



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AVENIDA DE  
MEXICO

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ONCOLOGIA

**SOBREVIDA LIBRE DE RECAIDA A TRES AÑOS EN PACIENTES ANCIANAS  
CON CANCER DE MAMA CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

No. de Registro SIRELCIS: R-2014-3602-50

**TESIS**

**POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:  
**ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA**

DR. JORGE ALBERTO GUADARRAMA OROZCO

Alumno

D.F. Sur

**ASESORA**

DRA. GLORIA MARTINEZ MARTINEZ

MEDICO NO FAMILIAR

HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



MÉXICO D.F. 2015



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.

VoBo

  
DR. GABRIEL GONZÁLEZ AVILA

JEFATURA DE EDUCACION MÉDICA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CENTRO MÉDICO SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

  
DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

PROFESOR TITULAR ONCOLOGIA MÉDICA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CENTRO MÉDICO SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



DRA. GLORIA MARTÍNEZ MARTÍNEZ

ASESORA DE TESIS

MÉDICO ADSCRITA DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA.

HOSPITAL DE ONCOLOGIA. CENTRO MÉDICO SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

## Agradecimientos

A mi **madre** que siempre esta para apoyarme y guiarme con su cariño; y a mis hermanos y padre por aguantarme los enojos desde la carrera hasta la fecha.

A mi **familia** que estan para apoyar y alentar a cada unos de sus miembros.

A **mis maestros** sobre todo de los que más he aprendido a ser humano; Dr Rivera, Dra Martinez, Dra Ruiz y Dr Villalobos.

A **las enfermeras** de Centro Médico por ser parte de mi enseñanza como oncólogo y ser humano.

A **todos mis amigos** por seguir ahí al termino de este camino.

## INDICE

|                           |    |
|---------------------------|----|
| Resumen                   | 4  |
| Marco Teórico             | 5  |
| Planteamiento de Problema | 19 |
| Justificación             | 20 |
| Objetivos                 | 21 |
| Método                    | 22 |
| Resultados                | 27 |
| Discusión                 | 40 |
| Conclusiones              | 43 |
| Anexos                    | 44 |
| Bibliografía              | 46 |

## RESUMEN

### Título del Protocolo

SOBREVIDA LIBRE DE RECAIDA A CINCO AÑOS EN PACIENTES ANCIANAS CON CANCER DE MAMA CON QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

### Disciplina del Protocolo

Oncología Médica

### Tipo de investigación

Clínica

### Tema Prioritario IMSS

Cáncer / Cáncer de Mama

### Justificación de Tema Prioritario

Se propone un estudio descriptivo, retrospectivo, cohorte; en pacientes ancianas, mayores de 65 años, con cáncer de mama evaluadas y tratadas el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Siglo XXI. Se espera encontrar una menor sobrevida libre de enfermedad y un estadio tumoral más avanzado pero con tumores con características biológicas más benignas.

### Unidad donde se desarrolla el protocolo

Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Delegación D.F. Sur

### Investigador Responsable

Dra. Gloria Martínez Martínez

### Datos Personales del Investigador Asociado

Dr. Jorge Alberto Guadarrama Orozco  
E-mail: drguadarramaoncologo@gmail.com  
Residente de 3er año de Oncología Médica  
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Delegación D.F. Sur

### Vínculo con Desarrollo de Tesis

Curso: Sub-Especialidad  
Área: Oncología Médica  
Alumno: Jorge Alberto Guadarrama Orozco  
Tutor: Martínez Martínez Gloria  
Programa avalado por Universidad Autónoma de México

## **1. MARCO TEÓRICO**

### **ANTECEDENTES**

Es sabido que el cáncer de mama ha pasado a ser el de mayor prevalencia en mujeres a nivel mundial. Las tasas de incidencia tienen una variación considerable en todo el mundo; las más altas se encuentran en Europa y Norteamérica con cifras estandarizadas de 99.4 por 100 mil mujeres. En el sur y centro de América, excepto Brasil y Argentina con incidencias también altas, se ha reportado una incidencia de moderada a baja de esta enfermedad (Ferlay et al., 2012). Al respecto en cuanto a México se ubica en un nivel intermedio con tasas de incidencia cuatro veces menores, el cáncer de mama es un problema de salud cada vez más importante por la tendencia ascendente en su incidencia y mortalidad, determinadas por el envejecimiento de la población. En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores de 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino.(Palacio, Lazcano, Allen, & Hernández, 2009). La incidencia aumenta con la edad, lo cual se traduce en una tasa de mortalidad ocho veces mayor en mujeres ancianas comparado con la población joven. Más del 50% de los cánceres de mama son diagnosticados en pacientes de 65 o más años (Rosso et al., 2014a).

### **1.1 EL CÁNCER DE MAMA EN LA MUJER ANCIANA**

En el Diccionario de la Real Academia Española la palabra anciano/a tiene dos acepciones fundamentales:

- 1.- Dícese de la persona de mucha edad.
- 2.- Antiguo o que existe desde hace tiempo (<http://www.rae.es/rae.html>).

El aumento de la esperanza de vida global en nuestros días nos lleva a plantearnos dos preguntas básicas: ¿quién es hoy en día una persona anciana? y ¿dónde se establece el punto de corte para esta denominación? Se ha observado que es aproximadamente a partir de los 70 años cuando comienza a objetivarse cierto deterioro funcional así como la

aparición De enfermedades concomitantes que influyen de manera determinante en dicha situación funcional (Holmes & Muss, 2003).

La edad constituye uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama, de tal modo que su incidencia se incrementa a medida que aumenta la edad de las pacientes. En la mayor parte de los países desarrollados, la segunda mitad del siglo XX se ha caracterizado por un aumento de 20 años en la esperanza de vida. Así, en el 2004 se estima que esta se sitúe en torno a los 80 años (Ferlay et al., 2012). Para una mujer de 70 años se calcula que dicha esperanza de vida se encuentra en torno a 16 años y para una de 80, alrededor de 8 años (Walter & Covinsky, 2001)

Las Naciones Unidas catalogan a las personas mayores de 65 años dentro del grupo de ancianos. En México la edad de corte se considera 65 años. Aunque la mayor parte de los estudios se ha estipulado a partir de los 70 por ser llevados a cabo donde la expectativa de vida es mayor.

El aumento del porcentaje de población global por encima de los 65 años supone un incremento en el diagnóstico de casos de cáncer de mama en ese grupo de individuos. Aproximadamente el 50% de los cánceres de mama se diagnostican en mujeres de 65 años y más del 30% aparecen por encima de los 70 años de edad (Singh, Hellman, & Heimann, 2004). Se espera que para el año 2035 el 60% de los nuevos casos de cáncer de mama se diagnostiquen en pacientes a partir de los 70 años.

## 1.2 RELACIÓN ENTRE ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER DE MAMA.

La gran mayoría de las neoplasias muestran tasas de incidencia que aumentan exponencialmente con la edad, de tal modo que aproximadamente el 75% de todos los cánceres invasivos aparecen en la población susceptible a partir de los 55 años de edad (Ferlay J, Shin H, Bray F, n.d.). La curva de incidencia del cáncer de mama refleja un crecimiento exponencial hasta la menopausia (aproximadamente a los 50 años), seguido de un incremento mucho más lento a partir de ese punto. Así, alrededor del 80% de los cánceres de mama se presentan en mujeres mayores de 50 años, con un riesgo acumulado del 13,2% (Quong et al., 2002). El punto de inflexión en torno a la edad de la menopausia objetivado en las curvas de incidencia en función de la edad para el cáncer de mama, nos lleva a distinguir entre dos tipos de curva: una del cáncer de aparición temprana con una edad al diagnóstico en torno a los 50 años, y otra de aparición tardía con diagnóstico alrededor de los 70 años. Los tumores de alto riesgo (ganglios positivos, alto grado, receptores hormonales negativos) muestran una distribución de aparición precoz, mientras que los de bajo riesgo (ganglios negativos, bajo grado, receptores positivos) se relacionan con la curva de aparición tardía (Figura 1). Este hecho demuestra la existencia de una distribución bimodal en torno a la edad para los distintos tipos de cáncer de mama (Anderson, Pfeiffer, Dores, & Sherman, 2006)(Benz, 2008).

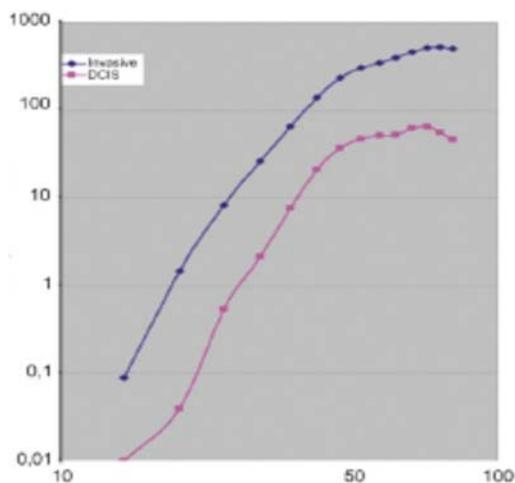


Figura 1. Curva de incidencia ajustada a la edad para el cáncer invasivo de mama

La relación existente entre el proceso de envejecimiento y el riesgo de cáncer es compleja y no bien conocida. Con el paso de los años y fundamentalmente después de la menopausia, la glándula mamaria se ve sometida a cambios involutivos con pérdida de gran parte del epitelio acinar y sustitución por tejido graso y colágeno (Well et al., 2007). Este proceso de remodelación engloba una serie de modificaciones a nivel molecular y fenómenos programados de apoptosis y/o senescencia celular que en condiciones normales confieren al tejido cierto efecto protector frente a la degeneración maligna (Campisi 2005)(Crespi & Summers, 2005). Aún así, cualquier agente con potencial carcinogénico que actúe a ese nivel puede ocasionar alteraciones en los procesos reguladores de la reparación del ADN y la muerte celular que favorezcan el desarrollo del cáncer (Benz, 2008)(Günes & Rudolph, 2013)

### **1.3 PECULIARIDADES CLÍNICO-BIOLÓGICAS DEL CÁNCER DE MAMA EN ANCIANAS.**

En la mujer anciana, el cáncer de mama posee una serie de características, en lo referente a su presentación clínica y comportamiento biológico que lo diferencian en ciertos aspectos de las observadas en las pacientes más jóvenes (Diab, Elledge, & Clark, 2001)

El curso de la enfermedad suele ser más indolente en las mujeres mayores con tumores que expresan un perfil mucho más favorable (Lynda Wyld & Reed, 2007)La observación clínica de estas pacientes indica que en ellas el cáncer evoluciona más lentamente y con menor agresividad desde el punto de vista biológico (L Balducci et al., 2001)(Tabla 1).

**Tabla 1.** Resumen de las peculiaridades clinicobiológicas del cáncer de mama en la mujer anciana con respecto a las jóvenes.

| <b>CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR</b>      | <b>CAMBIOS EN MUJER ANCIANA</b>        |
|---------------------------------------|--|
| <b>Tamaño</b>                         | Mayor                                  |
| <b>Ganglios axilares</b>              | ↓ 30% en la tasa de ganglios positivos |
| <b>Enfermedad localmente avanzada</b> | Se duplica la tasa                     |
| <b>Enfermedad metastásica</b>         | Se duplica la tasa                     |
| <b>Grado tumoral</b>                  | ↓ porcentaje tumores grado III         |
| <b>Receptores hormonales</b>          | Positivos con más frecuencia           |
| <b>Cerb-2</b>                         | Correlación negativa con la edad       |

Por lo general, este grupo de edad desarrolla tumores bien o moderadamente diferenciados con un mínimo porcentaje de casos de grado III (9%). La afectación ganglionar en el momento del diagnóstico es infrecuente, con hasta un 58% de pacientes con ganglios negativos (Ruibal, Arias, & Aldecoa, 2002).

Del mismo modo, presentan una mayor tasa de receptores hormonales positivos (85% de casos con receptor estrogénico positivo vs 67% en las mujeres jóvenes), con una menor expresión de marcadores de proliferación celular (MIB-1, Ki-67), así como un menor grado de invasión linfovascular y un mayor porcentaje de negatividad para el oncogen HER-2 (Daidone, Coradini, Martelli, & Veneroni, 2003). En contraposición, las pacientes mayores se diagnostican con tumores de mayor tamaño y que son más susceptibles de presentar enfermedad localmente avanzada así como afectación metastásica (L Wyld & Reed, 2003)

La supervivencia global es sustancialmente peor en las mujeres ancianas, debido a que en ellas existe un mayor porcentaje de enfermedades concomitantes y de factores de comorbilidad que interfieren en los resultados obtenidos. Así, al analizar la tasa de mortalidad específica para el cáncer de mama en función de la edad y del estadio tumoral

observamos que esta es similar en las pacientes jóvenes y en las mayores, con excepción de las cifras obtenidas para las edades extremas (<35 y >80 años) que presentan peor índice de supervivencia (Tai et al., 2005).

## **2. TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA EN MUJERES ANCIANAS**

El “gold standard” para el tratamiento del cáncer de mama es la escisión quirúrgica completa con márgenes libres de enfermedad junto con una adecuada estadificación de la afectación ganglionar axilar, seguida de una apropiada combinación de terapias adyuvantes (J. Mandelblatt et al., 2003).

En el caso de la mujer anciana, hay que tener en cuenta una serie de consideraciones que pueden condicionar la toma de decisiones desde el punto de vista terapéutico. El objetivo consiste en obtener el mejor control posible de la enfermedad sin detrimento en la supervivencia de las pacientes.

La edad va asociada a una serie de cambios en el individuo, tanto a nivel fisiológico como psicológico. Los avances en la medicina han dado paso al concepto de edad biológica, de tal forma que ya no se evalúa a los pacientes en función de sus años, sino de la situación funcional con la que han alcanzado los mismos.

Con el fin de llevar a cabo una buena estimación de los parámetros necesarios para definir y estratificar ese estado funcional individual, se han reunido unos criterios que permiten un análisis multidimensional de las variaciones naturales asociadas a la edad. Se trata de una Evaluación Geriátrica Integral (EGI) que pretende establecer los elementos precisos para distinguir a los pacientes con buena calidad de vida basal de aquellos con alto riesgo y que por tanto van a obtener menos beneficios de un posible tratamiento (Repetto et al., 2002). (Tabla 2).

En el manejo de las mujeres ancianas con cáncer de mama, la EGI incluye:

- a) Valoración de la comorbilidad existente y de la gravedad de la misma.
- b) Las condiciones socioeconómicas de los pacientes incluyendo disponibilidad para el traslado a un centro sanitario.
- c) La dependencia funcional o situación basal que evalúa la capacidad para desempeñar las actividades básicas de la vida diaria.
- d) Reconocimiento de los llamados pacientes “frágiles”, que son aquellos con una mínima reserva funcional y en los que el objetivo del tratamiento sería puramente paliativo.
- e) Valoración de la situación emocional y cognitiva para detectar estados depresivos o de pérdida de memoria que pueden interferir con la comprensión y aceptación del manejo terapéutico.
- f) Una estimación grosera de la esperanza de vida de estos pacientes, de acuerdo a su estado funcional, comorbilidad, capacidad cognitiva, estado nutricional o presencia de los denominados síndromes geriátricos, típicos de las personas ancianas. Este dato puede resultar determinante a la hora de escoger la terapia más apropiada.
- g) Evaluación de la medicación en curso para comprobar y ajustar la misma así como para predecir posibles interacciones medicamentosas una vez instaurado el tratamiento.

**Tabla 2.** Parámetros básicos de la Evaluación Geriátrica Integral (EGI) recomendados para las pacientes ancianas con cáncer de mama

**COMPONENTES BÁSICOS DE LA EVALUACIÓN GERIÁTRICA INTEGRAL  
RECOMENDADA PARA TODAS LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA A PARTIR  
DE 70 AÑOS**

| <u>Parámetros</u>     | <u>Elementos clave de la evaluación</u>   |
|-----------------------|---|
| Función               | Independencia para el desempeño de las actividades básicas de la vida diaria, incluyendo transporte, manejo de medicación, preparación de comida. |
| Comorbilidad          | Número y severidad de enfermedades concomitantes  |
| Ámbito socioeconómico | Soporte social incluyendo acceso a medios de transporte y cuidadores  |
| Síndromes geriátricos | Demencia, depresión, alteraciones en los órganos de los sentidos  |
| Polifarmacia          | Número de fármacos y posibilidad de interacciones medicamentosas  |
| Estado nutricional    | Peso, valoración nutricional, anemia.   |

De acuerdo con las recomendaciones de la Evaluación Geriátrica Integral podemos distinguir al menos tres grupos de pacientes ancianos con cáncer, con distinta esperanza de vida y riesgo de complicaciones del tratamiento. En el grupo 1 se incluyen aquellos pacientes con total independencia funcional y que carecen de enfermedades concomitantes graves. Dentro del grupo 2 estarían los individuos con cierta dependencia para el desempeño de una o más de las actividades básicas de la vida diaria y/o que presentan uno o dos factores de comorbilidad asociados. El grupo 3 representa a los denominados pacientes frágiles, con una esperanza de vida y reserva funcional muy limitadas. La prevalencia del grupo 1 se reduce progresivamente a medida que avanza la

edad de las pacientes, así como se incrementa el porcentaje de individuos dentro del grupo 3. El número de integrantes del segundo grupo va aumentando progresivamente hasta los 85 años, momento a partir del cual se objetiva un claro descenso a favor fundamentalmente del grupo 3 (Lodovico Balducci & Extermann, 2000)

En los últimos años se han realizado más estudios relacionados con el tratamiento a pacientes ancianas y esto ha permitido más información en los consensos realizados. En la tabla quedan resumidas las recomendaciones a seguir en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama a partir de los 70 años (Tabla 3).

### GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA A PARTIR DE 70 AÑOS

#### Tratamiento

---

##### Cirugía

En todos los tumores excepto T4 y/o M1.

##### Radioterapia

1. Tras cirugía conservadora
  - a) Se requiere siempre radiación de la mama.
  - b) Ganglios linfáticos regionales: en caso de tumores pN2-N3.
2. Tras MRM, se requiere radioterapia locoregional si:
  - a) La mastectomía no fue radical.
  - b) pN2-N3
  - c) Ganglio axilar superior positivo
  - d) cT4
  - e) Debe considerarse en tumores T3.

##### Hormonoterapia

1. En tumores con receptores hormonales negativos no es necesario tratamiento hormonal.
2. En caso de tumores N0 con receptores hormonales positivos, se requiere tratamiento hormonal si:
  - a) Tamaño tumoral >3 cm.
  - b) Tamaño tumoral entre 1-3 cm e índice de actividad mitótica >10.
3. Tumores N1-2 con receptores positivos siempre precisan tratamiento.
4. Tumores M1 con receptores positivos.

##### Quimioterapia

Para pacientes por encima de 70 años no hay una pauta estricta en cuanto a la indicación para la administración de quimioterapia (neo) adyuvante.

---

Tabla 3. Recomendaciones para el tratamiento de las pacientes ancianas con cáncer de mama (Hamaker et al 2009).

### **3. TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN PACIENTES ANCIANAS**

La quimioterapia constituye un tratamiento adecuado para muchas mujeres de edad avanzada con cáncer de mama. En pacientes ancianas que gocen de buena salud, con una esperanza de vida de al menos 5 años y receptores hormonales negativos, la quimioterapia está indicada en caso de afectación ganglionar y en aquellos de alto riesgo con ganglios negativos (Giordano, Duan, Kuo, Hortobagyi, & Goodwin, 2006). Los beneficios obtenidos en cuanto a la supervivencia, ya sea global o libre de enfermedad, son muy similares a los observados en las pacientes más jóvenes (HB, Woolf, Berry, & Al, 2005)

Sin embargo, la decisión para su administración debe basarse en una serie de consideraciones: el riesgo individual de recidiva, beneficio absoluto esperado sobre el control de la enfermedad y la comorbilidad que podría limitar la tolerancia al tratamiento.

El envejecimiento es un proceso heterogéneo que provoca cambios en la fisiología del individuo. Se altera la composición corporal, que afecta al volumen de distribución de los fármacos, con un aumento de la grasa, disminución de la proporción de agua, albúmina sérica y hemoglobina. También se produce un deterioro de la función renal con disminución del filtrado glomerular, cambios en el tubo digestivo y en el metabolismo hepático, todos ellos fundamentales en la farmacodinamia de los agentes quimioterápicos.

Asimismo, con la edad se reduce la reserva medular, por lo que los ancianos sufren riesgo de presentar complicaciones por la mielosupresión (Hurria et al., 2003). Así se recomienda mantener cifras de hemoglobina en torno a 12g/dl, administrar precursores o factores de crecimiento hematopoyéticos para reducir las infecciones asociadas a la neutropenia, vigilar estrechamente los signos de deshidratación y malnutrición y ajustar las dosis en función de la fisiología de cada paciente.

A todo esto hay que sumar el hecho de que muchos de los fármacos utilizados presentan efectos secundarios que en este grupo de edad pueden resultar fatales. Desde la alopecia, mucositis y neutropenia hasta los efectos cardiotoxicos observados con las antraciclinas, existe un amplio espectro de complicaciones que varía desde las más infrecuentes y tolerables hasta las más graves y potencialmente mortales (Shapiro & Recht, 2001) Estas consideraciones especiales que requieren las mujeres ancianas con cáncer de mama resultan determinantes a la hora de elegir el tratamiento más adecuado (Reinisch et al., 2013). Es precisa una evaluación integral de cada paciente con una participación activa del mismo en la toma de decisiones. De este modo conseguiremos individualizar al máximo la terapia en función del riesgo-beneficio con los mejores resultados posibles

### **3.1 EFICACIA DEL TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVENTE EN PACIENTES ANCIANAS**

La sobrevida global en pacientes con cáncer de mama, se han visto impactada en los últimos años, esto debido a mejores métodos de diagnóstico, las mejoras en los procedimientos quirúrgicos y el uso de terapias sistémicas. Un estudio europeo mostró que las tasas de sobrevida relativas a 5 años tuvieron mejoría significativa de 1990 -1994 a 2000-2004, aunque la diferencia fue mayor en pacientes menores de 70 años (Rosso et al., 2014b). En otro análisis basado en la mortalidad del cáncer de mama registrada por la OMS, la reducción media de mortalidad de 1989 al 2006 fue de 37% en mujeres menores de 50 años, 21% en aquellas entre 50 - 69 años, y solo 2% en mujeres mayores de 69 años (Autier et al., 2010). Sin embargo, las recomendaciones de tratamiento para mujeres jóvenes no pueden ser transferidas simplemente a las pacientes ancianas. El beneficio de la adyuvancia en cáncer de mama se observó desde los años 80s y 90s. El grupo de NSABP exploró la diferencia entre las antraciclinas y el régimen CMF en dos estudios clínicos, llamados NSABP B-15 y B-23, mostrando que cuatro ciclos de AC eran similares en términos de sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida global (SG) a el CMF clásico

por seis ciclos (Fisher et al., 2001)(Fisher et al., 1990). Otros estudios aleatorizados y un meta-análisis mostraron claramente que seis ciclos de combinación de quimioterapia con antraciclinas (FAC; FEC; ciclofosfamida, doxorubicina y 5-fluorouracilo; y ciclofosfamida, epirubicina y 5-fluorouracilo) era superior a seis ciclos de CMF; esto anterior demostrado principalmente en pacientes menores de 65 años.

Hasta inicios del año 2000, las pacientes ancianas eran excluidas de los estudios clínicos(Alberg & Singh, 2001). Los estudios clínicos diseñados para pacientes ancianas tuvieron dificultad en el reclutamiento (Estudios ACTION, ESTEEeM y CASA), a pesar de la colaboración internacional(Reed, Wyld, Ellis, Bliss, & Leonard, 2009). Existen artículos que de manera retrospectiva han mostrado que la poliquimioterapia induce un beneficio significativo en términos de recaída y tasas de sobrevida en pacientes con cáncer de mama por arriba de 70 años. En un estudio en Oxford, 600 mujeres mayores de 70 años se incluyeron en un análisis de 47 estudios de quimioterapia adyuvante, no siendo posible estimar el beneficio de quimioterapia en este grupo. En un meta-análisis por el grupo colaborativo para estudios en Cáncer de Mama Temprano (EBCTCG por sus siglas en inglés)(Peto et al., 2012) demostraron el beneficio que la quimioterapia para mujeres arriba de 69 años. El número de mujeres en edad de 70 años o mayores es poco por lo tanto los intervalos de confianza son altos.

El primer estudio, y hasta el momento el único publicado de manera prospectiva en pacientes mayores de 65 años con riesgo intermedio o alto en cáncer de mama fue conducido por el grupo CALGB(Muss et al., 2009). En este estudio se incluyeron 633 pacientes y se comparó la quimioterapia considerada estándar (ya fuera ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (CMF) o doxorubicina con ciclofosfamida (AC) o Capecitabine). A tres años la sobrevida libre de recaída fue significativamente menor con capecitabine que con la quimioterapia standard (SLR 68% vs 85%; sobrevida global 86% vs 91%, respectivamente). El artículo no discrimina entre ambas quimioterapias, pues comentan que no hubo aleatorización y que entre capecitabine y cada uno, los números son

prácticamente iguales. En este estudio y en los previos retrospectivos que usaron antraciclinas las pacientes recibieron 4 ciclos, aunque no se considera un estándar para cáncer de mama, se considera estándar en pacientes ancianas.

CMF en general es poco tolerado , y las antraciclinas están relacionadas a cardiotoxicidad en pacientes ancianas. Docetaxel y ciclofosfamida mostraron superioridad sobre doxorubicina y ciclofosfamida en SLE y sobrevida global, en un estudio que incluyo pacientes mayores de 65 años (Jones et al., 2009). La administración de taxanos adyuvantes parecería factible, pero tiene altas tasas de retraso y reducción de dosis, hospitalizaciones, discontinuación, toxicidad hematológica, y toxicidades no hematológicas (ej. Pérdida de apetito, fatiga severa y mucositis) que en pacientes jóvenes (Loibl et al., 2008).

Por los resultados de estos estudios, la Sociedad Internacional de Geriátría Oncológica (SIOG) y la Sociedad Europea de Especialistas en Cáncer de Mama (EUSOMA), realizaron las siguientes recomendaciones en cuanto a quimioterapia adyuvante en pacientes ancianas: 1) La decisión de tratar con quimioterapia adyuvante no debe ser basada en la edad. 2) Las paciente ancianas con ganglios positivos, enfermedad hormonal negativa posiblemente tengan mayor beneficio; 3) Cuatro ciclos de régimen con antraciclinas se suele preferir sobre CMF; 4) Quimioterapia AC y CMF son mejores que el agente capecitabine monodroga; 5) Los taxanos se asocian con incremento en la toxicidad comparado con mujeres jóvenes, pero pueden añadirse en pacientes ancianas con alto riesgo, o remplazar a las antraciclinas para reducir el riesgo cardiaco. 6) Pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, sin enfermedad cardiaca, se les debe ofrecer trastuzumab en combinación con la quimioterapia(Biganzoli et al., 2012).

El cáncer de mama constituye una patología muy frecuente en nuestro medio y es responsable de la muerte de un elevado porcentaje de mujeres en todo el mundo. De ahí deriva su importancia y el interés creciente que suscita en los distintos ámbitos del mundo

sanitario. Desde los programas de detección precoz hasta los recientes avances en biología molecular, todos los progresos van encaminados hacia un manejo diagnóstico y terapéutico más preciso e individualizado que aporte óptimos resultados.

La mujer anciana representa una entidad a tener en cuenta, no sólo por el aumento de la esperanza de vida global y el consiguiente incremento del número de pacientes mayores con cáncer de mama, sino por las consideraciones especiales que requiere este grupo poblacional a la hora de escoger el tratamiento más apropiado.

Las pacientes mayores de 65 años es menos probable que reciban quimioterapia sistémica adyuvante (J. S. Mandelblatt et al., 2010). Lo que refleja este patrón es la complejidad en la toma de decisión en pacientes ancianas, como resultado de la falta de datos duros de estudios clínicos, percepción en aumento del riesgo de toxicidad, tumores con características más favorables, alta tasa de comorbilidades y disminución en la tolerancia relacionada con el proceso de envejecimiento. Los oncólogos médicos nos encontramos comúnmente con pacientes ancianas quienes podrían teóricamente beneficiarse del tratamiento adyuvante (ej. pacientes con enfermedad que no responde a terapia endocrina, respuesta dudosa con terapia hormonal o con muy alto riesgo de recaída), pero pocas veces basamos esta decisión en datos específicos o relevantes.

#### **4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El uso de quimioterapia adyuvante ha demostrado beneficio en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en cáncer de mama temprano y localmente avanzado, la evidencia más sólida se encuentra en pacientes menores de 65 años, sin embargo estudios retrospectivos han observado el mismo beneficio en pacientes mayores de 65 años.

Se desconoce experiencia actual del Hospital de Oncología, IMSS Centro Médico Nacional Siglo XXI, respecto al uso de quimioterapia adyuvante en pacientes mayores de 65 años con cáncer de mama etapa temprana y localmente avanzada.

Pregunta de Investigación:

¿Cuál es la sobrevida libre de enfermedad obtenida en pacientes mayores de 65 años con el uso de quimioterapia adyuvante en cáncer de mama temprano y localmente avanzado en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI

## 5. JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama representa una patología de incidencia creciente en nuestro país y es responsable de la mayoría de las muertes por cáncer en la mujer en nuestro medio.

Los continuos avances científicos y la adquirida conciencia social con respecto a esta patología, favorecen un diagnóstico cada vez más precoz, con el consiguiente beneficio que ello reporta para el control de la enfermedad.

La mujer anciana, a partir de los 65 años de edad, constituye una entidad diferencial. Por una parte, no está incluida de manera específica en los programas de detección precoz y, por otra, los distintos factores de comorbilidad juegan muchas veces en su contra a la hora de establecer el tratamiento más adecuado. Así, se hace necesario un manejo multidisciplinar para evaluar las características de cada paciente y poder decidir la terapia más apropiada en función del riesgo-beneficio. Esto conseguiría que la mayor parte de las mujeres incluidas en este grupo de edad recibieran un tratamiento mucho más específico de acuerdo con sus necesidades, similar al administrado a las pacientes más jóvenes y, por tanto, con óptimos resultados en términos de supervivencia.

El aumento de la población por encima de los 65 años es un hecho probado. Esta circunstancia nos plantea la necesidad de elaborar protocolos de diagnóstico y tratamiento que aporten a las pacientes mayores con cáncer de mama un amplio abanico de posibilidades encaminadas hacia la curación de la enfermedad y adaptadas a las características especiales de este grupo poblacional.

## **6. OBJETIVOS**

Se espera que las pacientes tengan una sobrevida libre de enfermedad igual a lo reportado en este grupo de mayores de 65 años a nivel mundial.

### **Objetivo General**

Determinar la sobrevida libre de enfermedad a tres años en pacientes mayores de 65 años, con cáncer de mama que recibieron quimioterapia adyuvante , atendidas en CMN SXXI, durante el periodo de 2008-2009.

### **Objetivos Específicos**

1. Relacionar perfil biológico con la supervivencia libre de enfermedad.

## **7. MÉTODO**

### **7.1 CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO**

Se ha llevado a cabo un estudio retrospectivo de las pacientes intervenidas por cáncer de mama en el Servicio de Oncología Médica, en el periodo comprendido de Enero del 2008 y Diciembre del 2009. De un total de 253 pacientes mayores de 65 años con cáncer de mama tratadas durante este periodo, se seleccionaron las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, estadios tempranos y localmente avanzados que hayan sido seleccionadas para recibir adyuvancia, sin importar el fenotipo de receptores hormonales, HER2 o Ki67, cuyos datos, obtenidos de las historias clínicas incluidas en el archivo del hospital, se recogen en una base de datos actualizada hasta Mayo de 2014,

Se recogió información acerca de la edad de las pacientes al momento del diagnóstico, la fecha del diagnóstico anatomopatológico, de la recidiva y del deceso hasta el 1 de mayo de 2014.

#### **7.1.1 GRUPOS DE ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES**

Pacientes vistas en el Hospital CMN Siglo XXI tratadas posteriormente con quimioterapia o previo a cirugía en CMN Siglo XXI, que hayan sido biopsiadas previo al inicio del tratamiento, mediante cirugía o rebiopsia, que se pueda realizar revisión del expediente electrónico. Y que tengan un reporte clínico completo, así como estudios previos para valorar el estadio correcto.

También se consideraran las pacientes que tengan al menos 3 años de seguimiento, para lograr determinar la sobrevida libre de enfermedad a 3 años, aunque pudiera ampliarse a 5 años en el caso de seguimiento mayor.

- A) **CRITERIOS DE INCLUSION:** Pacientes con cáncer de mama con edad de más de 65 años estadio temprano y localmente avanzado, en las que se logró realizar cirugía radical y estadificación correcta por medio de estudios de extensión y en las cuales se dio manejo adyuvante a base de esquema FEC por 6 ciclos, FEC por 4 ciclos, EC, CMF o Taxanos.
- B) **CRITERIOS DE EXCLUSION:** Pacientes con cáncer de mama menores de 65 años. O en aquellas donde no se pueda obtener la información del expediente electrónico y/o físico. Pacientes no tratadas con quimioterapia y en su lugar recibieron hormonoterapia adyuvante.

### **7.1.2 VARIABLES**

Las variables analizadas relacionadas con el tumor, incluyeron el tipo histológico (ductal, lobulillar, otro); el tamaño del tumor ( $\leq 2.0$ , 2.1 a 5.0,  $> 5$  cm, o desconocido); el grado (nuclear o histológico de Bloom-Richardson grado I, II, III, o desconocido); la invasión linfovascular (ILV, presente, ausente o desconocida); el compromiso ganglionar patológico (positivo, negativo); el número de ganglios axilares positivos (0, 1 a 3,  $\geq 4$ ); el número de ganglios extraídos ( $\leq 10$ ,  $> 10$ ). La terapia sistémica adyuvante fue analizada según las siguientes categorías: utilización de tratamiento sistémico (sí o no) y el tipo de tratamiento de quimioterapia.

- A) **VARIABLES DEPENDIENTES:** La sobrevida libre de enfermedad, la cual se entiende como el periodo de tiempo entre el tratamiento definitivo (en este caso la cirugía) y la recurrencia.
- B) **VARIABLE INDEPENDIENTE:** Quimioterapia adyuvante, que puede ser base de esquema FEC por 6 ciclos, FEC por 4 ciclos, EC, CMF o Taxanos.

### **7.1.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES**

a) **Edad**

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la muerte del mismo.

Definición operativa: Edad cumplida en años.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Número de años.

b) Tipo Histológico de cáncer de mama

Definición conceptual: Resultado del estudio anatomopatológico de las células tumorales, que explica la célula que dio origen al grupo celular neoplásico.

Definición operativa: Resultado del reporte histopatológico del espécimen quirúrgico (biopsia o pieza quirúrgica) del tumor maligno de la mama con sus variantes morfológicas, revisado y e interpretado por anatomopatólogo.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Ductal, Lobulillar, Tubular, Medular, Mucinoso, Secretor, Carcinoma papilar encapsulado, Papilar infiltrante, Lobulillar no pleomórfico Clásico, Alveolar, sólido, túbulo-lobular, Lobulillar pleomórfico, Mixto.

c) Perfil Biológico

Definición conceptual: Resultado de inmunohistoquímica del cáncer de mama de acuerdo a la presencia o ausencia de receptores de estrógeno (RP), receptores de progesterona (RP), Ki67, y HER2.

Definición operativa:

- (1) Luminal A: caracterizado por receptor hormonal positivo (de estrógeno y/o de progesterona), ausencia de amplificación de HER2, e índice de proliferación celular baja, determinada por Ki67 con valor inferior a 14%.
- (2) Luminal B: que representa el 20% del cáncer de mama, puede subdividirse en 2 tipos:
  - (a) Luminal B HER2 positivo: caracterizado por presencia de receptores hormonales positivos (de estrógeno y/o de progesterona) y presencia de amplificación de HER2.
  - (b) Luminal B HER2 negativo: caracterizado por presencia de receptores hormonales positivos (de estrógeno y/o de progesterona), ausencia de amplificación de HER2, pero con índice de proliferación celular alto, determinada por Ki67 con valor superior a 14%; antes también evaluado como grado histológico grado III, cuando Ki67 no estaba disponible, como una forma de interpretación de proliferación celular.
- (3) HER2 positivo (no luminal) o HER2 enriquecido: receptores hormonales negativos, presencia de ampliación de HER2 positivo.

(4) Triple negativo: receptores hormonales negativos, ausencia de ampliación de HER2

Tipo de variable: Universal

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: Luminal A, Luminal B HER2 positivo, Luminal B HER2 negativo, HER2 enriquecido, Triple negativo.

d) Etapa Clínica

Definición conceptual: La etapa o estadio describe la extensión del cáncer que aqueja a una persona en base a los hallazgos clínicos.

Definición operativa: de acuerdo a la estadificación clínica TNM del AJCC 7ª edición: T1 tumor  $\leq 2$  cm (T1mi – microinvasión  $\leq 0.1$  cm; T1a  $>0.1$  y  $\leq 0.5$  cm; T1b  $>0.5$  y  $\leq 1$  cm; T1c  $>1$  y  $\leq 2$  cm); T2  $> 2$  y  $\leq 5$  cm; T3  $>5$  cm; T4 cualquier tamaño con extensión a pared torácica (T4a), piel (T4b) o ambos (T4c); T4d cáncer de mama inflamatorio. N0 sin metástasis ganglionar; N1 metástasis a ganglios linfáticos axilares ipsilaterales móviles; N2a metástasis para ganglios axilares ipsilaterales fijos entre ellos (conglomerado) o fijos a otras estructuras; N2b: metástasis clínicamente aparente solo en ganglios de cadena mamaria interna ipsilateral en ausencia de metástasis clínicamente aparentes en cadena axilar. N3a metástasis para ganglios de cadena infraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de cadena axilar, N3b metástasis clínicamente aparente en la cadena mamaria ipsilateral, en la presencia de metástasis clínicamente positiva en región axilar. N3c: metástasis en cadena supraclavicular ipsilateral, con o sin comprometimiento de la cadena axilar o mamaria interna. M1: metástasis a distancia.

IIA: T0 N1 M0, T1mi N1 M0, T1 N1 M0, T2 N0 M0

IIB: T2 N1 M0, T3 N0 M0

IIIA: T0 N2 M0, T1mi N2 M0, T1 N2 M0, T2 N2 M0, T3 N2 M0

IIIB: T4 N0 M0, T4 N1 M0, T4 N2 M0

IIIC: Cuaquier T N3 M0

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa ordinal.

Unidad de medición: IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV.

e) Esquema de tratamiento adyuvante

Definición conceptual: Uso de fármacos citotóxicos como poliquimioterapia o en monodroga para el tratamiento de cáncer de mama, asociados o no al anticuerpo monoclonal antiHER2 trastuzumab.

Definición operativa: Incluyen epirrubicina, ciclofosfamida más Ciclofosfamida seguida de taxano (docetaxel) (FEC/DOCETAXEL); 5-Fluorouracilo, epirrubicina, y ciclofosfamida por 4 o 6 ciclos (FEC6 o FEC4); Ciclofosfamida, Metotrexato y 5-Fluorouracilo (CMF). Y se tomarán en cuenta si tienen al menos 1 ciclo de quimioterapia en total.

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Unidad de medición: EC, AC, 4FEC, 6FEC, DOCETAXEL, FEC/DOCETAXEL.

f) Sobrevida Libre de Recurrencia

Definición conceptual: el período que transcurre después de terminar un tratamiento para el cáncer durante el que el paciente sobrevive sin signos o síntomas de la enfermedad. La supervivencia sin enfermedad es una manera de comprobar la eficacia de un tratamiento

Definición operativa: El periodo entre la fecha de Cirugía y La recurrencia de la enfermedad

Tipo de variable: Universal.

Escala de medición: Cualitativa nominal y ordinal.

Unidad de medición: Meses

g) Número de ciclos de quimioterapia

Definición conceptual: Número de dosis de quimioterapia administradas con un periodo de recuperación.

Definición operativa: Corresponde al número de dosis de poliquimioterapia o monoterapia de un esquema de tratamiento determinado y a su respectivo intervalo de recuperación, habitualmente de 21 días (mínimo 18 días máximo 28 días).

Tipo de variable: Universal.

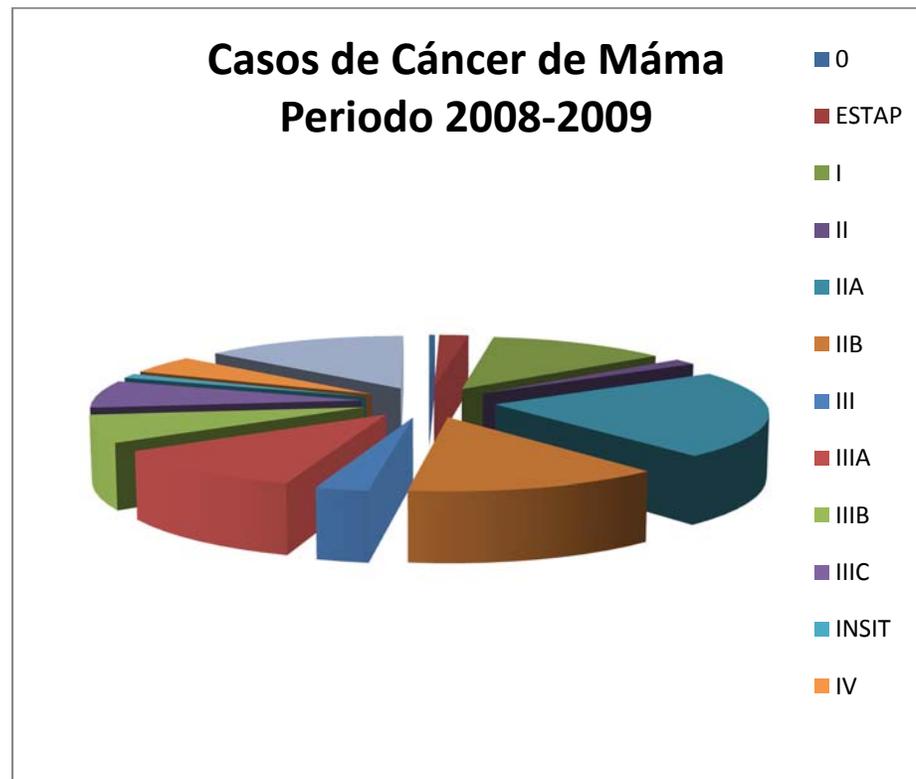
Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Número de ciclos de quimioterapia.

## 8. RESULTADOS

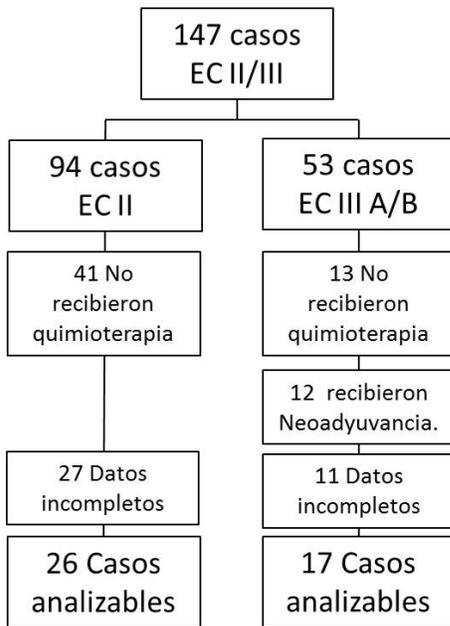
Un total de 253 pacientes fueron diagnosticadas y tratadas por cáncer de mama en el Servicio de Oncología Médica, en el periodo comprendido de Enero del 2008 y Diciembre del 2009.

| Suma de Casos registrados |       |
|---------------------------|-------|
| Etapa                     | Total |
| 0                         | 1     |
| ESTAP                     | 5     |
| I                         | 31    |
| II                        | 4     |
| IIA                       | 57    |
| IIB                       | 34    |
| III                       | 7     |
| IIIA                      | 28    |
| IIIB                      | 18    |
| IIIC                      | 18    |
| INSIT                     | 3     |
| IV                        | 12    |
| NCTFU                     | 35    |
| Total general             | 253   |



**Tabla 4 y Figura 2.** Casos de Cáncer de mama en el hospital Siglo XXI, todos los grupos.

De estas pacientes se tomaron en inclusión únicamente las pacientes con estadios clínicos potenciales a recibir tratamiento adyuvante, es decir los estadios I a IIIC. Resultando en 197 casos, de los cuales se descartaron los determinados como no clasificados (35 casos), Insitu (3 casos) y los estadios clínicos I (31 casos) la mayoría de estos por no contar con pacientes en tratamiento de adyuvancia o tener datos incompletos y los estadios IIIC (12



casos) por ser tratados mediante mejores cuidados de soporte o como estadios avanzados.

**Figura 3.** Escrutinio de los casos de cáncer de mama potenciales en el hospital Siglo XXI, de los grupos II/III.

El total de casos posibles por analizar quedaron 147 pacientes. De estos potenciales, se fue realizando un escrutinio de los datos que se muestra en la figura 3.

A continuación se exponen detalladamente los resultados obtenidos para las variables del estudio.

## 8.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL

### 8.1.1 VARIABLES

#### a) EDAD

La edad media de las pacientes del estudio se sitúa en  $70,51 \pm 5,67$  años, con un rango de edades desde los 65 hasta los 85 años.

### Estadísticos

Edad

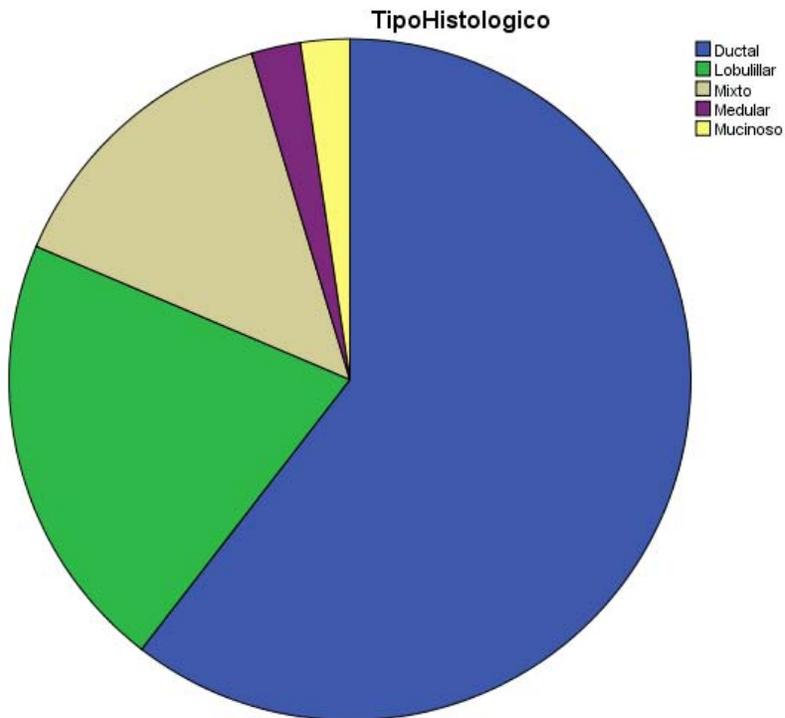
|                        |          |        |
|------------------------|----------|--------|
| N                      | Válidos  | 43     |
|                        | Perdidos | 0      |
| Media                  |          | 70.51  |
| Error típ. de la media |          | .865   |
| Mediana                |          | 68.00  |
| Moda                   |          | 65     |
| Desv. típ.             |          | 5.671  |
| Varianza               |          | 32.161 |
| Rango                  |          | 20     |
| Mínimo                 |          | 65     |
| Máximo                 |          | 85     |
| Suma                   |          | 3032   |

### b) HISTOLOGÍA

El estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica nos proporciona el tipo histológico del total de casos de cáncer de mama analizados. Se revela un claro predominio del carcinoma ductal infiltrante como tipo histológico más frecuente de nuestro estudio (60,5%).

### TipoHistologico

|                | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos Ductal | 26         | 60.5       | 60.5              | 60.5                 |
| Lobulillar     | 9          | 20.9       | 20.9              | 81.4                 |
| Mixto          | 6          | 14.0       | 14.0              | 95.3                 |
| Medular        | 1          | 2.3        | 2.3               | 97.7                 |
| Mucinoso       | 1          | 2.3        | 2.3               | 100.0                |
| Total          | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |



### c) PERFIL BIOLOGICO

Se realizó la valoración por medio de los resultados de inmunohistoquímica del cáncer de mama de acuerdo a la presencia o ausencia de receptores de estrógeno (RP), receptores de progesterona (RP) y HER2. En esta muestra no se consideró el Ki67 por solo encontrarse en dos casos, esto quizá debido a diversos motivos (no se menciona en resultado de patología, no es un examen que se haga rutinario o no se presentaron datos en expediente electrónico)

### *RECEPTORES HORMONALES*

Analizamos la expresión tumoral de receptores de estrógenos y progesterona. En las tablas 6.1 queda reflejado que la mayor parte de las pacientes a estudio presentan tumores con positividad para el RE (76,7%) y el RP (74.4%), un caso no se desconoce el resultado (2.3%).

### REstrogeno

|         |             | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Si          | 33         | 76.7       | 76.7              | 76.7                 |
|         | No          | 9          | 20.9       | 20.9              | 97.7                 |
|         | Desconocido | 1          | 2.3        | 2.3               | 100.0                |
|         | Total       | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |

### RProgesterona

|         |             | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Si          | 32         | 74.4       | 74.4              | 74.4                 |
|         | No          | 10         | 23.3       | 23.3              | 97.7                 |
|         | Desconocido | 1          | 2.3        | 2.3               | 100.0                |
|         | Total       | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |

### RECEPTORES DE FACTOR DE CRECIMIENTO

Del total de 43 pacientes, todas presentan datos en relación con la expresión de cerb-2. De todas ellas, contaban con cerb-2 positivo solo 6 (14%), mientras que en las restantes este marcador resultó negativo (86%).

### HER2

|         |          | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|----------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Positivo | 6          | 14.0       | 14.0              | 14.0                 |
|         | Negativo | 37         | 86.0       | 86.0              | 100.0                |
|         | Total    | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |

### 8.1.2 ETAPA CLÍNICA

#### CLASIFICACIÓN TNM

A la hora de analizar las características del tumor, el sistema de clasificación TNM nos aporta información precisa sobre tres aspectos fundamentales: el tamaño tumoral (T), la afectación ganglionar (N) y el estadio. En la muestra observamos un claro predominio de

los tumores T1 y T2 con invasión ganglionar (N0). Del mismo modo, la mayoría de los casos corresponden a neoplasias en estadios intermedios IIA (39,5%), IIB y IIIA (20,9%).

**Estadio**

|         |       | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | IIA   | 17         | 39.5       | 39.5              | 39.5                 |
|         | IIB   | 9          | 20.9       | 20.9              | 60.5                 |
|         | IIIA  | 9          | 20.9       | 20.9              | 81.4                 |
|         | IIIB  | 2          | 4.7        | 4.7               | 86.0                 |
|         | IIIC  | 6          | 14.0       | 14.0              | 100.0                |
|         | Total | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |

En la tabla 5 se resumen los valores obtenidos en las distintas categorías de este sistema de clasificación, con sus porcentajes correspondientes.

**Tabla 5.** Tamaño y Numero de ganglios en la muestra analizada.

| <b>Clasificación del tumor (T)</b>  | <b>n (%)</b> |
|-------------------------------------|--------------|
| <b>Tis</b>                          | 1 (2,3)      |
| <b>T1</b>                           | 9 (20,9)     |
| <b>T2</b>                           | 20 (46,5)    |
| <b>T3</b>                           | 8 (18,6)     |
| <b>T4</b>                           | 5 (11,6)     |
| <b>Clasificación ganglionar (N)</b> | <b>n (%)</b> |
| <b>N0</b>                           | 14 (32,6)    |
| <b>N1</b>                           | 18 (41,9)    |
| <b>N2</b>                           | 5 (11,6)     |
| <b>N3</b>                           | 6 (14,0)     |

## TAMAÑO TUMORAL

El tamaño medio de los tumores analizados, expresados en cm, es de  $2,81 \pm 3,201$ , con un rango entre 0 -8 cm.

### Estadísticos

Tamaño tumor

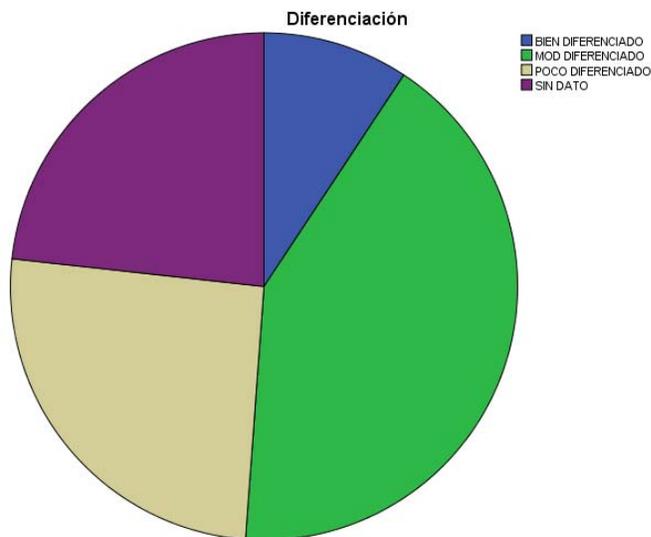
|            |          |         |
|------------|----------|---------|
| N          | Válidos  | 43      |
|            | Perdidos | 0       |
| Media      |          | 2.8195  |
| Mediana    |          | 2.4000  |
| Desv. típ. |          | 1.78900 |
| Varianza   |          | 3.201   |
| Rango      |          | 8.00    |
| Mínimo     |          | .00     |
| Máximo     |          | 8.00    |

## GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL

Se tomaron los datos directamente del reporte de patología, aunque algunos no se contaba con ellos se determinó por parámetros indirectos como el índice de SBR, núcleos presentes, histología. Sin embargo aun así 10 casos se determinaron datos insuficientes. El análisis de la muestra refleja un alto porcentaje de tumores moderadamente diferenciados (grado II). Sin embargo es destacable el elevado número de pacientes con neoplasias pobremente diferenciadas (25,6%) y, por lo tanto, con un peor pronóstico.

### Diferenciación

|         |                   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | BIEN DIFERENCIADO | 4          | 9.3        | 9.3               | 9.3                  |
|         | MOD DIFERENCIADO  | 18         | 41.9       | 41.9              | 51.2                 |
|         | POCO DIFERENCIADO | 11         | 25.6       | 25.6              | 76.7                 |
|         | SIN DATO          | 10         | 23.3       | 23.3              | 100.0                |
|         | Total             | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |



### 8.1.3 TRATAMIENTO

#### *TÉCNICA QUIRÚRGICA*

En cuanto al tratamiento quirúrgico del cáncer de mama, el análisis de las pacientes de nuestra muestra se realiza tras dividir las en dos grandes grupos: en función de si se han sometido a cirugía conservadora o a una mastectomía. Obtenemos un mayor porcentaje de cuadrantectomías realizadas (53,5%) con respecto a los casos en los que se llevó a cabo una técnica de mastectomía (31,9%). Esto pudiendo influir en el desenlace final.

**TipoQx**

|         |                     | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|---------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | Mastectomía Radical | 16         | 37.2       | 37.2              | 37.2                 |
|         | Modificada          |            |            |                   |                      |
|         | Lumpectomía         | 2          | 4.7        | 4.7               | 41.9                 |
|         | Cuadrantectomia     | 23         | 53.5       | 53.5              | 95.3                 |
|         | Radical             | 2          | 4.7        | 4.7               | 100.0                |
|         | Total               | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |

## ESQUEMA DE TRATAMIENTO ADYUVANTE

A la vista de los resultados, podemos decir que la quimioterapia FEC durante 6 ciclos está indicada en un alto porcentaje de mujeres. Este hecho parece estar condicionado por la época (2008-2009) en la que se dio tratamiento a estas mujeres y la institución donde se trataron. La situación basal de estas mujeres, que suelen presentar enfermedades concomitantes y alteraciones en su estado funcional, que pueden determinar tanto la elección como el rechazo de un determinado tipo de tratamiento.

**Tabla de contingencia TipoQT \* NumerodeCiclos**

Recuento

|        |     | NumerodeCiclos |   |    |   | Total |
|--------|-----|----------------|---|----|---|-------|
|        |     | 13             | 4 | 6  | 8 |       |
| TipoQT | CBP | 0              | 1 | 0  | 0 | 1     |
|        | CMF | 1              | 1 | 12 | 0 | 14    |
|        | EC  | 0              | 1 | 1  | 2 | 4     |
|        | FEC | 0              | 5 | 18 | 1 | 24    |
| Total  |     | 1              | 8 | 31 | 3 | 43    |

## 9. SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

### 9.1 SEGUIMIENTO

Dentro del seguimiento que se realiza a las pacientes intervenidas por cáncer de mama, analizamos la aparición de recidivas locales y metástasis a distancia.

#### 9.1.1 RECIDIVA LOCAL

Del total de pacientes (n=31), 2 presentaron recidiva local de la enfermedad, lo que supone un 4,7%.

Analizamos diversos parámetros relacionados con el tumor primitivo y que, tal y como se menciona en el apartado de material y métodos, parecen influir en la aparición de recidivas tumorales tras el tratamiento del cáncer de mama. En todos los casos se trataba de carcinomas ductales infiltrantes, 1 de ellos con moderadamente diferenciado (50%), otro poco diferenciado (45,45%).

Se objetivó afectación ganglionar en 1 paciente de los dos reportados; tumores con un tamaño igual o superior a 2,5 cm y de las dos pacientes que presentaron recidiva local fueron tratadas una con cuadrantectomía y otra con mastectomía radical modificada. Todas las pacientes recibieron tratamiento adyuvante (hormonoterapia, radio o quimioterapia) tras la intervención quirúrgica del tumor primario.

### **9.1.2 METÁSTASIS A DISTANCIA**

De las 43 pacientes que componen nuestra muestra, 11 presentaron metástasis a distancia (25,6%). Las 32 restantes (74,4%) no desarrollaron enfermedad metastásica.

En 43 de las pacientes analizadas (7,0%) encontramos metástasis en región osea y pulmonar (múltiples localizaciones), mientras que en el otro 19,6% las metástasis fueron de localización única: el 16,3% óseas y tiroidea en el 2,3 % de los casos (llama la atención que no se reportaron lesiones hepáticas o pulmonares únicas).

### LugardeRecaída

|                 | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-----------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos         | 25         | 58.1       | 58.1              | 58.1                 |
| CONTRALATERAL   | 5          | 11.6       | 11.6              | 69.8                 |
| LOCAL           | 2          | 4.7        | 4.7               | 74.4                 |
| OSEO            | 7          | 16.3       | 16.3              | 90.7                 |
| OSEO Y PULMONAR | 3          | 7.0        | 7.0               | 97.7                 |
| TIROIDES        | 1          | 2.3        | 2.3               | 100.0                |
| Total           | 43         | 100.0      | 100.0             |                      |

## 10. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

Definimos la SLR como el periodo de tiempo (en meses) transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la aparición de una recidiva tumoral, metástasis a distancia o hasta el momento del fallecimiento a consecuencia del cáncer.

La media de meses obtenida se sitúa en  $35.91 \pm 18,3$ , con un rango de (3,48-67,48) meses. Los resultados reflejan que 3 años después de la cirugía, más del 60% de las pacientes se encuentran libres de recidiva.

**Medias y medianas del tiempo de supervivencia**

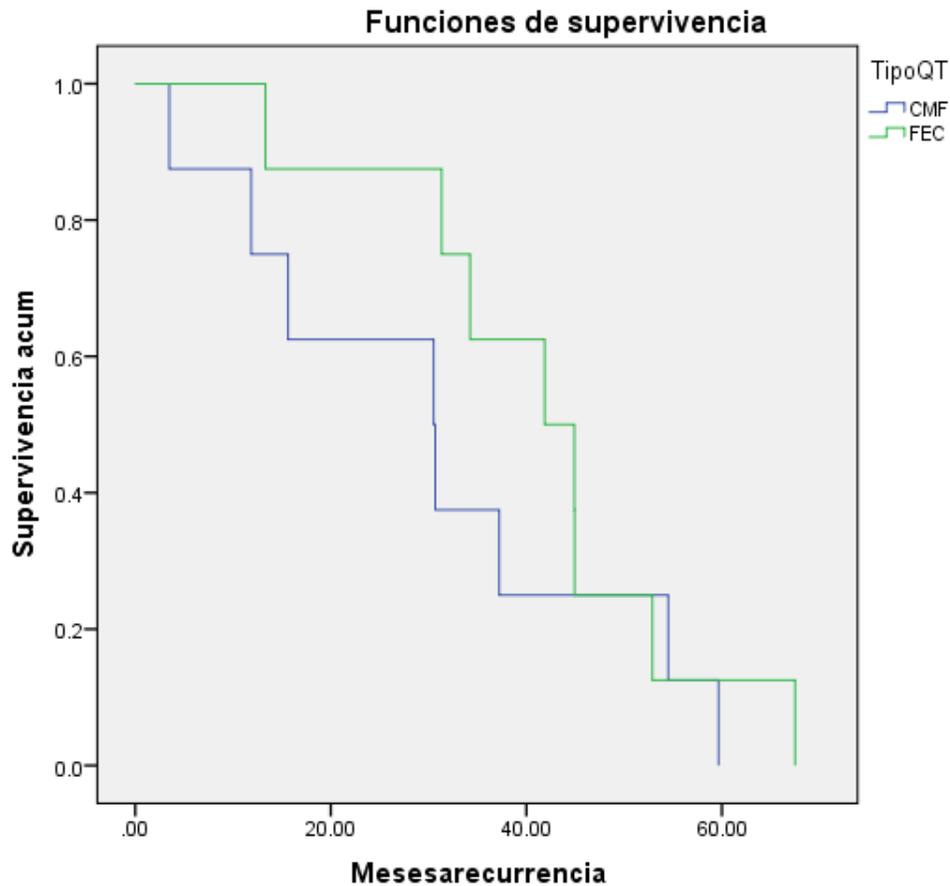
| TipoQT | Media <sup>a</sup> |              |                               |                 | Mediana    |              |                               |                 |
|--------|--------------------|--------------|-------------------------------|-----------------|------------|--------------|-------------------------------|-----------------|
|        | Estimación         | Error típico | Intervalo de confianza al 95% |                 | Estimación | Error típico | Intervalo de confianza al 95% |                 |
|        |                    |              | Límite inferior               | Límite superior |            |              | Límite inferior               | Límite superior |
| CMF    | 30.448             | 7.033        | 16.662                        | 44.233          | 30.522     | 10.640       | 9.667                         | 51.376          |
| FEC    | 41.376             | 5.637        | 30.328                        | 52.424          | 41.889     | 7.550        | 27.091                        | 56.688          |
| Global | 35.912             | 4.577        | 26.941                        | 44.882          | 34.234     | 5.881        | 22.708                        | 45.761          |

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

### Comparaciones globales

|                                | Chi-cuadrado | gl | Sig. |
|--------------------------------|--------------|----|------|
| Log Rank (Mantel-Cox)          | .791         | 1  | .374 |
| Breslow (Generalized Wilcoxon) | 1.609        | 1  | .205 |
| Tarone-Ware                    | 1.192        | 1  | .275 |

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de TipoQT.



En el grupo de pacientes ancianas el uso de FEC por 6 ciclos mostró una mayor supervivencia, sin embargo no alcanzó una significancia estadística (relacionado por el tamaño de muestra)

Aunque el análisis por Regresión no es concluyente por el tamaño de muestra, y la significancia no es alcanzada, se puede inferir que la presencia de ganglios y el tamaño tumoral (que son las variables que presentaron una P más cercana a lo significativo) constituyen parámetros que van a manifestar una relación inversamente proporcional con la supervivencia (tabla 6). Esto se puede ver en los resultados que presentamos en el Anexo.

| <b><i>Variables que se asocian con menor supervivencia</i></b> | <b><i>P</i></b> |
|--|-----------------|
| <i>Ganglios presentes</i>                                      | 0.66            |
| <i>Tamaño tumoral (T3,T4)</i>                                  | 0.85            |

**Tabla 6.** Relación de las variables que representan significación estadística en el análisis de supervivencia.

## 11. DISCUSIÓN

La esperanza de vida global es cada vez mayor. En México, se ha duplicado a lo largo del siglo XX, llegando en la actualidad a 75 años en el varón y 83 años en la mujer. Nuestra sociedad se dirige hacia una población compuesta mayoritariamente por personas ancianas. Los continuos progresos científicos han permitido un mejor control de las enfermedades clásicamente asociadas a la edad y, gracias a ello, una reducción de su impacto en la supervivencia. El cáncer, y más concretamente, el cáncer de mama, no constituye una excepción. Su elevada prevalencia supone un estímulo para el desarrollo de nuevas estrategias encaminadas hacia un mejor control de la enfermedad, con el único fin de la curación definitiva. El cáncer ya no es sinónimo de muerte en la mayoría de los casos, puesto que hasta el 60% se transforman en potencialmente curables o, cuando menos, se cronifican. Todo esto determina un importante cambio en la perspectiva del manejo de esta patología. La edad deja de ser un obstáculo para convertirse en un reto. El mayor y mejor conocimiento del proceso de envejecimiento posibilitará la identificación y selección de aquellas pacientes mayores que pueden beneficiarse de las medidas de prevención y tratamiento, y lo más importante, permitirá identificar las que no son candidatas a terapias con intención curativa por incluirse dentro de la denominada población frágil. Así, la situación funcional de las pacientes, sobre todo en aquellas que cuentan con una adecuada expectativa de vida, pasa a ser el elemento fundamental capaz de condicionar la elección de cada tipo de tratamiento.

En nuestro estudio evaluamos de específicamente la administración de quimioterapia a las pacientes que forman parte de la muestra poblacional mayores de 65 años. Recordando cómo se tocó en la introducción que sus principales beneficios se basan en el incremento de la supervivencia global de la enfermedad, fundamentalmente cuando existe afectación ganglionar y receptores hormonales negativos (Bernardi et al. 2008). Los efectos secundarios de esta terapia son bien conocidos y la presencia de enfermedades

concomitantes en las pacientes de más edad representa un factor determinante a la hora de omitir su utilización en este colectivo (Giordano et al. 2006). A pesar de ello, las mujeres con una buena situación funcional y sin grandes factores de comorbilidad asociados toleran los distintos regímenes de quimioterapia de la misma forma que las pacientes más jóvenes (Witherby et al. 2005). Independientemente de esto, y al igual que ocurre con la radioterapia, las mujeres ancianas suelen presentar tumores con receptores hormonales positivos con buena respuesta y control de la enfermedad con la terapia hormonal. Además, este tipo de tratamiento requiere de un soporte social importante que permita una mayor accesibilidad de las pacientes al hospital con un adecuado control de las posibles complicaciones, con el que no siempre cuentan. La suma de todos estos parámetros determinaría el bajo porcentaje de pacientes ancianas de nuestra muestra poblacional en las que se administró quimioterapia. Se determinó el mayor uso de esquema basado en antraciclinas con una duración de 6 ciclos, sin embargo aún están por definirse los regímenes y la dosificación más apropiada en este grupo de edad. Lo que sí podemos constatar, es la necesidad de una evaluación multidisciplinar que permita el estudio y tratamiento individualizado de cada caso, que reporte los máximos beneficios sin que la edad represente el factor determinante en su elección (Extreman et al. 2005; Hurria et al. 2005; Muss 2007).

En todos los casos analizados de nuestra muestra poblacional se trata de carcinomas ductales infiltrantes, la mitad de ellos con mediano grado de diferenciación. En el 65,1% se objetivó invasión ganglionar, presentando 3 o más ganglios afectados el 32.6% de las pacientes, con un tamaño tumoral igual o superior a 2 cm en el 70% de las mismas. Dentro de los distintos parámetros descritos en la literatura con un incremento del riesgo para la aparición de recidivas, los que se asocian con mayor potencia estadística son el tamaño tumoral, la afectación ganglionar y el grado de diferenciación. El resto de factores, tales como cirugía conservadora, el tipo histológico y el tratamiento adyuvante, se consideran de riesgo pero no se relacionan de forma tan directa como los previos con un aumento en

la tasa de recurrencia de la enfermedad (Voogd et al. 2001; Gohari et al. 2006; Nottage et al. 2006).

El bajo porcentaje de mujeres ancianas con recurrencia de la enfermedad se relaciona con las series publicadas por Diab et al. (2000), Veronesi et al. (2001), Wyld et al. (2004) y Wasserman et al. (2007). En ellas, las pacientes mayores, presentan tumores con menor agresividad desde el punto de vista biológico, que condiciona una disminución en la tasa de recidivas locales. A pesar de ello, es necesario un estudio más extenso, analizando una a una las distintas variables, con el fin de determinar el grado de influencia que cada una de ellas ejerce sobre la aparición de recurrencia del cáncer de mama.

La aparición de metástasis a lo largo de la evolución del cáncer de mama, se traduce en un estadio avanzado de la enfermedad, con diseminación a otros órganos a distancia del tumor primario, en el que el tratamiento adquiere una finalidad paliativa. Su detección va a suponer un claro ensombrecimiento del pronóstico (Nicolini et al. 2006).

La evaluación de las pacientes que forman parte de nuestro estudio pone de manifiesto la presencia de enfermedad metastásica en el 25,6% de los casos. En la 7% de ellos se trata de metástasis en más de una localización, mientras que en el otro 19% hablamos de localización única, siendo dentro de este grupo las óseas las que se producen con más frecuencia (89%).

También tomamos los datos subjetivos que llevaron a la detección, mostrando que el 95.4% de las pacientes hallaron el tumor por autodetección, dolor o tumor visible; siendo solo un 4.7% de los casos detectados por estudios de escrutinio o prevención. Los trabajos publicados a este respecto corroboran los resultados obtenidos en nuestro estudio. Así, las series de autores como Diab et al. (2000), Holmes et al. (2003), Wyld et al. (2004) y Manders et al. (2006), describen una mayor proporción de pacientes ancianas con metástasis de cáncer de mama como consecuencia de un evidente retraso en el

diagnóstico, que va a condicionar la detección de tumores en estadios más avanzados, y de la baja tasa de administración de radio y quimioterapia en este grupo de edad.

## **12. DETERMINACION DE LA SOBREVIVALIBRE DE ENFERMEDAD**

La SLR está en una media  $35.91 \pm 18,3$  meses, con un 60% de pacientes sin evidencia de recidiva o metástasis a distancia tras 3 años de seguimiento.

Estos datos los encontramos un poco por debajo de los descritos por Voogd et al. (2001); Wallgren et al. (2003); Vargas et al. (2005) y Gómez Portilla y cols. (2008), que estiman un intervalo libre de enfermedad del 90% a tres años y 75-80% a los 5 años. Esto puede deberse a el tipo de quimioterapia y el uso mayor de cirugías conservadoras en este grupo de pacientes.

## **13. CONCLUSIONES**

El cáncer de mama en las mujeres de edad avanzada se perfila como una entidad a tener en cuenta en el manejo de esta patología. El perfil demográfico esperado para los próximos años condiciona el hecho de que la edad debe dejar de ser el motivo fundamental que determine la decisión terapéutica.

Hablamos de pacientes con características especiales en cuanto a su situación funcional y comorbilidad, que expresan tumores con una serie de peculiaridades clínicas y biológicas. Por todo ello se hace obligada una evaluación integral y multidisciplinar de este grupo de edad que posibilite individualizar cada caso, y así permitir que las pacientes ancianas disfruten de los beneficios que reporta el diagnóstico temprano de la enfermedad y la elección del tipo de terapia más apropiada para cada una de ellas.

## 14. ANEXO

### ANALISIS POR REGRESION DE COX ARROJADO POR EL PROGRAMA SPSS

#### Variables en la ecuación

|                  | B     | E.T. | Wald  | gl | Sig. | Exp(B) |
|------------------|-------|------|-------|----|------|--------|
| Paso 0 Constante | -.425 | .312 | 1.856 | 1  | .173 | .654   |

#### Codificación de la variable dependiente

| Valor original | Valor interno |
|----------------|---------------|
| Sintumor       | 0             |
| Recaida        | 1             |

#### Resumen del procesamiento de los casos

| Casos no ponderados <sup>a</sup> |                          | N  | Porcentaje |
|----------------------------------|--------------------------|----|------------|
| Casos seleccionados              | Incluidos en el análisis | 43 | 100.0      |
|                                  | Casos perdidos           | 0  | .0         |
|                                  | Total                    | 43 | 100.0      |
| Casos no seleccionados           |                          | 0  | .0         |
| Total                            |                          | 43 | 100.0      |

a. Si está activada la ponderación, consulte la tabla de clasificación para ver el número total de casos.

#### Resumen del modelo

| Paso | -2 log de la verosimilitud | R cuadrado de Cox y Snell | R cuadrado de Nagelkerke |
|------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 1    | 21.861 <sup>a</sup>        | .566                      | .766                     |

a. La estimación ha finalizado en el número de iteración 20 porque se han alcanzado las iteraciones máximas. No se puede encontrar una solución definitiva.

#### Tabla de clasificación<sup>a</sup>

| Observado         |            | Pronosticado |         |                     |      |
|-------------------|------------|--------------|---------|---------------------|------|
|                   |            | Descenlace   |         | Porcentaje correcto |      |
|                   |            | Sintumor     | Recaida |                     |      |
| Paso 1            | Descenlace | Sintumor     | 24      | 2                   | 92.3 |
|                   |            | Recaida      | 2       | 15                  | 88.2 |
| Porcentaje global |            |              |         |                     | 90.7 |

a. El valor de corte es .500

**Variables en la ecuación**

|                                  | B       | E.T.      | Wald  | gl | Sig.  | Exp(B)      |
|----------------------------------|---------|-----------|-------|----|-------|-------------|
| Paso 1 <sup>a</sup> Tamafiotumor | 1.449   | .840      | 2.971 | 1  | .085  | 4.257       |
| Ganglios(1)                      | 3.927   | 2.135     | 3.383 | 1  | .066  | 50.779      |
| Diferenciación                   |         |           | 4.446 | 3  | .217  |             |
| Diferenciación(1)                | -2.821  | 3.648     | .598  | 1  | .439  | .060        |
| Diferenciación(2)                | -.703   | 1.840     | .146  | 1  | .703  | .495        |
| Diferenciación(3)                | 3.376   | 2.453     | 1.894 | 1  | .169  | 29.245      |
| TipoHistologico                  |         |           | .448  | 4  | .978  |             |
| TipoHistologico(1)               | 16.319  | 40192.946 | .000  | 1  | 1.000 | 12222235.34 |
| TipoHistologico(2)               | 15.870  | 40192.946 | .000  | 1  | 1.000 | 7799137.198 |
| TipoHistologico(3)               | 15.018  | 40192.946 | .000  | 1  | 1.000 | 3327581.828 |
| TipoHistologico(4)               | 57.601  | 65373.363 | .000  | 1  | .999  | 1,037E+25   |
| REstrogeno                       |         |           | .621  | 2  | .733  |             |
| REstrogeno(1)                    | -18.348 | 40192.972 | .000  | 1  | 1.000 | .000        |
| REstrogeno(2)                    | -16.159 | 40192.972 | .000  | 1  | 1.000 | .000        |
| TipoQT                           |         |           | 2.779 | 3  | .427  |             |
| TipoQT(1)                        | -31.863 | 40192.971 | .000  | 1  | .999  | .000        |
| TipoQT(2)                        | 3.058   | 1.834     | 2.779 | 1  | .095  | 21.291      |
| TipoQT(3)                        | -17.900 | 24928.236 | .000  | 1  | .999  | .000        |
| NumerodeCiclos                   |         |           | .643  | 3  | .886  |             |
| NumerodeCiclos(1)                | 9.164   | 65373.382 | .000  | 1  | 1.000 | 9544.638    |
| NumerodeCiclos(2)                | 15.807  | 32291.323 | .000  | 1  | 1.000 | 7324666.349 |
| NumerodeCiclos(3)                | 14.668  | 32291.323 | .000  | 1  | 1.000 | 2345705.863 |
| TipoQx                           |         |           | .051  | 3  | .997  |             |
| TipoQx(1)                        | 23.500  | 27358.987 | .000  | 1  | .999  | 16061571098 |
| TipoQx(2)                        | 41.003  | 48620.869 | .000  | 1  | .999  | 6,415E+17   |
| TipoQx(3)                        | 23.113  | 27358.987 | .000  | 1  | .999  | 10906462234 |
| Constante                        | -44.060 | 70867.405 | .000  | 1  | 1.000 | .000        |

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: Tamafiotumor, Ganglios, Diferenciación, TipoHistologico, REstrogeno, TipoQT, NumerodeCiclos, TipoQx.

## 15. BIBLIOGRAFÍA

Alberg, A., & Singh, S. (2001). Epidemiology of breast cancer in older women; implications for future healthcare. *Drugs Aging*, *18*, 761–772.

Anderson, W. F., Pfeiffer, R. M., Dores, G. M., & Sherman, M. E. (2006). Comparison of age distribution patterns for different histopathologic types of breast carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *15*(10), 1899–905. doi:10.1158/1055-9965.EPI-06-0191

Autier, P., Boniol, M., LaVecchia, C., Vatten, L., Gavin, A., Héry, C., & Heanue, M. (2010). Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, *341*.

Balducci, L., Beghe, C., Moffitt, H. L., Dri, M., Hospital, J. A. H. V., & Downs, B. B. (2001). Cancer and age in the USA. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, *37*, 137–145.

Balducci, L., & Extermann, M. (2000). Management of Cancer in the Older Person: A Practical Approach. *The Oncologist*, *5* (3), 224–237. doi:10.1634/theoncologist.5-3-224

Benz, C. C. (2008). Impact of aging on the biology of breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/hematology*, *66*(1), 65–74. doi:10.1016/j.critrevonc.2007.09.001

Biganzoli, L., Wildiers, H., Oakman, C., Marotti, L., Loibl, S., Kunkler, I., ... Audisio, R. (2012). Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *The Lancet Oncology*, *13*(4), e148–60. doi:10.1016/S1470-2045(11)70383-7

Crespi, B., & Summers, K. (2005). Evolutionary biology of cancer. *Trends in Ecology & Evolution*, *20*(10), 545–52. doi:10.1016/j.tree.2005.07.007

Daidone, M. G., Coradini, D., Martelli, G., & Veneroni, S. (2003). Primary breast cancer in elderly women: biological profile and relation with clinical outcome. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *45*(3), 313–325. doi:10.1016/S1040-8428(02)00144-0

Diab, S., Elledge, R., & Clark, G. (2001). Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Elderly Women With Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *93*(1), 65–66. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11136847>

Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. (n.d.). GLOBOCAN 2008 v1.2, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2010.

Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., ... Bray, F. (2012). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year. Retrieved May 20, 2014, from <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>

Fisher, B., Anderson, S., Tan-Chiu, E., Wolmark, N., Wickerham, D., Fisher, E., ... Farrar, W. (2001). Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol*, *19*, 931–942.

Fisher, B., Brown, A., Dimitrov, N., Poisson, R., Redmond, C., Margolese, R., ... Kardinal, C. (1990). Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive- node breast cancer patients with tamoxifen nonresponsive tumors: results from . *J Clin Oncol*, *8*, 1483–1496.

Giordano, S. H., Duan, Z., Kuo, Y.-F., Hortobagyi, G. N., & Goodwin, J. S. (2006). Use and Outcomes of Adjuvant Chemotherapy in Older Women With Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* , *24* (18 ), 2750–2756. doi:10.1200/JCO.2005.02.3028

Günes, C., & Rudolph, K. L. (2013). The role of telomeres in stem cells and cancer. *Cell*, *152*(3), 390–3. doi:10.1016/j.cell.2013.01.010

HB, M., Woolf, S., Berry, D., & Al, E. (2005). Adjuvant chemotherapy in older and younger women with lymph node–positive breast cancer. *JAMA*, *293*(9), 1073–1081. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1001/jama.293.9.1073>

Holmes, C., & Muss, H. (2003). Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin.*, *Jul-Aug*(53), 227–244.

Hurria, A., Leung, D., Trainor, K., Borgen, P., Norton, L., & Hudis, C. (2003). Factors influencing treatment patterns of breast cancer patients age 75 and older. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, *46*(2), 121–126. doi:10.1016/S1040-8428(02)00133-6

Jones, S., Holmes, F. A., O’Shaughnessy, J., Blum, J. L., Vukelja, S. J., McIntyre, K. J., ... Savin, M. a. (2009). Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *27*(8), 1177–83. doi:10.1200/JCO.2008.18.4028

Loibl, S., von Minckwitz, G., Harbeck, N., Janni, W., Elling, D., Kaufmann, M., ... Kümmel, S. (2008). Clinical feasibility of (neo)adjuvant taxane-based chemotherapy in older patients:

analysis of >4,500 patients from four German randomized breast cancer trials. *Breast Cancer Research : BCR*, 10(5), R77. doi:10.1186/bcr2144

Mandelblatt, J. S., Sheppard, V. B., Hurria, A., Kimmick, G., Isaacs, C., Taylor, K. L., ... Muss, H. (2010). Breast cancer adjuvant chemotherapy decisions in older women: the role of patient preference and interactions with physicians. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(19), 3146–53. doi:10.1200/JCO.2009.24.3295

Mandelblatt, J., Saha, S., Teutsch, S., Hoerger, T., Siu, A. L., Atkins, D., ... Helfand, M. (2003). The Cost-Effectiveness of Screening Mammography beyond Age 65 Years: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 139(10), 835–842. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00011>

Muss, H. B., Berry, D. A., Cirincione, C. T., Theodoulou, M., Mauer, A. M., Kornblith, A. B., ... Winer, E. P. (2009). Adjuvant Chemotherapy in Older Women with Early-Stage Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 360(20), 2055–2065. doi:10.1056/NEJMoa0810266

Palacio, L., Lazcano, E., Allen, B., & Hernández, M. (2009). Diferencias regionales en la mortalidad por cáncer de mama y cérvix en México entre 1979-2006. *Salud Pública Mex, supl2*, S208–S218.

Peto, R., Davies, C., Godwin, J., Gray, R., Pan, H. C., Clarke, M., ... Pritchard, K. (2012). Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379(9814), 432–44. doi:10.1016/S0140-6736(11)61625-5

Quong, J., Eppenberger-Castori, S., Moore, D., Scott, G., Birrer, M., Kueng, W., ... Benz, C. (2002). Age-dependent changes in breast cancer hormone receptors and oxidant stress markers. *Breast Cancer Res Treat.*, 76(3), 221–36.

Reed, M. W. R., Wyld, L., Ellis, P., Bliss, J., & Leonard, R. (2009). Breast cancer in older women: trials and tribulations. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 21(2), 99–102. doi:10.1016/j.clon.2008.11.014

Reinisch, M., von Minckwitz, G., Harbeck, N., Janni, W., Kümmel, S., Kaufmann, M., ... Loibl, S. (2013). Side effects of standard adjuvant and neoadjuvant chemotherapy regimens according to age groups in primary breast cancer. *Breast Care (Basel, Switzerland)*, 8(1), 60–6. doi:10.1159/000346834

Repetto, L., Fratino, L., Audisio, R. A., Venturino, A., Gianni, W., Vercelli, M., ... Zagonel, V. (2002). Comprehensive Geriatric Assessment Adds Information to Eastern Cooperative

Oncology Group Performance Status in Elderly Cancer Patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. *Journal of Clinical Oncology* , 20 (2 ), 494–502. doi:10.1200/JCO.20.2.494

Rosso, S., Gondos, A., Zanetti, R., Bray, F., Zakelj, M., Zagar, T., ... Brenner, H. (2014a). Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000–2004 in 11 European countries: The role of screening and a comparison with data from the United States. *European Journal of Cancer*, 46(18), 3351–3357. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.019

Rosso, S., Gondos, A., Zanetti, R., Bray, F., Zakelj, M., Zagar, T., ... Brenner, H. (2014b). Up-to-date estimates of breast cancer survival for the years 2000–2004 in 11 European countries: The role of screening and a comparison with data from the United States. *European Journal of Cancer*, 46(18), 3351–3357. doi:10.1016/j.ejca.2010.09.019

Ruibal, A., Arias, J., & Aldecoa, B. (2002). Clinical and biological differences between infiltrating ductal carcinomas of the breast in women over 70 years-old and those aged 60-70. *Med Clin (Barc)*, 119(20), 761–4.

Shapiro, C. L., & Recht, A. (2001). Side Effects of Adjuvant Treatment of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 344(26), 1997–2008. doi:10.1056/NEJM200106283442607

Singh, R., Hellman, S., & Heimann, R. (2004). The natural history of breast carcinoma in the elderly: implications for screening and treatment. *Cancer*, 100(9), 1807–13. doi:10.1002/cncr.20206

Tai, P., Yu, E., Shiels, R., Pacella, J., Jones, K., Sadikov, E., & Mahmood, S. (2005). Short- and long-term cause-specific survival of patients with inflammatory breast cancer. *BMC Cancer*, 5, 137. doi:10.1186/1471-2407-5-137

Walter, L. C., & Covinsky, K. E. (2001). Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 285(21), 2750–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11386931>

Well, D., Yang, H., Houseni, M., Iruvuri, S., Alzeair, S., Sansovini, M., ... Torigian, D. a. (2007). Age-related structural and metabolic changes in the pelvic reproductive end organs. *Seminars in Nuclear Medicine*, 37(3), 173–84. doi:10.1053/j.semnuclmed.2007.01.004

Wyld, L., & Reed, M. (2007). The role of surgery in the management of older women with breast cancer. *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)*, 43(15), 2253–63. doi:10.1016/j.ejca.2007.07.035

Wyld, L., & Reed, M. W. R. (2003). The need for targeted research into breast cancer in the elderly. *British Journal of Surgery*, *90*(4), 388–399. doi:10.1002/bjs.4124