cursa.

El estudio fue realizado en base a la revisión detallada de las historias clínicas de las pacientes.

En estos grupos se analizarán las siguientes variables:

- Comorbilidades
- Tipo histológico

- Estadío tumoral
- Afección ganglionar
- Número de Ganglios
- Grado de Diferenciación
- Tamaño del tumor
- Receptores hormonales (presencia o ausencia)
- HER 2 neu
- Ki 67
- P53
- Tipo de Tratamiento

- Modalidad Unica

- Cirugía: Conservadora, Mastectomía Simple, Mastectomía Radical Modificada.
- Radioterapia.
- Tratamiento Hormonal.
- Tratamiento Inmunológico (Herceptin, Avastin).
- Quimioterapia Neoadyuvante: Monodroga o Quimioterapia de Combinación.
- Quimioterapia Adyuvante: Monodroga o Quimioterapia de Combinación.

-Tratamiento Multimodal

- Cirugía: Conservadora, Mastectomía Simple, Mastectomía Radical Modificada.
- Radioterapia.
- Tratamiento Hormonal.
- Tratamiento Inmunológico.
- Quimioterapia Neoadyuvante: Monodroga o Quimioterapia de Combinación.
- Quimioterapia Adyuvante: Monodroga o Quimioterapia de Combinación.

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables categóricas serán descritas usando frecuencias y porcentajes, para las variables numéricas con media y desviación estándar o con mediana e intervalo intercuartilar. Las comparaciones entre grupos se realizarán usando prueba X^2 o exacta de Fisher para variables categóricas y con prueba de t de Student o U de Mann-Whitney para variables numéricas según corresponda. La significancia estadística se alcanzará con $p < 0.05$.

ASPECTOS ETICOS

Nuestro estudio es de carácter retrospectivo realizado en base a la revisión de expedientes clínicos por lo que se requirió la autorización de los médicos adscritos correspondientes. Se respetó el derecho de confidencialidad de cada paciente participante. Al no realizarse tratamientos de experimentación, el presente estudio no tiene implicaciones éticas.

RESULTADOS

En el grupo de estudio se incluyeron 180 pacientes de sexo femenino. Para la edad, la media fue de 54 años con una desviación estándar (*de*) ± 12.3 años. La edad mínima de las pacientes fue de 29 años mientras que la máxima fue de 98 años. De las 180 pacientes que fueron incluidas en el estudio, 128 pacientes (71%) pertenecieron al grupo de < 60 años mientras que 52 pacientes (28.9%) pertenecieron al grupo de ≥ 60 años. (*Gráfico 1*) En el grupo < 60 años, la edad media fue de 47.9 años *de* ± 8 . En el grupo ≥ 60 años, la edad media fue de 69 años *de* ± 7 . En las < 60 años, para el tiempo de seguimiento hubo una mediana (*md*) de 16 meses con un intervalo intercuartilar (25avo/75avo) entre 10 y 22 meses. En las ≥ 60 años, el tiempo de seguimiento fue [*md* 13 meses (7/20.5 meses)].

En relación a las comorbilidades, de las pacientes que tuvieron antecedentes, en las < 60 años, el 4.8% tuvo diabetes versus el 13.6% de las ≥ 60 años (p 0.17). Las pacientes < 60 años tuvieron hipertensión arterial en el 15.9% de los casos versus el 59.1% de las ≥ 60 años. (p 0.001). Una paciente (4.5%) en el grupo de > 60 años tuvo insuficiencia renal crónica. (p 0.25). Dos pacientes (3.2%) en el grupo de < 60 años presentaron un segundo tumor primario. (p 0.54). Por último, el 14.1% de las pacientes < 60 años y el 21.7% de las ≥ 60 años presentaron otras comorbilidades entre las que se encontraron hipotiroidismo, evento cerebrovascular isquémico, hiperlipidemia y tromboembolia pulmonar. (p 0.29). (*Ver tabla 7*)

El tipo histológico predominante fue el adenocarcinoma intraductal para ambos grupos etarios. No se encontraron diferencias significativas. (Ver tabla 8)

En relación al estadio clínico al momento de la presentación, del total de 180 pacientes, 145 (80.6%) se presentaron con enfermedad en estadio temprano (estadios I y II) y 35 (19.4%) se presentaron con enfermedad en estadio localmente avanzado o avanzado (estadios III y IV). (Gráfico 2) Entre las pacientes < 60 años, el 81.2% (n=104) se encontraba en estadio temprano versus el 18.8% (n=24) que se encontraba en estadio avanzado. Entre las pacientes ≥ 60 años, el 78.8% (n=41) se encontraban en estadio temprano versus el 21.2% (n=11) que se encontraban en estadio avanzado. (p 0.71). (Ver tablas 9 y 10)

El tamaño tumoral en las mujeres < 60 años fue [md 1.6 cm. (1/2.5 cm.)] y en las mujeres ≥ 60 años fue [md 1.5 cm. (1.2/2.2 cm.). (P 0.77).

Se documentó afección ganglionar en 72 pacientes (41.1%). Entre las pacientes < 60 años, 58 (46%) presentaban afección ganglionar al contrario de lo que sucedió en las pacientes ≥ 60 años donde sólo 14 (28.6%) la presentaron.

(p 0.035). (Ver tabla 11)(Gráfico 3)

En las pacientes < 60 años el número de ganglios fue [md 3 (1/6)] y en las ≥ 60 años [md 4 (2/9)]. (p 0.14).

En relación al grado de diferenciación, 25 pacientes (14.3%) tenían tumores bien diferenciados, 87 (49.7%) tenían tumores moderadamente diferenciados, y 63 (36%) tenían tumores poco diferenciados. Entre las pacientes < 60 años, el 11.4% (n=20) presentó tumores bien diferenciados; el 48.4% (n=61) presentó tumores moderadamente diferenciados; y, el 35.7% (n=45) presentó tumores poco diferenciados. Entre las pacientes ≥ 60 años, el 10.2% (n=5) presentó tumores bien diferenciados; el 53.1% (n=26) presentó tumores moderadamente diferenciados; y, el 36.7% (n=18) presentó tumores poco diferenciados. (p 0.6) (Ver tabla 12)

De las 180 pacientes incluidas en el estudio, sólo 8 (4.4%) tuvieron metástasis al momento de la presentación. De éstas, 2 se encontraban en el grupo de < 60 años (1.6% del total de pacientes < 60 años) mientras que las 6 restantes se encontraban en el grupo de ≥ 60 años (11.5% del total de pacientes > 60 años). (p 0.008) (Gráfico 4) Las pacientes < 60 años presentaron metástasis óseas mientras que las ≥ 60 años presentaron: metástasis óseas (2 casos), metástasis pulmonares (2 casos) y metástasis en sistema nervioso central (3 casos).

En relación a receptores hormonales, 128 (71.1%) pacientes tenían receptores de estrógeno positivos. Entre las < 60 años, el 71.1% (n=91) de los casos tenían receptores de estrógeno positivos y entre las ≥ 60 años, el 71.2% (n=37). (p 0.99) Los receptores de progesterona estaban positivos en 107 pacientes (59.8%). Entre las < 60 años, el 60.6% (n=77) de los casos tenían receptores de progesterona positivos y entre las ≥ 60 años, el 57.7% (n=30). (p 0.71) (Ver tabla 13)

Se realizó detección del HER2 en 174 pacientes. 65 pacientes tuvieron resultado positivo. Por grupo de edad, entre las < 60 años el 38.7% (n=48) de los casos tuvieron HER2 positivo y entre las ≥ 60 años, el 34% (n=17). (p 0.5) (*Ver tabla 14*). Cabe mencionar que en el 100% de los casos el método de detección inicial fue la inmunohistoquímica. Entre las 65 pacientes con resultado positivo, se solicitó HER 2 por técnica *FISH (Fluorescent In Situ Hybridization)* a 48 de ellas, lo que correspondió al 73.8% del total de pacientes positivos. De éstos 48 casos, se pudo confirmar la positividad del HER2 en 32 pacientes (66.6%).

La determinación del oncogen p53 se realizó en 119 pacientes, reportándose positivo en 79 de ellos (66.4%). Por grupo de edad, entre las pacientes < 60 años, 59 (66.3%) tuvieron positividad del oncogen versus 20 pacientes (66.7%) ≥ 60 años. (p 0.97) (*Ver tabla 15*)

La determinación del Ki67 también se realizó en 119 pacientes, reportándose positivo en 105 (88.2%). Por grupo de edad, entre las pacientes < 60 años, 79 (87.8%) tuvieron positivo este índice de proliferación versus 26 pacientes (89.7%) en las ≥ 60 años. (p 0.54) (*Ver tabla 16*)

En relación a la modalidad de tratamiento, sólo 8 (4.4%) pacientes recibieron tratamiento de modalidad única. La mayoría recibió tratamiento multimodal. Entre las < 60 años, 4 pacientes (3.1%) recibieron tratamiento de modalidad única mientras que 124 (96.9%) recibieron tratamiento multimodal. Entre las ≥

60 años, 4 (7.6%) recibieron tratamiento de modalidad única mientras que 48 (92.4%) recibieron tratamiento multimodal. (p 0.15) (Ver tabla 17)

De las 180 pacientes, 165 (91.7%) fueron sometidas a tratamiento quirúrgico. Entre las pacientes < 60 años, se operaron 121 (94.5%) versus 44 (84.6%) entre las ≥ 60 años. (p 0.03) (Ver tabla 18) (Gráfico 5)

En relación al tipo de cirugía, de las 165 pacientes que se operaron, a 56 (33.9%) se les realizó cirugía conservadora, a 7 (4.2%) mastectomía simple y a 102 (61.9%) mastectomía radical modificada. Entre las pacientes < 60 años, 42 (34.7%) recibieron cirugía conservadora, 6 (5%) mastectomía simple y 73 (60.3%) mastectomía radical modificada. Entre las ≥ 60 años, a 14 (31.8%) se les realizó cirugía conservadora, 1 (2.3%) mastectomía simple y 29 (65.9%) mastectomía radical modificada. (p 0.67) (Ver tabla 19)

De las 180 pacientes, 79 (43.9%) recibieron radioterapia. Entre las pacientes < 60 años, se administró radioterapia en 60 casos (46.9%) versus 19 (36.5%) entre las ≥ 60 años. (p 0.2) (Ver tabla 20)

Del total de pacientes, 134 (74.9%) recibieron tratamiento hormonal. Entre las pacientes < 60 años, 94 (73.4%) si recibieron hormonoterapia versus 40 (78.4%) dentro del grupo de ≥ 60 años. (p 0.48) (Ver tablas 21 y 22)

Sólo 25 pacientes recibieron tratamiento con anticuerpos. Entre las < 60 años, en 22 casos (17.2%) se utilizaron anticuerpos mientras que en las ≥ 60 años su uso fue tan sólo en 3 casos (5.9%). (p 0.04) (Ver tabla 23)(Gráfico 6)

Todas las pacientes recibieron trastuzumab (Herceptin) excepto una paciente en el grupo de ≥ 60 años que recibió Bevacizumab (Avastin).

De las 180 pacientes, 12 (6.7%) recibieron quimioterapia neoadyuvante de las cuales 9 (7%) tenían < 60 años y 3 (5.8%) ≥ 60 años. (p 0.5) (Ver tabla 24)

Estas 12 pacientes recibieron quimioterapia de combinación. El régimen más utilizado fue AC. En 5 pacientes se utilizó una segunda línea de quimioterapia neoadyuvante; en este caso todas recibieron monodroga (taxanos).

En 117 pacientes (65%) se utilizó quimioterapia adyuvante. Entre las < 60 años, 94 (73.4%) recibieron quimioterapia adyuvante mientras que en las ≥ 60 años tan sólo se utilizó en 23 casos (44.2%). (p < 0.01) (Ver tabla 25)(Gráfico 7)

A la mayoría (110 pacientes) se le administró quimioterapia de combinación, siendo AC el régimen más utilizado (73 casos, 66.4%). El uso de monodroga fue más común en las mujeres ≥ 60 años. (p 0.003) (Ver tabla 26)

Entre las pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, 52 (44.4%) tuvieron una segunda línea de quimioterapia. No se encontraron diferencias significativas en relación a la edad. (p 0.18). 49 de las 52 pacientes (94.2%) recibieron monodroga como segunda línea de quimioterapia, siendo los taxanos los más utilizados (44 casos, 89.8%).

DISCUSION

Un total de 180 pacientes fueron incluidas en nuestro estudio con una edad media de 54 años (*de* ± 12.3 años) a diferencia de los datos reportados por el *SEER* del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos donde la edad media se situó en 61 años ⁽¹¹⁾. Cabe mencionar que en nuestro país se ha reportado una mayor incidencia en pacientes más jóvenes que en otros países. ⁽³⁷⁾ En nuestro estudio el 71% de las pacientes perteneció al grupo de < 60 años mientras que el 29% perteneció al grupo de ≥ 60 años en tanto que en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México se registró que el 64.5% de los casos diagnosticados con cáncer de mama correspondió a mujeres < 60 años y un 35.5% a ≥ 60 años ⁽¹⁰⁾, traduciendo una tendencia en la presentación del cáncer de mama en mujeres más jóvenes en nuestra institución, probablemente en relación al estrato socioeconómico y nivel de escolaridad de las pacientes, lo que facilita el acceso a la detección y tratamiento oportunos.

En relación a las comorbilidades, en nuestro estudio los grupos se encontraron homogéneos, excepto por la presencia de hipertensión arterial que predominó en las mujeres ≥ 60 años, como era de esperarse. Es importante recordar que los ensayos clínicos en su mayoría no incluyen pacientes mayores de 70 años lo que puede estar en relación a la mayor presencia de comorbilidades. ⁽³⁸⁾

El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal para ambos grupos etarios (85.2% en pacientes < 60 años y 86.3% en ≥ 60 años) lo que concuerda con lo establecido en la literatura donde se menciona que este tipo histológico

representa entre el 75 y el 80% de los casos. El carcinoma lobulillar fue el segundo tipo histológico en frecuencia, reportándose en menos del 10% de los casos para ambos grupos lo cual guarda relación con los datos previamente conocidos que lo sitúan entre el 5 y 10% de los casos. ^(3,4) Los tipos mucinoso, medular y mixto fueron poco frecuentes. No se encontraron diferencias significativas en relación a esta variable.

La mayoría de nuestras pacientes se presentaron con enfermedad en estadio temprano, lo que analizado por grupos etarios correspondió al 81.2% y 78.8% de las mujeres < 60 y ≥ 60 años respectivamente. La mayor parte de los casos se ubicaron en los estadios I y IIA. Sólo el 18.8% de las pacientes < 60 años y el 21.2% de las ≥ 60 años se encontraron en estadio localmente avanzado ó avanzado. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a estadio tumoral al momento de la presentación.

Sin embargo, en el estudio realizado por Gennari et al en Italia que incluyó 2999 pacientes posmenopaúsicas, de las cuales 146 eran mayores de 75 años, se encontró que éstas tenían estadio tumoral más avanzado al momento del diagnóstico en comparación con las pacientes entre 50 a 74 años, en parte relacionado al empleo disminuido de métodos de tamizaje en mujeres a medida que aumenta la edad. A pesar de esto, aunque la presentación del cáncer de mama en mujeres añosas puede ocurrir en estadios más avanzados, tanto los datos clínicos como patológicos son consistentes de enfermedad menos agresiva que en las jóvenes. ^(6,38) En otros estudios como el de Gjados et al hay resultados distintos, encontrando estadios más avanzados en mujeres jóvenes,

sin embargo cabe mencionar que en este estudio la edad que se tomó como punto de corte fue de 36 años, grupo de edad en el que la utilización de métodos para detección de cáncer de mama no se realiza de forma rutinaria.

(20)

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a tamaño tumoral entre ambos grupos de pacientes. Los datos reportados en la literatura en relación a tamaño tumoral son discordantes. En el estudio realizado por M.S Aapro en Suiza, se encontró que hasta un 20% de las pacientes ≥ 65 años tuvieron tumores > 5 cm versus el 13% en las $<$ de 65 años, a pesar de lo cual, las mujeres mayores presentaron menor afectación ganglionar lo que apoya la biología favorable del tumor. ⁽¹⁹⁾ Sin embargo, Gjadros reportó tumores de mayor tamaño en mujeres < 36 años al compararlas con grupos etarios subsecuentes atribuyendo el mayor tamaño al comportamiento más agresivo de la tumoración y al crecimiento acelerado del tumor entre los períodos de tamizaje realizados en pacientes de alto riesgo. ⁽²⁰⁾ Por otro lado, en el estudio realizado por Colleoni et al que incluyó a 1427 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama invasivo en el Instituto Europeo de Oncología, no se encontraron diferencias significativas en relación al tamaño tumoral entre pacientes < 35 años y pacientes entre 35 y 50 años. ⁽⁷⁾

En el presente estudio se encontraron diferencias significativas en cuanto a mayor afectación ganglionar en el grupo de las pacientes más jóvenes (46% versus 28.6%) lo cual correlaciona con lo manifestado en la gran parte de estudios publicados, siendo el caso del estudio de M.S Aapro en donde el 50%

de las pacientes < 65 años presentaban compromiso ganglionar versus el 42% de las \geq 65 años. ⁽¹⁹⁾ Sin embargo, en el estudio realizado por Gennari, el 51.3% de las pacientes < 65 años tenían invasión a ganglios linfáticos versus el 62.5% de las pacientes > 75 años. ⁽⁶⁾

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a grado de diferenciación tumoral, a pesar de que en la literatura se concluye que las pacientes más jóvenes tienden a presentar tumores menos diferenciados que las pacientes añosas. ^(7,20)

Las pacientes \geq 60 años presentaron más enfermedad metastásica al momento del diagnóstico que las < 60 años. Estos datos se correlacionan con el estudio realizado por Singh et al que incluyó a 2136 mujeres postmenopáusicas en Chicago. Los autores mostraron que la probabilidad de desarrollar metástasis a distancia es mayor en este grupo de pacientes. No se ha demostrado que este hecho guarde relación con las características patológicas o inmunohistoquímicas del tumor sino con ciertos factores externos asociados como: la escasa autoexploración mamaria de las pacientes a medida que aumenta la edad, la menor aplicación de herramientas de tamizaje por parte del médico a pacientes añosas (a pesar del aumento en incidencia de cáncer de mama a medida que aumenta la edad), y la tendencia a subtratar a las pacientes una vez detectada alguna anomalía en la mama por temor a que el tratamiento no sea tolerado o no ofrezca beneficio. ⁽³⁸⁾

En relación a receptores hormonales, el mismo porcentaje de pacientes (71.1 y 71.2%) presentaron receptores de estrógeno positivos en ambos grupos etarios, y el 60.6% versus el 57.7% receptores de progesterona positivos en < 60 años y \geq 60 años respectivamente, sin diferencias significativas. Esto llama la atención, ya que está bien documentado que las pacientes añosas tienen receptores hormonales positivos en mayor frecuencia que las pacientes más jóvenes, lo que se traduce en mejor pronóstico para el primer grupo, por mayores posibilidades de utilización de terapia hormonal con respuesta favorable. ^(7, 20, 22, 38)

En nuestro estudio, el 37.4% del total de pacientes sobreexpresaron HER2, mientras que en la literatura se señala que esto ocurre aproximadamente entre el 20% y 30% de los cánceres de mama. ⁽²⁹⁾ No se encontraron diferencias significativas en relación a la sobreexpresión de HER2 y la edad de la paciente. En dos largos estudios italianos realizados por Daidone MG et al y Molino A et al, se demostró que las mujeres añosas tienen menor expresión de HER2 en los tumores, así como menor frecuencia de oncogen p53 al contrario de lo que sucede en las mujeres jóvenes, lo que guarda relación con el comportamiento tumoral más agresivo que se presenta en dichas pacientes. ⁽³⁸⁾ Así también, en el estudio de Maru et al, se reportó que los tumores con afectación ganglionar tenían mayor incidencia de sobreexpresión de HER2 sugiriendo que este último puede ser un marcador de comportamiento clínico agresivo en mujeres jóvenes con cáncer de mama. Sin embargo, en los estudios realizados por Colleoni et al en el Instituto Europeo de Oncología y Bertheau et al no se encontró asociación entre la edad y el estado del HER2. ⁽⁷⁾

La presencia de oncogen p53 y de Ki67 no se correlacionó con la edad de presentación del cáncer de mama. Colleoni et al, reportaron que a menor edad de la paciente era mayor la probabilidad de presentar tumores con mayor expresión de ki67 lo que traduciría mayor enfermedad proliferativa. En el estudio de Bertheau, realizado en pacientes < 35 años y entre 30 y 50 años, no se encontró asociación entre edad y la presencia de p53. Sin embargo, la sobreexpresión de p53 y HER2 estuvieron asociadas a menor sobrevida. Choi et al, investigaron la asociación entre hallazgos clínicopatológicos e inmunohistoquímicos en 103 mujeres < 45 años. La negatividad de los receptores de progesterona y la positividad del Ki67 estuvieron asociados a la presentación de enfermedad metastásica. No hubo correlación significativa entre marcadores de inmunohistoquímica y recaída local. ⁽⁷⁾ Por último en el estudio realizado por Diab et al, en pacientes italianas, se reportó que los tumores de las mujeres > 60 años tenían características más favorables, tales como menores índices de proliferación celular, menor sobreexpresión de HER2, mayor positividad de receptores de estrógeno y progesterona, menor presencia de p53 y en definitiva mejor pronóstico. ⁽³⁸⁾

La mayoría de las pacientes recibió tratamiento multimodal, sin haber diferencias entre los grupos etarios. El 94.5% de las pacientes < 60 años y el 84.6% de las \geq 60 años fueron sometidas a tratamiento quirúrgico, con diferencias significativas a favor del empleo de cirugía en el primer grupo. Según lo revisado en la literatura, las pacientes añosas toleran la cirugía conservadora de mama y la mastectomía tan bien como las pacientes más

jóvenes, y la edad avanzada, per se, no es un factor de riesgo para el tratamiento quirúrgico. Con el progreso en el campo de la anestesiología en la última década, la mortalidad quirúrgica en las pacientes afeadas con cáncer de mama y sin comorbilidades significativas ha disminuido considerablemente. El principal factor que influencia la morbi-mortalidad quirúrgica es la presencia de enfermedades coexistentes y no la edad. Sin embargo, ésta continúa siendo uno de los principales determinantes a la hora de decidir que pacientes serán operadas por lo que se considera un factor decisivo del subtratamiento quirúrgico. La mastectomía radical modificada fue la técnica quirúrgica predominante al igual que en la mayoría de las series revisadas. ⁽³⁸⁾

La radioterapia se administró sin diferencias significativas entre ambos grupos. Estos datos son discordantes con los datos derivados del estudio realizado por Truong et al donde se encontró que la frecuencia de omisión de radioterapia aumenta significativamente a medida que avanza la edad (7%, 9% y 26% en pacientes entre 50 y 64 años, 65 y 74 años y ≥ 75 años respectivamente) y que la falta de utilización de la radioterapia se asocia con disminución en el control local de la enfermedad, en la sobrevida específica relacionada al cáncer de mama y en la sobrevida total. ⁽³⁸⁾

Debido a que no existieron diferencias en cuanto a receptores hormonales positivos entre pacientes < 60 y ≥ 60 años, tampoco mostró variación significativa el uso de tratamiento hormonal entre ambos grupos. Está establecido que el tratamiento endócrino adyuvante siempre será apropiado para mujeres con receptores hormonales positivos sin importar la edad de la

paciente. ⁽³⁶⁾ Como era de esperarse, las mujeres más jóvenes recibieron predominantemente tamoxifeno, mientras que para las pacientes añosas, se utilizaron en su mayoría inhibidores de aromatasa.

Pese a que no se encontraron diferencias en cuanto a sobreexpresión de HER2 entre pacientes < 60 y \geq 60 años, en las pacientes más jóvenes se utilizó con mayor frecuencia el tratamiento con anticuerpos, lo que presentó significancia estadística. Una de las posibles causas es la asociación ya conocida entre trastuzumab (Herceptin) y efectos adversos importantes como miocardiopatía, riesgo que aumenta con la mayor edad de la paciente y con el uso concomitante de quimioterapia a base de antraciclinas.

Debido a esto, varios autores han optado por no ofrecer tratamiento con anticuerpos a mujeres añosas e incluso se ha mencionado en estudios previos que el riesgo beneficio del trastuzumab sería favorable sólo en las mujeres premenopáusicas. Además hay reportes sobre un aumento del riesgo de eventos vasculares en las pacientes añosas que reciben bevacizumab (Avastin). Un análisis multicéntrico que incluyó 1745 pacientes con carcinomas metastásicos (mama, colorrectal y pulmón de células no pequeñas) mostró que la adición de bevacizumab a la quimioterapia se asoció a un aumento del riesgo en eventos tromboembólicos arteriales y que la historia de aterosclerosis y edad > 65 años fueron factores de riesgo independientes. ⁽³⁸⁾

Tampoco alcanzó significancia estadística el uso de quimioterapia neoadyuvante entre ambos grupos etarios, probablemente debido a que en nuestro estudio el tamaño tumoral entre mujeres jóvenes y añosas fue muy

similar. El régimen que más se ha utilizado en los diversos estudios ha sido AC, al igual que el reportado en el presente trabajo. ⁽²⁷⁾

Por último, en nuestra revisión, el 74.3% de las pacientes < 60 años recibieron quimioterapia adyuvante a comparación del 44.2% de las ≥ 60 años, lo que se tradujo en una diferencia muy significativa. Al respecto, en el estudio descrito por el *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Group* a cerca del beneficio de la utilización de quimioterapia adyuvante en la supervivencia para pacientes de 66 años o más con tumores con receptores hormonales negativos, se documentó una reducción dramática en el uso de quimioterapia a medida que aumenta la edad (52.3% en pacientes entre 66 y 69 años versus 5.3% en las ≥ 85 años). ⁽³⁸⁾

La revisión de Oxford manifiesta que los beneficios de la poliquimioterapia adyuvante son mayores en las mujeres premenopáusicas, ya que en este grupo de pacientes hay tumores con receptores hormonales negativos con más frecuencia, los cuales obtienen mayor beneficio del uso de quimioterapia que aquellos con receptores hormonales positivos. ⁽³⁶⁾

Existe poca evidencia acerca de los beneficios y riesgos de la quimioterapia sistémica en pacientes mayores de 70 años. El estudio del *Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group* claramente mostró un menor beneficio del uso de quimioterapia a medida que aumenta la edad, pero cabe mencionar que

pocas mujeres de 70 años o más fueron incluidas en este estudio (1224 de 28764 mujeres; 4.3%), por lo que los datos no podrían ser generalizados. ⁽³⁸⁾

En el estudio realizado por Giordano et al, quienes evaluaron el beneficio de la quimioterapia adyuvante en pacientes > 65 años con estadios I a III, se encontró que la reducción significativa en la mortalidad estuvo confinada a mujeres con receptores hormonales negativos y afectación ganglionar. Sin embargo, en varios estudios también se ha observado que las pacientes añosas tienen mayores índices de morbilidad y mortalidad relacionada al tratamiento. Entre los factores que contribuyen al aumento de toxicidad posterior al uso de quimioterapia en las pacientes añosas se encuentran: cambios en la farmacocinética de las drogas y, polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales. ⁽³⁸⁾

Es probable que lo expuesto anteriormente pueda explicar en parte la diferencia muy significativa a favor del uso de quimioterapia adyuvante en pacientes jóvenes obtenida en nuestro estudio.

CONCLUSIONES

- Más de las dos terceras partes de las pacientes se ubicaron en el grupo de < 60 años y no presentaron comorbilidades significativas, salvo por la presencia de hipertensión arterial en las ≥ 60 años.
- El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal para ambos grupos etarios seguido en frecuencia por el carcinoma lobulillar.
- En ambos grupos de edad, las pacientes se presentaron en su mayoría con enfermedad en estadio temprano, sin diferencias significativas en cuanto a tamaño tumoral ni a grado de diferenciación.
- Las pacientes más jóvenes tuvieron mayor afección ganglionar que las pacientes añosas mientras que éstas últimas presentaron más enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.
- No se encontraron diferencias significativas en relación a la positividad de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2, oncogen p53 y Ki67 y la edad.
- La mayoría de las pacientes recibió tratamiento multimodal, sin haber diferencias entre los grupos etarios.

- La utilización de cirugía y el tratamiento inmunológico predominaron de manera significativa en las pacientes más jóvenes. La técnica quirúrgica más usada fue la mastectomía radical modificada.

- La radioterapia y el tratamiento hormonal se administraron sin diferencias significativas entre ambos grupos. En las mujeres < 60 años predominó el uso de tamoxifeno mientras que en las \geq 60 años predominó el uso de inhibidores de aromatasa.

- La administración de quimioterapia neoadyuvante no mostró diferencias significativas entre ambos grupos etarios mientras que la quimioterapia adyuvante se utilizó principalmente en las pacientes < 60 años.

RECOMENDACIONES

Se recomienda que el tratamiento que se les ofrezca a las pacientes se realice de forma individualizada. La edad no deberá ser el factor predominante que rijan la conducta a seguir. Se deberá valorar en conjunto las comorbilidades que presente la paciente y las características clínicas, patológicas e inmunohistoquímicas del tumor para escoger el mejor tratamiento según cada caso en particular.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray Freddie, Mc Canon Meter, Parkin Maxwell. The changing global patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Research*. 2004; 6: 229-239.
2. Ma H, Bernstein L, Ross RK. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: Results from a case-control and case-comparison. *Breast Cancer Res* 2006; 8(4): R 39.
3. Hazzard Blass, Halter William. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 2003. Fifth Edition: 671-695.
4. Abeloff Martin D, Armitage James O, Niederhuber John E, Kastan Michael B, Gillies McKenna W. *Oncología Clínica*. 2005. Tercera Edición. Volumen II: 2371-2470.
5. Yankaskas Bonnie C. Epidemiology of Breast Cancer in young women. *Breast Disease* 23 (2005-2006): 3-8.
6. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N et al. Breast carcinoma in elderly women. Features of disease presentations, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer*. 2004; 101 (6): 1302-1310.
7. Klauber-DeMore Nancy. Tumor Biology of Breast Cancer in young women. *Breast Disease* 23 (2005-2006): 9-15.
8. El Saghir NS, Seoud M, Khalil MK. Effects of young age at presentation on survival in breast cancer. *BMC Cancer*. 2006 Jul 20; 6. 194.

9. Mc Pherson Carol P, Swenson Karen K, Lee Martin W. The effects of Mammographic Detection and Comorbidity on the Survival of Older Women with Breast cancer. *J. Am. Geriatric Soc* 2002; 50: 1061-1068.
10. Compendio de Cáncer 2002. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
11. Ries LAG, Melbert D, Mariotto A, Millar BA et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004, National Cancer Institute. Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/, based on November 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2007.
12. Breast Cancer Statistics, 2002. National Cancer Institute. www.cancer.gov
13. Tavani A, Gallus S, La Vecchie C, et al. Risk factors for breast cancer in women under 40 years. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1361-1367.
14. Largent JA, Ziogas A, Anton-Culver H. Effect of reproductive factors on stage, grade and hormone receptor status in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2005; 7: R 541-R 554.
15. Evans James P, Skrzynia C, Susswein L. Genetics and the young woman with breast cancer. *Breast Disease* 23 (2005-2006): 17-29.
16. Sweeney C, Blair CK, Anderson KE et al. Risk factors for breast cancer in elderly women. *American Journal of Epidemiology*, 2004 Nov 1; 160 (9): 868-875.
17. Kricker A, Goumas C, Armstrong B. Ductal Carcinoma in situ of the breast, a population-based study of epidemiology and pathology. *British Journal of Cancer* 2004; 90: 1382-1385.

- 18.** National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2007. www.nccn.org
- 19.** Aapro Matti. Progress in treatment in breast cancer in the elderly. European Society for Medical Oncology 2002; suppl 4: 207.
- 20.** Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ. Stage 0 to Stage III breast cancer in young women. J. Am. Coll. Surg may 2000; 190 (5): 523-529.
- 21.** Maru D, Middleton LP, Wang S. HER-2/neu and p53 overexpression as biomarkers of breast carcinoma in women age 30 years and younger. Cancer. March 2005; 103 (5): 900-905.
- 22.** Rodríguez NA, Dillon D, Carter D. Differences in the pathologic and molecular features of intraductal breast carcinoma between younger and older women. Cancer. March 2003; 97 (6): 1393-1403.
- 23.** Samuel Jonathan C, Ollila David W. Recommendations for young women with BRCA mutations. Breast Disease 23 (2005, 2006): 31-35.
- 24.** Lakhani SR, Van DV, Jacquemier J et al. The pathology of familial breast cancer: Predictive value of immunohistochemical markers, estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2 and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. Journal of Clinical Oncology. 2002; 20 (9): 2310-2318.
- 25.** Yancik R, Wesley MR, Ries LA. Effect of age and comorbidity in post menopausal breast cancer patients aged 55 years and older. JAMA. Feb 2001; 285 (7): 885-892.
- 26.** Lehman CD, Blume JD, Weatherall P. Screening women at high risk for breast cancer with mammography. Cancer. 2005; 103: 1898-1905.

27. Abraham Jame, Allegra Carmen J, Gulley James. Bethesda Handbook of Clinical Oncology. 2005. Second Edition.
28. Black Dallah, Smith Barbara. Surgical treatment options in young women with breast cancer. Breast Disease. 23 (2005, 2006): 37-45.
29. Smith I, Chua S. Medical treatment of early breast cancer. Adjuvant treatment. British Medical Journal. 2006 Jan 7; 332: 34-7.
30. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: An Overview of the randomised trials. Lancet. 2005; 365: 1687-1717.
31. Arora Amith, Potter Jane. Aromatase Inhibitors. Current indications and future prospects for treatment of postmenopausal breast cancer. Journal of American Geriatric Society. 2004; 52: 611-616.
32. Fisher B, Anderson S, Bryant J et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. New England Journal of Medicine. 2002; 347: 1233-1241.
33. Vrieling C, Colette L, Fourquet A, et al. Can patient-, treatment-, and pathology-related characteristics explain the high local recurrence following breast-conserving therapy in young patients? European Journal of Cancer. 2003; 39: 932-944.
34. Veronesi U, Casinelli N, Mariani L et al. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. New England Journal of Medicine. 2002; 347: 1227-1232.

- 35.** Raj Katelyn, Marks Lawrence, Prosnitz Robert. Late effects of breast radiotherapy in young women. *Breast Disease*. 23 (2005, 2006): 53-65.
- 36.** Carrizosa Daniel, Carey Lisa. Adjuvant systemic therapy in young women. *Breast Disease*. 23 (2005, 2006): 67-71.
- 37.** Rodríguez-Cuevas Sergio, Macias Carmen, Franceschi Dido, Labastida Sonia. Breast Carcinoma presents a Decade Earlier in Mexican Women than in Women in the United States or European Countries. *Cancer* 2001; 91: 863-868).
- 38.** Crivellari Diana, Aapro Matti, Leonard Robert, et al. Breast Cancer in the Elderly. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, may 10; 25 (14): 1882-1890.

ANEXOS

ANEXO 1.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre de la paciente: _____

Número de expediente: _____

Médico a cargo: _____

Edad: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Tiempo de evolución: _____

Comorbilidades: Marque con una x

Diabetes ()

HAS ()

Cardiopatía Isquémica ()

Nefropatía ()

EPOC ()

Otro cáncer _____

Otras (especifique) _____

Tipo Histológico: Marque con una X

Ca ductal ()

Ca lobulillar ()

Ca mucinoso ()

Ca papilar ()

Ca medular ()

Paget

Otros (especifique) _____

Estadio Tumoral

0 (In situ) ()

I ()

II A ()

II B ()

III A ()

III B ()

III C ()

IV ()

Tamaño del tumor _____ centímetros

Número de ganglios positivos _____

Grado de diferenciación

Bien diferenciado ()

Moderadamente diferenciado ()

Poco diferenciado ()

Indiferenciado ()

Enfermedad metastásica Si ()
 No ()

Localización de las metástasis Pulmón ()
 Hígado ()
 Hueso ()
 SNC ()
 Otros _____

Receptores Hormonales de estrógeno
 Positivo ()
 Negativo ()

Receptores Hormonales de progesterona
 Positivo ()
 Negativo ()

HER 2
 Positivo ()
 Negativo ()

* Método de detección
 Inmunohistoquímica ()
 FISH ()

P 53
 Positivo () _____ %
 Negativo ()

Ki 67 Positivo () _____ %
 Negativo

Tratamiento
 Modalidad única () Tratamiento Multimodal ()

Tipo de Modalidad única
 Cirugía conservadora ()
 Mastectomía ()
 Radioterapia ()
 Tratamiento Hormonal ()
 Anticuerpos ()

Quimioterapia
 Monodroga ()
 Combinación ()

* Anote la(s) droga(s) que se utilizaron _____

Tipo de Tratamiento Multimodal

- Cirugía conservadora ()
- Mastectomía ()
- Radioterapia ()
- Tratamiento Hormonal ()
- Anticuerpos ()
- Quimioterapia
 - Monodroga ()
 - Combinación ()

Dr. Samuel Rivera Rivera
Médico Adscrito Oncología Clínica

Dra. Gabriela Altamirano Vergara
Residente Cuarto Año Medicina Interna

ANEXO 2.

ESTADIFICACIÓN TNM PARA CÁNCER DE MAMA: CRITERIOS DEL ACCJ 2003.

Tumor primario (T)

TX No se puede medir el tumor primario

T0 Sin indicios de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

T1 Tumor ≤ 2.0 cm en su diámetro mayor

T1mic Microinvasión de ≤ 0.1 cm en su diámetro mayor

T1a Tumor > 0.1 cm pero ≤ 0.5 cm en su diámetro mayor

T1b Tumor > 0.5 cm pero ≤ 1 cm en su diámetro mayor

T1c Tumor > 1 cm pero ≤ 2 cm en su diámetro mayor

T2 Tumor > 2 cm pero ≤ 5 cm en su diámetro mayor

T3 Tumor > 5 cm en su diámetro mayor

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel*

T4a Extensión a la pared torácica

T4b Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélites confinados a la misma mama.

T4c T4a y T4b

T4d Carcinoma Inflamatorio

* La extensión a la pared incluye las costillas, los músculos intercostales, el músculo serrato anterior pero no el músculo pectoral.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX Imposibilidad de evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Ausencia de metástasis en ganglios regionales

N1 Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales móviles

N2a Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales fijos

N2b Metástasis en ganglios mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares clínicamente evidentes

N3a Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales

N3b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales y ganglios axilares

N3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

pNx Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados (no removidos para el estudio patológico o previamente removidos)

pN0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente.

pN0(i-) No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímica negativa.

pN0(i+) No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, inmunohistoquímica positiva.

pN0(mol-) No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, hallazgos moleculares negativos.

pN0(mol+) No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales histológicamente, hallazgos moleculares positivos.

pN1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, y/o ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por ganglio centinela pero no clínicamente aparente*

pN1mi Sólo micrometástasis (<0.2mm, < 2.0 mm).

pN1a Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares.

pN1b Metástasis en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.

pN1c Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.

pN2 Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares o ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.

pN2a Metástasis en 4 a 9 ganglios axilares (por lo menos un depósito tumoral > 2.0 mm).

pN2b Metástasis en linfáticos mamarios internos clínicamente aparentes en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos axilares.

pN3 Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares, o en ganglios linfáticos infraclaviculares, o en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos; o en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

pN3a Metástasis en 10 o más ganglios linfáticos axilares (por lo menos un depósito tumoral > 2.0 mm), o en ganglios linfáticos infraclaviculares.

pN3b Metástasis en ganglios linfáticos mamaros internos ipsilaterales clínicamente aparentes en presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares; o en más de 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios linfáticos mamaros internos, con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no clínicamente aparente.

pN3c Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales.

Metástasis a distancia (M)

MX Imposibilidad de evaluar las metástasis a distancia

M0 Sin metástasis a distancia

MI Metástasis a distancia

* Clínicamente aparente se define como capaz de detectarse mediante técnicas de imagen (excluida la linfogammagrafía) o mediante la exploración física.

Clínicamente indetectable se define como no detectado mediante estudios de imagen (excluida la linfogammagrafía) o mediante la exploración física.

ANEXO 3.

GRUPOS DE ESTADIOS

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 4. TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 7. Comorbilidades de las pacientes con Cáncer de Mama según grupo etario

Comorbilidad	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	P
Diabetes	3 (4.8%)	3 (13.6%)	0.17
HAS	10 (15.9%)	13 (59.1%)	0.001
Nefropatía	0 (0%)	1 (4.5%)	0.25
Otra neoplasia ¹	2 (3.2%)	0 (0%)	0.54
Otros ²	9 (14.1%)	5 (21.7%)	0.29

P calculada en base a prueba exacta de Fisher.

HAS (hipertensión arterial sistémica). ¹ Los tumores segundos primarios que se presentaron fueron de ovario y tiroides. ² Entre otras comorbilidades estuvieron: hipotiroidismo, evento cerebrovascular isquémico, hiperlipidemia y tromboembolia pulmonar.

Tabla 8. Tipo Histológico de pacientes con Cáncer de Mama según grupo etario.

Tipo Histológico	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Intraductal	109 (85.2%)	45 (86.3%)	154 (86%)
Lobulillar	12 (9.4%)	3 (5.9%)	15 (8.4%)
Inflamatorio	1 (0.8%)	-	1 (0.6%)
Mucinoso	2 (1.6%)	3 (5.9%)	5 (2.8%)
Medular	1 (0.8%)	-	1 (0.6%)
Mixto	3 (2.3%)	1 (0.6%)	4 (2.2%)
Total	128 (100%)	52 (100%)	180 (100%)

Tabla 9. Grupos de Estadío Clínico de pacientes con Cáncer de Mama al momento de su presentación.

Estadío Clínico	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Estadío Temprano	104 (81.2%)	41 (78.8%)	145 (80.6%)
Estadío Avanzado	24 (18.8%)	11 (21.2%)	35 (19.4%)

P 0.71 calculada en base a prueba de χ^2 de Pearson

Tabla 10. Estadio Clínico de pacientes con Cáncer de Mama al momento de su presentación

Estadio Tumoral	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
In situ	10 (7.8%)	4 (7.7%)	14 (7.8%)
I	45 (35.2%)	21 (40.4%)	66 (36.7%)
IIA	31 (24.2%)	11 (21.2%)	42 (23.3%)
IIB	18 (14.1%)	5 (9.6%)	23 (12.8%)
IIIA	15 (11.7%)	4 (7.7%)	19 (10.6%)
IIIB	1 (0.8%)	1 (1.9%)	2 (1.1%)
IIIC	6 (4.7%)	-	6 (3.3%)
IV	2 (1.6%)	6 (11.5%)	8 (4.4%)
Total	128 (100%)	52 (100%)	180 (100%)

Tabla 11. Afección ganglionar de pacientes con Cáncer de Mama

Afección Ganglionar	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	58 (46%)	14 (28.6%)	72 (41.1%)
No	68 (66%)	35 (71.4%)	103 (58.9%)

P 0.035 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson.

Tabla 12. Grado de diferenciación en tumores de pacientes con Cáncer de Mama

Grado de Diferenciación	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Bien diferenciado	20 (11.4%)	5 (10.2%)	25 (14.3%)
Mod. diferenciado	61 (48.4%)	26 (53.1%)	87 (49.7%)
Poco diferenciado	45 (35.7%)	18 (36.7%)	63 (36%)

P 0.6 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson.

Tabla 13. Receptores Hormonales en pacientes con Cáncer de Mama

Receptores hormonales	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
RE Positivo ¹	91 (71.1%)	37 (71.2%%)	128 (71.1%)
RE Negativo	37 (28.9%)	15(28.8%)	52 (28.9%)
RP Positivo ²	77 (60.6%)	30 (57.7%)	107 (59.8%)
RP Negativo	50 (39.4%)	22 (42.3%)	72(40.2%)

¹ P 0.99 calculada en base a prueba de X² de Pearson.

² P 0.71 calculada en base a prueba de X² de Pearson.

Tabla 14. HER2 en pacientes con Cáncer de Mama

HER2	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Positivo	48(38.7%)	17 (34%)	65 (37.4%)
Negativo	76 (61.3%)	33 (66%)	109 (62.6%)

P 0.5 calculada en base a prueba de X² de Pearson.

Tabla 15. Oncogen p53 en pacientes con Cáncer de Mama

Oncogen P53	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Positivo	59 (66.3%)	20 (66.7%)	79 (66.4%)
Negativo	30 (33.7%)	10 (33.3%)	40 (33.6%)

P 0.97 calculada en base a prueba de X² de Pearson.

Tabla 16. Ki67 en pacientes con Cáncer de Mama

Ki67	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Positivo	79 (87.8%)	26 (66.7%)	105 (88.2%)
Negativo	11 (12.2%)	13 (10.3%)	14 (11.8%)

P 0.54 calculada en base a prueba exacta de Fisher.

Tabla 17. Modalidad de Tratamiento en pacientes con Cáncer de Mama

Tratamiento	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Modalidad única	4 (3.1%)	4 (7.6%)	8 (4.4%)
Multimodal	124 (96.9%)	48 (92.4%)	172 (95.6%)

P 0.15 calculada en base a prueba exacta de Fisher.

Tabla 18. Tratamiento quirúrgico en pacientes con Cáncer de Mama

Cirugía	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	121 (94.5%)	44 (84.6%)	165 (91.7%)
No	7 (5.5%)	8 (15.4%)	15 (8.3%)

P 0.03 calculada en base a prueba exacta Fisher.

Tabla 19. Tipo de Cirugía realizada en pacientes con Cáncer de Mama

Tipo de Cirugía	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Conservadora	42 (34.7%)	14 (31.8%)	56 (33.9%)
Mastectomía simple	6 (5%)	1 (2.3%)	7 (4.2%)
MRM	73 (60.3%)	29 (65.9%)	102 (61.9%)

P 0.67 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson.

MRM: Mastectomía Radical Modificada

Tabla 20. Radioterapia en pacientes con Cáncer de Mama

Radioterapia	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	60 (46.9%)	19 (36.5%)	79 (43.9%)
No	68 (53.1%)	33 (63.5%)	101 (56.1%)

P 0.2 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson

Tabla 21. Tratamiento Hormonal en pacientes con Cáncer de Mama

Tratamiento Hormonal	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	94 (73.4%)	40 (78.4%)	134 (74.9%)
No	34 (26.6%)	11 (21.6%)	45 (25.1%)

P 0.48 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson.

Tabla 22. Tipo de Tratamiento Hormonal en pacientes con Cáncer de Mama

Tratamiento	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Tamoxifeno	52 (55.3%)	7 (17.5%)	59 (43.8%)
IA	34 (36.2%)	32 (78%)	66 (48.9%)
Tamoxifeno+IA	5 (5.3%)	1 (2.4%)	6 (4.7%)
Análogos LHRH	1 (1.1%)	-	1 (0.7%)
Tamoxifeno+análogos	2 (2.1%)	-	2 (1.9%)

Tabla 23. Tratamiento con Anticuerpos en pacientes con Cáncer de Mama

Anticuerpos	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	22 (17.2%)	3 (5.9%)	25 (14%)
No	106 (82.8%)	48 (94.1%)	154 (86%)

P 0.04 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson

Tabla 24. Quimioterapia Neoadyuvante en pacientes con Cáncer de Mama

Quimioterapia Neoadyuvante	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	9 (7%)	3 (5.8%)	12 (6.7%)
No	119 (93%)	49 (94.2%)	168 (93.3%)

P 0.5 calculada en base a prueba exacta de Fisher.

Tabla 25. Quimioterapia Adyuvante en pacientes con Cáncer de Mama

Quimioterapia Adyuvante	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Si	94 (73.4%)	23 (44.2%)	117 (65%)
No	34 (93%)	29 (55.8%)	63 (35%)

P < 0.001 calculada en base a prueba de X^2 de Pearson.

Tabla 26. Tipo de Quimioterapia Adyuvante en pacientes con Cáncer de Mama

Tipo de Quimioterapia	< 60 años n= casos (%)	≥ 60 años n= casos (%)	Total
Monodroga	2 (2.1%)	5 (21.7%)	7 (6%)
Combinación	92 (97.9%)	18 (78.3%)	110 (94%)

P 0.003 calculada en base a prueba exacta de Fisher.

ANEXO 5. GRAFICOS

GRAFICO 1

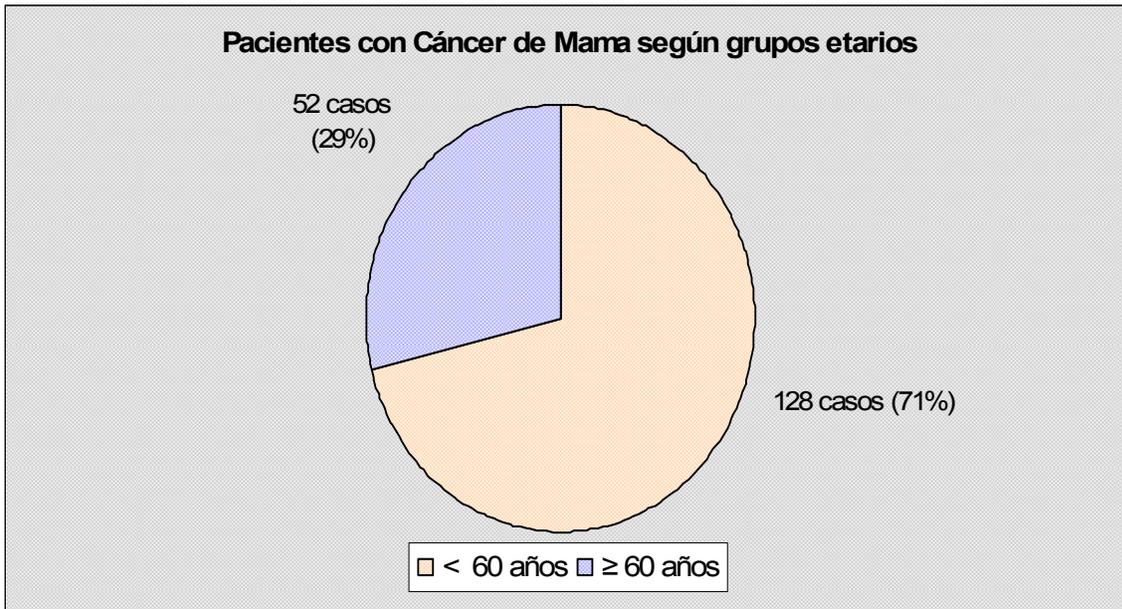


GRAFICO 2

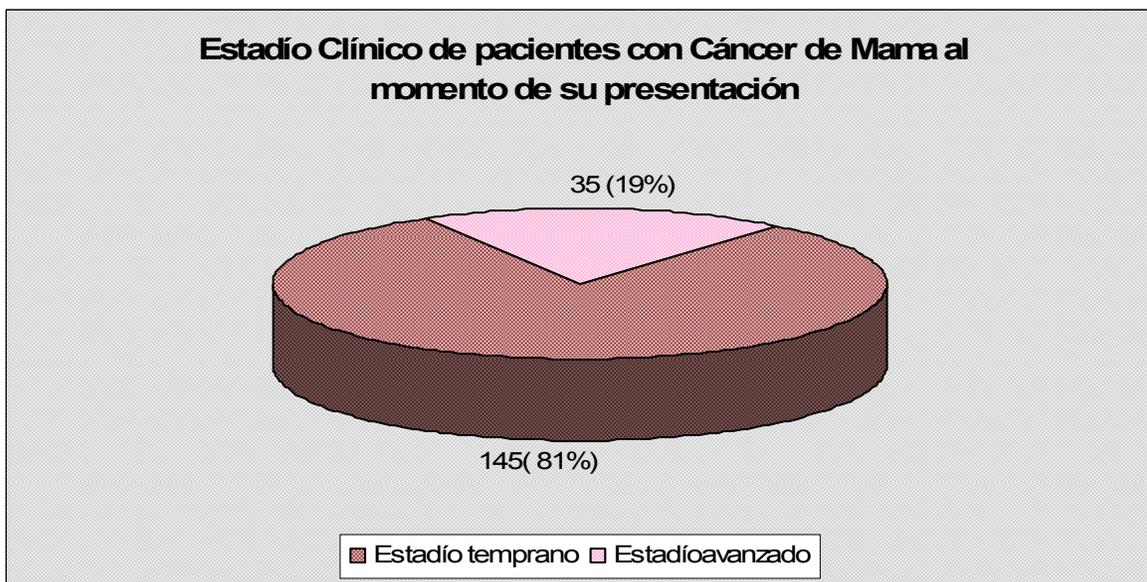


GRAFICO 3

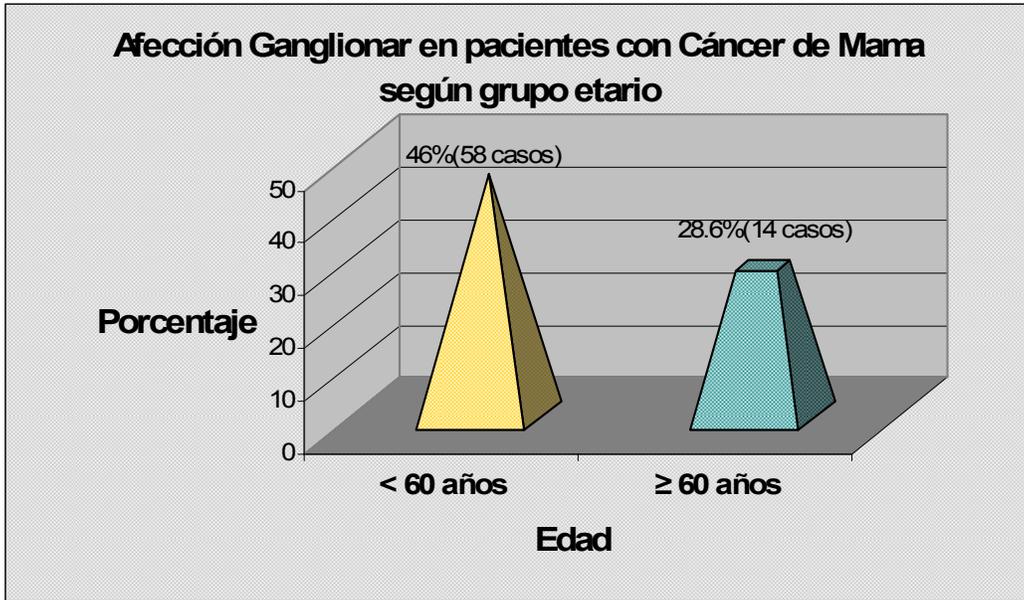


GRAFICO 4

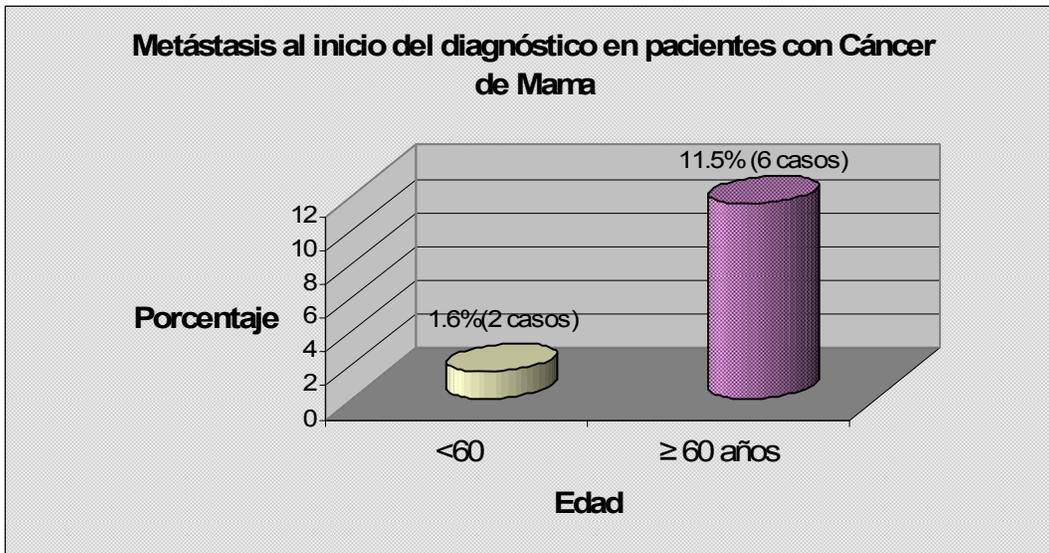


GRAFICO 5

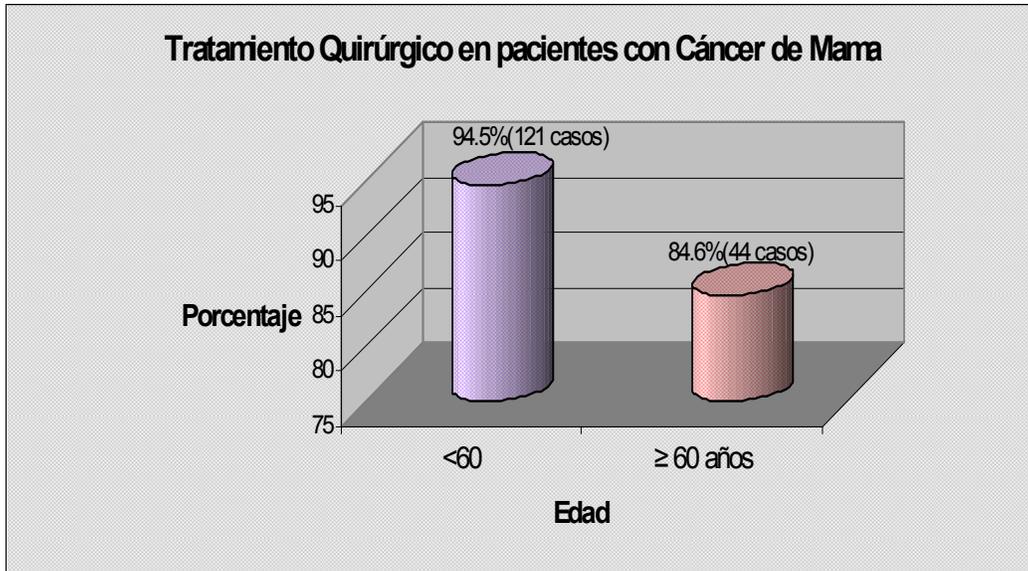


GRAFICO 6

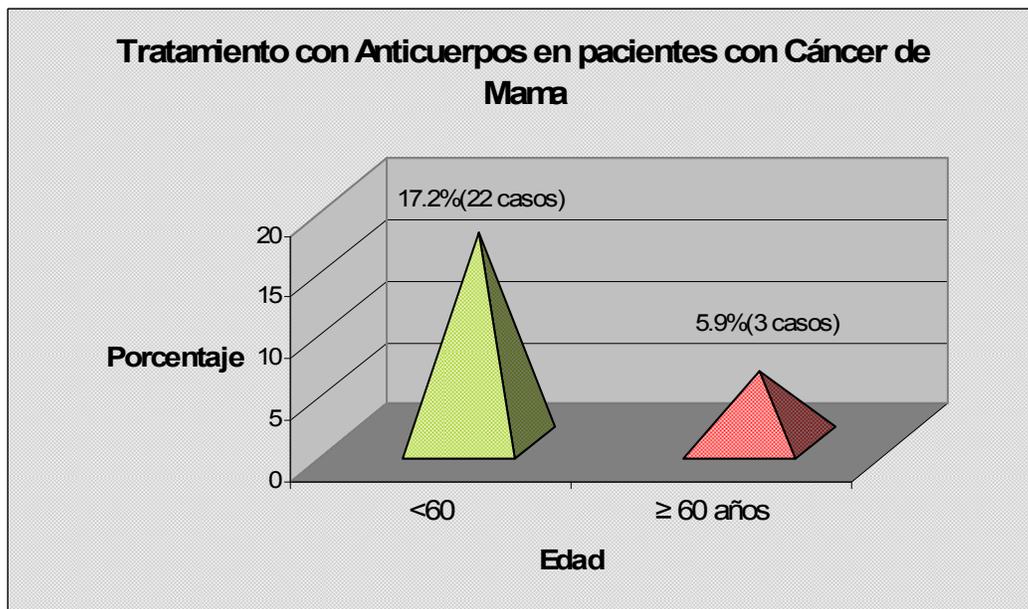


GRAFICO 7

Quimioterapia Adyuvante en pacientes con Cáncer de Mama

