



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

**SUPERVIVENCIA GLOBAL, PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD Y RECURRENCIA EN
CÁNCER DE MAMA DE MUJERES < DE 70 AÑOS VS \geq DE 70 AÑOS DE EDAD.**

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA.**

**PRESENTA:
DRA. PAOLA XIMENA FERRER TORRES**

**TUTOR:
DR. MIGUEL ANGEL LÓPEZ VALLE**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DRA. EN C. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ**



CIUDAD DE MÉXICO

**DIPLOMACIÓN OPORTUNA, JULIO 2019.
GRADUACIÓN, FEBRERO 2020.**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Por medio de la presente informamos que la Dra. Paola Ximena Ferrer Torres residente de la especialidad en Ginecología Oncológica ha concluido la escritura de su tesis **Supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia en cáncer de mama de mujeres < de 70 años vs ≥ de 70 años de edad** con número de registro R-2019-3606-010, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director

Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud,

Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación

Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Miguel Ángel López Valle

Tutor de la tesis

Médico adscrito al servicio de Oncología de Mama,
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Asesor Metodológico

Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva,
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”,
Instituto Mexicano del Seguro Social.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre:

Eres una mujer que simplemente me hace llenar de orgullo, te amo y no habrá manera de devolvarte tanto que me has ofrecido, apoyado y cuidado en cada paso que he dado en esta vida. Esta tesis es un logro más que llevo a cabo, y sin lugar a dudas ha sido en gran parte gracias a ti; no sé en donde me encontraría de no ser por tus ayudas, tu compañía, y tu amor. Gracias por forjar a la mujer que soy hoy en día.

A mis hermanas:

Ilse siempre estando en los momentos débiles de mi vida, apoyándome, levantándome y enseñándome el porque he llegado hasta aquí, la representación de que la madurez no la otorga la edad, muchas gracias. Andrea por enseñarme a fortalecer ese carácter y mostrarme que todas las metas que uno se propone en la vida se llegan a cumplir. Seguiremos siendo esas mujeres fuertes e independientes que han creado nuestros padres.

A mis tutores:

Al Dr. Miguel Ángel López Valle y la Dra. Eunice López Muñoz, por la orientación y ayuda que me brindaron en este proyecto, por el apoyo, la paciencia y la dedicación a esta gran investigación, gracias por todo su tiempo invertido.

A mis maestros:

Agradezco de todo corazón las enseñanzas brindadas por todos y cada uno de mis doctores a lo largo de estos tres años que estuve en esta Institución. De todos me llevo algo muy especial y sé que lo aprendido jamás lo olvidaré.

El futuro tiene muchos nombres. Para los débiles es lo inalcanzable.

Para los temerosos, lo desconocido. Para los valientes es la oportunidad.

Victor Hugo.

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	6
Abstract	7
Abreviaturas	8
Marco teórico	9
Justificación	18
Planteamiento del problema	18
Objetivos	19
Hipótesis	19
Material y métodos	20
Diseño del estudio	20
Ubicación y población de estudio	20
Criterios de inclusión	20
Criterios de exclusión y eliminación	20
Variables de estudio	21
Tamaño de muestra y muestreo	25
Estrategia de trabajo	26
Algoritmo de procedimientos	27
Análisis estadístico y procesamiento de datos	28
Aspectos éticos	29
Resultados	30
Discusión	46
Conclusiones	52
Referencias	53
Anexo 1. Hoja de recolección de datos	57
Anexo 2. Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM, evaluación por estudio histopatológico y por biología molecular	58

ÍNDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Número de pacientes evaluados por año de estudio	30
Tabla 2	Estado ganglionar según grupo de edad	36
Tabla 3	Estado de receptores hormonales y clasificación molecular por grupo de edad	37
Tabla 4	Tratamiento adyuvante por grupo de edad	37
Tabla 5	Modelo de regresión de Cox	44

ÍNDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Distribución de la edad por grupo de estudio. DE: desviación estándar	31
Figura 2	Tipo de tratamiento quirúrgico por grupo de edad	32
Figura 3	Distribución del tamaño tumoral patológico por grupo de edad	33
Figura 4	Estadio patológico por grupo de edad	34
Figura 5	Tipo histológico por grupo de edad	35
Figura 6	Grado histológico por grupo de edad	35
Figura 7	Invasión linfovascular por grupo de edad	36
Figura 8	Frecuencia de recurrencia por grupo de edad	38
Figura 9	Tipo de recurrencia por grupo de edad	39
Figura 10	Periodo libre de enfermedad por grupo de edad	40
Figura 11	Estado al final del seguimiento	41
Figura 12	Supervivencia por grupo de edad	42

RESUMEN

Antecedentes. No existen reportes en México sobre el pronóstico de las pacientes adultas mayores con cáncer de mama.

Objetivo general: Comparar la supervivencia global, el periodo libre de enfermedad y la recurrencia en mujeres con cáncer de mama de < 70 años vs ≥ 70 años.

Material y métodos: Estudio observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo que incluyó pacientes con cáncer de mama tratadas en la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Se realizó estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión, tablas de contingencia y prueba X^2 de Pearson, técnica de Kaplan-Meier y prueba de log Rank para comparar las variables entre los grupos de estudio.

Resultados: De 420 pacientes evaluadas, el 28.1% presentó un estadio clínico temprano al momento del diagnóstico, particularmente en el grupo de ≥ 70 años de edad. El tipo histológico más frecuente fue el ductal infiltrante, aunque en el grupo de ≥ 70 años se observó mayor frecuencia de lobulillar. La clasificación molecular luminal A fue mas frecuente en el grupo de < 70 años. Respecto al tratamiento adyuvante, la quimioterapia y radioterapia fueron más frecuentes en las < 70 años. No se observaron diferencias en la frecuencia de recurrencia o periodo libre de enfermedad según grupo de edad. Se observó diferencia estadística en la supervivencia global (aún después de ajustar por estadio de la enfermedad, estado de receptores hormonales, clasificación molecular, terapia adyuvante y tipo histológico), siendo menor el número de muertes y mayor la mediana de tiempo de supervivencia en el grupo de ≥ 70 años.

Conclusiones: En nuestra población no se observaron diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad y recurrencia según grupo de edad, sin embargo, se observaron diferencias significativas en la supervivencia global, siendo la edad menor de 70 años un factor de riesgo para menor supervivencia.

Palabras claves: cáncer de mama, fenotipo, recurrencia, supervivencia, mortalidad, muerte.

ABSTRACT

Background. There are no reports in Mexico on the prognosis of older adult patients with breast cancer.

Objective: To compare the overall survival, the disease-free period and the frequency of recurrence in women with breast cancer < 70 years old vs 70 years old.

Material and methods: Observational, longitudinal, comparative and retrospective study that included patients with breast cancer treated at the UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala", IMSS. Descriptive statistics with measures of central tendency and dispersion were performed, and contingency tables, Pearson's χ^2 test, Kaplan-Meier technique and Log Rank test were performed to compare the variables between the study groups.

Results: Of the 420 patients evaluated, 28.1% presented an early clinical stage at the time of diagnosis, particularly in the group of ≥ 70 years of age. The most frequent histological type was the infiltrating ductal, although in the group of ≥ 70 years, a greater lobular frequency was observed. The luminal molecular classification A was more frequent in the group of <70 years. Regarding adjuvant treatment, chemotherapy and radiotherapy were more frequent in the <70 years. There were no differences in the frequency of recurrence or disease-free period according to age group. Statistical difference in overall survival was observed (even after adjusting for disease stage, hormone receptor status, molecular classification, adjuvant therapy and histological type), the number of deaths being lower and the median survival time in the group of ≥ 70 years.

Conclusion: In our population, no significant differences were observed in the disease-free period and recurrence according to age group, however significant differences in overall survival were observed, with age under 70 years old being a risk factor for lower survival.

Key words: breast neoplasms, phenotype, recurrence, survival, mortality, death

ABREVIATURAS

A: Antraciclina

AND: Disección radical de axila

CARG: Cancer and Aging Research Group

DL: Decilitro

EC: Etapa clínica

ER: Receptor de estrógeno

EUSOMA: European Society of Breast Cancer

G: Gramos

GH: Grado histológico

HGO: Hospital de Gineco-obstetricia

HT: Hormonoterapia

IA: Inhibidor de aromatasa

IADL: Necesidad de ayuda en actividades básicas

IARC: International Agency for Research on Cancer

ILV: Invasión linfovascular

IMSS: Instituto Mexicano Seguro Social

ITCS: Células tumorales aisladas

M: Metástasis

MAX: Máxima

Mi: Micro metástasis

MIN: Minuto

ML: Mililitro

MOS: Medical Outcomes Study

N: Ganglios

NCI: National Cancer Institute

NOM: Norma Oficial Mexicana

QT: Quimioterapia

SEER: Surveillance Epidemiology and end Results

SG: Supervivencia global

SIOG: Society of Geriatric Oncology

SLE: Supervivencia libre de enfermedad

SN: Ganglio centinela

SSA Secretaria de Salud

T: Tumor

TAX: Taxanos

TN: Triple negativo

UIM MR: Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva

UMAE: Unidad Medica de Alta Especialidad

YP: Postquimioterapia

MARCO TEÓRICO

Epidemiología

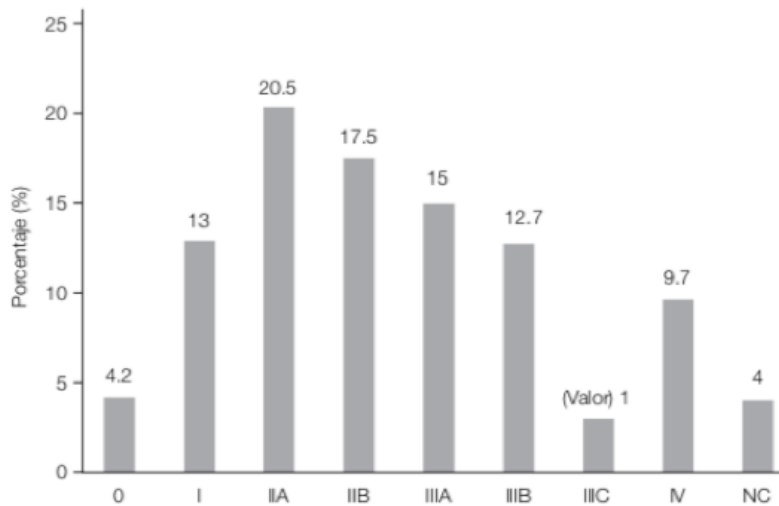
A nivel mundial, el cáncer de mama es el tumor más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres que fallecen por neoplasia maligna (1). Se estima que cada año se diagnostican cerca de 1.67 millones de mujeres con cáncer de mama y 522,000 pacientes fallecen por esta enfermedad (2).

El control y la supervivencia varían de acuerdo con la población y la región donde esta neoplasia se presenta. En países subdesarrollados y en vías de desarrollo la supervivencia a 5 años es de 30% a 45%, en contraste con países plenamente desarrollados, donde es de 80% aproximadamente.

Existe un gran número de estudios epidemiológicos que señalan las posibles causas de esta diversidad en el patrón de ocurrencia del cáncer de mama (3). Entre estas destacan los factores reproductivos como la edad de la menarca, de la menopausia y del primer parto, y el tiempo de lactancia; también son importantes la exposición a terapia hormonal sustitutiva, la obesidad posmenopáusica, la ingesta de alcohol y el acceso al estudio de tamizaje, así mismo, la mutación de los genes *BRCA1* y *BRCA2* representa un factor importante para el riesgo de desarrollar esta enfermedad; sin embargo, su impacto en la población general es menor (4). En países plenamente desarrollados la mortalidad por cáncer de mama ha disminuido de manera consistente; tal es el caso de Estados Unidos, Dinamarca y Reino Unido, entre otros (5), esta reducción se ha asociado con el tratamiento óptimo y la detección oportuna eficiente. En México, el cáncer de mama ha presentado un incremento tanto en las tasas de incidencia como en la mortalidad; ésta última secundaria al diagnóstico tardío y la poca eficacia del programa de tamizaje. Las últimas estimaciones del *IARC (International Agency for Research on Cancer)* indican que en el año 2013 en nuestro país hubo 23,687 nuevos casos y fallecieron 5,902 pacientes (5). Se identificó un promedio de edad al momento del diagnóstico de 52.5 años y 32% de pacientes con comorbilidades (hipertensión 21%, diabetes 12.1% y fumadoras activas 4%). El tamaño del tumor en esta población al momento del diagnóstico tuvo una mediana de 3 cm. En relación con el inmunofenotipo el 65% tuvo receptores hormonales positivos, 21% presentaron Her 2 positivo y el 16% triple negativo.

En cuanto a la etapa clínica podemos observar que al momento del diagnóstico inicial, el 58% de las pacientes se encontraba en etapas avanzadas de la enfermedad (IIb en adelante) (6).

Es importante mencionar que este porcentaje se ha mantenido prácticamente sin cambios de 2007 a 2015, con lo que se concluye, que sí bien, el acceso universal al tratamiento es eficiente, todavía no se ha logrado mejorar la detección temprana, lo que representa un pendiente histórico de salud pública para el mejor control de esta enfermedad.



Fuente: Mohar-Bentacourt A, Rodríguez-Cuevas S, Barrera-Franco JL. Registro hospitalario interinstitucional de cáncer de mama, grupo de 10 mil pacientes. Presentado en el 34a Congreso Nacional de Oncología, Tijuana, B. C., 2016.

Características clínicas

El consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama, considera un corte de edad de más de 70 años para definir “mujer de edad avanzada”. Este grupo de pacientes corresponde a un grupo heterogéneo en el que la edad fisiológica no necesariamente es un reflejo de la edad biológica (7).

Existe una división general de la población anciana en la que se establece una relación directa entre edad y expectativa de vida:

- a) ancianas jóvenes: 65 a 75 años con expectativa de 15 años.
- b) ancianas mayores: 76-85 años con expectativa de 10 años.
- c) ancianas viejas: > 85 años con expectativa de 5 años.

De acuerdo con Balducci, et al. (8), esta población se clasifica de la siguiente forma:

- Sanas: son funcionalmente independientes, sin grandes comorbilidades; son candidatas a recibir tratamiento oncoespecífico en condiciones estándar.
- Vulnerables: son pacientes parcialmente independientes con no más de dos comorbilidades; se benefician de un tratamiento modificado con intención curativa.
- Frágiles: pacientes dependientes con tres o más comorbilidades o presencia de un síndrome geriátrico, por lo que son candidatas a tratamiento sintomático y/o paliativo.

La evidencia científica actual no permite establecer recomendaciones de tratamiento específico para esta población debido a que este grupo de pacientes raramente se incluye en la mayoría de los estudios clínicos (9-11), sin embargo, se sugiere tomar en cuenta los siguientes factores (12-16):

- La edad por sí misma no debe dictar la decisión de tratamiento (11).
- Se sugiere realizar una evaluación geriátrica para definir si la paciente es sana, frágil o vulnerable, lo que permitirá otorgar un tratamiento en el que se evaluarán comorbilidades, para obtener mejores índices terapéuticos (10,11).
- Es necesario explicar a la paciente y sus familiares los objetivos del tratamiento; aquellas con expectativa de vida > 10 años deben recibir el mismo manejo que las jóvenes (11).

Cirugía en mujeres de edad avanzada

De acuerdo con la literatura, la recomendación en este grupo de pacientes es que la edad no es un factor que determine la elección del tratamiento quirúrgico; el riesgo debe evaluarse con base en las comorbilidades (12) y en algunos casos, se considera la alternativa del tratamiento médico.

Tratamiento sistémico

El tratamiento sistémico en estas pacientes se valora en cuanto al estado funcional (*Cancer and Aging Research Group*), la evaluación geriátrica y el predictor de toxicidad por quimioterapia. Los predictores de toxicidad por quimioterapia en pacientes de edad avanzada se muestran en la tabla 1. Debe considerarse el tratamiento con quimioterapia convencional en toda paciente con expectativa de vida mayor de 10 años (riesgo de mortalidad a 10 años < 5%) (18).

Tabla 1. Predictores de toxicidad por quimioterapia en pacientes de edad avanzada CARG (<i>Cancer and Aging Research Group</i>).
Edad ≥ 72 años
Cáncer gastrointestinal o genitourinaria
Quimioterapia estándar
Poliquimioterapia
Hemoglobina < 10 g/dl en hombres < 11 g/dl en mujeres
Depuración de creatinina < 34ml/min
Disfunción auditiva
Impedimento funcional ≥ 1 caída en 6 meses IADL: necesidad de ayuda en actividades básicas MOS: limitación para caminar una cuadra MOS: disminución de actividad social por disfuncionalidad física o emocional

Modificada de: Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, Cameron DA, Dixon JM; PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273.

Las recomendaciones específicas para las pacientes geriátricas con base en su estado general se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Algoritmo de manejo en pacientes ancianas con cáncer de mama.

Estado General	Perfil Biológico	Adyuvancia		Enfermedad metástasica
		Tratamiento sistémico	Esquema de radioterapia	
Sanas	TN	N+ A-Tax	Radical dosis convencionales	QT en monodrogas Secuenciales
	Her 2+	N0 QT baja toxicidad QT+ T		QT/HT+ T
	ER+	HT IA		HT IA
Vulnerables	TN	N+ QT monodroga	Valorar dosis convencionales vs hipofraccionamiento	QT en monodrogas secuenciales
	Her 2+	N0 vigilancia N+. QT monodroga+ T o T		QT monodroga+ T o T monodroga
	ER+	NO vigilancia HT IA		HT IA
Frágiles	ER+	Considerar HT IA	Esquema de hipofraccionamiento vs vigilancia	Considerara HT IA
	ER-	Vigilancia		Vigilancia

A: Antraciclina, ER: Receptor de estrógeno, HT: Hormonoterapia, Inhibidor de aromatasas, N: ganglios, T: Trastuzumab, Tax: Taxanos, TN: Triple negativo, QT: Quimioterapia.

Modificada de: Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). Lancet Onc 2012;13:e148-e160.

Hormonoterapia

El tratamiento endócrino definitivo o primario se recomienda en pacientes no operables, con receptores hormonales positivos y expectativa de vida menor de 2 años. En pacientes con T < 1 cm, N0, de bajo grado o pacientes con comorbilidades graves puede omitirse la hormonoterapia adyuvante.

Radioterapia en mujeres de edad avanzada

De acuerdo con las guías de *Society of Geriatric Oncology (SIOG)/European Society of Breast Cancer (EUSOMA)* de 2012 (9, 12), el tratamiento del cáncer de mama en este grupo etario debe realizarse en función de la evaluación geriátrica. En la tabla 2 se propone el tratamiento de radioterapia.

Recomendaciones de radioterapia

En las mujeres manejadas con cirugía conservadora (16), la administración del tratamiento adyuvante con radioterapia impacta en el control locorregional, sin que exista beneficio en supervivencia global ni en supervivencia libre de enfermedad a distancia, por lo que está indicado en pacientes con los siguientes criterios (17-19):

- Mujeres \geq 70 años, ganglios clínicamente negativos, RE+, T1 (categoría 1), margen negativo y que estén dispuestas a tomar el tratamiento endócrino.
- Disposición a aceptar recurrencia local de 10% a 10 años.
- Para las pacientes sometidas a mastectomía se emplearan los mismos criterios para indicar la radioterapia; debe considerarse la condición clínica y las comorbilidades para valorar esquemas de hipofraccionamiento en algunos casos.
- En las pacientes frágiles que no sean candidatas a cirugía por la condición general o las comorbilidades puede valorarse administrar únicamente radioterapia (20).

En el estudio de Allemani C, et al. (20), la supervivencia global encontrada a 5 años, con estos criterios fue de 81%, equiparable con la de Europa (81%) y Estados Unidos (84%). Para todos los estadios combinados la tasa de supervivencia a 5 años, para el cáncer de mama es

de 89%, la tasa a 10 años es de 83% y la tasa a 15 años de 78% (21); todas relacionadas con el diagnóstico en etapas tempranas (I a IIA) representadas en un 40% en dicho estudio. No pudo demostrarse que la supervivencia se relaciona con las demás variables estudiadas (tamaño tumoral, invasión ganglionar, grado histológico, tipo histológico, inmunohistoquímica), esto quizá debido al número de pacientes y la distribución de la población estudiada (21).

En dicho estudio, la incidencia en mujeres posmenopáusicas fue mayor que en las premenopáusicas, aunque no se efectuó el análisis para saber si esto influyó en la supervivencia, infiriéndose que, por su mayor edad, tuvieron mayor susceptibilidad a morir (21).

La NOM-041-SSA2-2011 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama establece algunos estándares de referencia en relación con la supervivencia esperada vinculada con la etapa clínica (22). En la base de datos SEER del *National Cancer Institute* (23), encontramos por etapa clínica, la siguiente supervivencia a 5 años: I (83%), II (79%), III (82.5%), IV (0%), resultados que contrastan con otros reportes Europeos donde se muestra: I (100%), II (93%), III (72%), IV (22%) (23). En México se marca como estándares de referencia: I (93%), II (72%), III (41%), IV (18%) (25).

Al analizar la repercusión de la recurrencia en la supervivencia, 5% de las pacientes que fallecieron la tuvieron y 13.4% no, lo que se tradujo en que el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad fue de 85%, mientras que la supervivencia disminuye a 51% si había recurrencia (23).

Ocon-Hernández, et al. (24), reporta que la relación entre la supervivencia a 5 años y las recurrencias fue con un valor para la primera de 65% cuando había recurrencia, lo que refleja un porcentaje mayor a los resultados anteriormente mencionados, por lo tanto, una capacidad mayor de lidiar con la enfermedad recurrente (24).

En cuanto a poblaciones definidas con respecto a los marcadores inmunohistoquímicos, en México se han reportado los siguientes: receptores hormonales positivos 60%, Her 2 positivos 20.4%, triples negativos 23.1% (24). Al comparar la supervivencia libre de enfermedad a 5 años, en dos periodos se observó que cuando la etapa clínica era temprana y los receptores hormonales positivos, la tasa de mortalidad disminuyó, en promedio, de 1.8 a 3.2% anual y la tasa de supervivencia aumentó de 74.6 a 90.6%.

El cáncer de mama en mujeres mayores presenta características diferentes a las pacientes más jóvenes, que le permiten estudiarlo como una entidad propia y diferente del cáncer en el resto de sectores de la vida. La mayoría de los cánceres de mama son hormonales, en términos generales el 60%, en mujeres mayores de 70 años, el 85% de los tumores presentan receptores para estrógenos y progesterona (26). La mayoría de las mujeres de ≥ 70 años presentan tumores hormonales, que además permite tratarlos de forma diferente a las mujeres más jóvenes, reciben hormonoterapia con más frecuencia, y muchas veces reciben “sólo” hormonoterapia como único tratamiento. La sobreexpresión de Her 2 también es diferente, el 22% de las mujeres de ≥ 40 años son Her 2+ mientras que por encima ≥ 70 años, menos del 10% son Her 2 + (27).

La variedad histológica más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, pero presentan variedades histológicas consideradas menos agresivas con más frecuencia, como el tubular, mucinoso o cribiforme (27).

La forma de la presentación clínica también varía en estas pacientes, el 50% se presentan en estadios II, y más del 50% con tamaños que superan los 2 cm y con afectación axilar con más frecuencia que las pacientes más jóvenes (28).

En cuanto al tratamiento de este grupo se define por las particularidades del cáncer de mama, en las mujeres mayores, la comorbilidad que estas presenta, así como, una esperanza de vida limitada y la falta de estudios sólidos, se asocia a que estas pacientes reciben tratamientos considerados no estándares, que no se aplicarían a las mujeres más jóvenes, con más frecuencia, tanto oncológicos (hormonoterapia), como quirúrgicos (cirugías subóptimas) (29).

Bouchardy, et al. (30), comenta en su estudio retrospectivo de 407 pacientes con cáncer de mama y ≥ 80 años, que la supervivencia específica por cáncer de mama es inferior en el grupo que recibe tratamiento con tamoxifeno, que el grupo quirúrgico (51 meses vs 82 meses) y concluyen que en las pacientes octogenarias, el infra tratamiento de las mismas, disminuye de forma significativa su pronóstico.

En el estudio *GRETA* (31), cuyas pacientes eran mayores de 80 años, fueron aleatorizadas a recibir tamoxifeno sólo versus cirugía y tamoxifeno, no encontrando diferencias en supervivencia global y específica por cáncer de mama, pero si existe más progresión local de la enfermedad.

Otros estudios como el de Rao, et al. (32), definen que la cirugía primaria en las mujeres de ≥ 80 años se asocia con baja morbilidad y aumento de la supervivencia.

En la revisión *COCHRANE* de Hind de 2007 (33), un meta análisis que incluye 6 trabajos, concluyeron que la terapia endócrina primaria con tamoxifeno, es inferior a la cirugía más hormonoterapia en el control local de la enfermedad pero no en la supervivencia global, y que la hormonoterapia primaria debe de ser ofrecida a las pacientes con comorbilidad alta, no operables y aquellas con esperanza de vida corta. El tipo de cirugía ofrecido en esta revisión también es subóptimo (33). Existen pocos trabajos en la literatura que evalúen si el tipo de cirugía ofrecido a la paciente (óptimo o subóptimo) afecta a la supervivencia.

Evrón, et al. (34), en su estudio retrospectivo de 135 pacientes, encontró que las pacientes intervenidas con técnicas quirúrgicas estándares presentan una mejor supervivencia específica por cáncer de mama y una supervivencia global que las intervenidas de forma subóptima aunque no de forma significativa. Concluyeron, que las pacientes octogenarias reciben tratamientos quirúrgicos considerados no estándar con más frecuencia, que las pacientes más jóvenes, con el objetivo de ofrecerles tratamiento menos agresivo asumiendo un riesgo de recidiva locoregional más elevado, que las que reciben un tratamiento quirúrgico estándar.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es una patología que representa 30% de las neoplasias malignas más frecuentes de la mujer, en la que se han hecho numerosos esfuerzos para disminuir la mortalidad, siendo la población \geq a 70 años de edad, el grupo más afectado. Pese a ello los programas de tamizaje y tratamientos son subóptimos, lo cual no debería ocurrir, ya que la esperanza de vida ha ido en aumento y continuará, y de acuerdo a nuestra pirámide poblacional, este será uno de los grupos más afectados, por lo que el tratamiento que se les otorgue repercutirá en la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia de la enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama en mujeres \geq de 70 años de edad suele ser subtratado por presentar diferentes comorbilidades, las cuales influyen en la elección del tratamiento, por lo anterior esto suele impactar en la supervivencia, periodo libre de enfermedad y recurrencia de la enfermedad. En la UMAE HGO4 no existe un estudio que compare la supervivencia, recurrencia y periodo libre de enfermedad de las pacientes con cáncer de mama en este grupo de edad vs mujeres $<$ de 70 años de edad, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Existen diferencias en la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia del cáncer de mama en mujeres $<$ de 70 años vs \geq de 70 años de edad?

OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la supervivencia global, el periodo libre de enfermedad y la frecuencia de recurrencia en mujeres con cáncer de mama $<$ de 70 años vs \geq de 70 años de edad.

Objetivos específicos

- Evaluar la frecuencia de las características demográficas, clínicas y patológicas de mujeres con diagnóstico del cáncer de mama.
- Evaluar la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.
- Comparar la supervivencia global, el periodo libre de enfermedad y la frecuencia de recurrencia en mujeres con cáncer de mama $<$ de 70 años vs \geq de 70 años de edad.
- Evaluar la asociación de las características demográficas, clínicas y patológicas con la supervivencia global, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en mujeres con diagnóstico de cáncer de mama $<$ de 70 años vs \geq de 70 años de edad.

HIPÓTESIS

La supervivencia global y el periodo libre de enfermedad es 3 veces menor y la frecuencia de recurrencia es 3 veces mayor (Odds Ratio = 3, $p < 0.05$), en mujeres con cáncer de mama \geq de 70 años en comparación con mujeres $<$ de 70 años de edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo.

Ubicación

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO 4 y la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva (UIM MR) de la Coordinación de Investigación en Salud, IMSS).

Población de estudio

Pacientes con cáncer de mama que fueron tratadas quirúrgicamente en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO4 entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de abril de 2015.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama.

- Cualquier edad, posteriormente fueron clasificadas en dos grupos (< 70 años y \geq de 70 años de edad).
- Cualquier histología de cáncer de mama.
- Derechohabientes IMSS.
- Atendidas en el servicio de Oncología Mamaria de la UMAE HGO 4.

Criterios de exclusión

Mujeres con otro cáncer ginecológico.

Criterios de eliminación

Mujeres que no contaron con la información completa sobre supervivencia global a 5 años, periodo libre de enfermedad y recurrencia en el expediente clínico.

Variables de estudio

<i>Variable</i>	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medición
<i>Edad</i>	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico de cáncer de mama	Cuantitativa continua	Años
<i>Grupo de edad</i>	Grupo al que pertenece la paciente en función de la edad	Grupo al que pertenece la paciente en función de la edad	Cualitativa dicotómica	0 = < 70 años de edad 1 = ≥ 70 años de edad
<i>Tamaño clínico de tumor</i>	Diámetro mayor del tumor en la exploración física	Diámetro mayor del tumor en la exploración física	Cuantitativa continua	Centímetros
<i>Lateralidad</i>	Localización en relación a mama afectada por enfermedad confirmada con cáncer	Localización en relación a mama afectada por enfermedad confirmada con cáncer	Cualitativa dicotómica	0 = Izquierda 1 = Derecha
<i>Adenopatías clínicas</i>	Presencia de adenopatías a nivel axilar en las que de acuerdo al explorador serán catalogados como sospechosas de cáncer o no	Presencia de adenopatías a nivel axilar en las que de acuerdo al explorador serán catalogados como sospechosas de cáncer o no	Cualitativa dicotómica	Si = 1 No = 0
<i>Etapas clínicas iniciales</i>	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la American Joint on Cancer Committee (TNM) (Ver anexo 1).	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes. Basada en la etapificación clínica para cáncer de mama de la American Joint on Cancer Committee (TNM) (Ver anexo 2).	Ordinal	0 = 1 IA = 2 IIA = 3 IIB = 4 IIIA = 5 IIIB = 6 IIIC = 7 IV = 8
<i>Cirugía</i>	Tratamiento de referencia locorregional del cáncer de mama con fines curativos	Tratamiento de referencia locorregional del cáncer de mama con fines curativos	Cualitativa nominal	- Cirugía conservadora - Cirugía conservadora + mapeo linfático + biopsia ganglio centinela - Cirugía conservadora + disección radical axila - Mastectomía total - Mastectomía total + mapeo linfático + biopsia ganglio centinela - Mastectomía radical modificada

Tamaño del tumor en el reporte histopatológico definitivo	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico definitivo	Medida de diámetro mayor del tumor maligno en el reporte histopatológico definitivo	Cuantitativa continua	Centímetros
Tipo histológico en reporte histopatológico definitivo	Estirpe histológica del tumor en reporte histopatológico definitivo, de acuerdo a la World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Breast	Estirpe histológica del tumor en reporte histopatológico definitivo, de acuerdo a la World Health Organization Histological Classification of Tumors of the Breast	Cualitativa nominal	Canalicular/ductal infiltrante. Tubular Medular Mucinoso Secretor Carcinoma papilar encapsulado Papilar infiltrante Adenoideo quístico Metaplásico Cribiforme infiltrante Apócrino Lobulillar no pleomórfico - Clásico. - Alveolar, sólido, túbulo/lobular Lobulillar pleomórfico Otros tipos histológicos
Grado histológico	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Puntuación del tumor de acuerdo al esquema de Scarff-Bloom-Richardson	Ordinal	1 = Grado I: 3-5 puntos 2 = Grado II: 6-7 puntos 3 = Grado III: 8-9 puntos
Índice de Scarff-Bloom-Richardson	Gradación de Nottingham o sistema modificado de Elston-Ellis, que da un grado a los tumores de acuerdo a formación tubular, grado nuclear e índice mitótico. Otorga 1-3 puntos para cada tópico	Gradación de Nottingham o sistema modificado de Elston-Ellis, que da un grado a los tumores de acuerdo a formación tubular, grado nuclear e índice mitótico. Otorga 1-3 puntos para cada tópico	Cuantitativa discreta	1-9
Infiltración linfovascular	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos	Invasión de células tumorales hacia vasos sanguíneos y/o linfáticos	Cualitativa dicotómica	Presente = 1 Ausente = 0
Márgenes quirúrgicos	Distancia existente entre el borde del tumor, y el borde de sección quirúrgica expresada en milímetros	Distancia existente entre el borde del tumor, y el borde de sección quirúrgica expresada en milímetros	Cualitativo ordinal	No aplica < 5mm 5-10mm > 10mm

Immunofenotipo	Clasificación de los carcinomas de mama de acuerdo al subtipo molecular	Clasificación de los carcinomas de mama de acuerdo al subtipo molecular	Cualitativa nominal	1 = Luminal A: RE +, Receptores de progesterona (RP) > 20%, GH 1 o 2, Her 2 +. 2 = Luminal B: RE+, RP < 20%, GH 3, Her 2 + ó negativo. 3 = Her 2: Her 2 +, RE y RP negativos. 4=Triple negativo: RE -, RP -, Her 2 -.
Etapa patológica	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes, con reporte histopatológico definitivo, de acuerdo al American Joint on Cancer Committe	Extensión anatómica de un tumor maligno en un sitio específico y la extensión de su propagación local, regional o en sitios distantes, con reporte histopatológico definitivo de acuerdo al <i>American Joint on Cancer Committe</i> (ver anexo 2)	Ordinal	Etapa 0. Etapa IA Etapa IB Etapa IIA Etapa IIB Etapa IIIA Etapa IIIB Etapa IIIC Etapa IV
Tratamiento adyuvante	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia.	Tratamiento adicional para el cáncer que se administra después del tratamiento primario para disminuir riesgo de recurrencia. Puede incluir quimioterapia, radioterapia.	Cualitativa dicotómica	Si = 1 No = 0
Quimioterapia	Tratamiento medico utilizado en el cáncer con carácter citotóxico para controlar la enfermedad	Tratamiento medico utilizado en el cáncer con carácter citotóxico para controlar la enfermedad	Cualitativa nominal	Si =1 No= 0 Incompleta=3
Hormonoterapia	Tratamiento para bloqueo hormonal en cáncer de mama	Tratamiento para bloqueo hormonal en cáncer de mama	Cualitativa nominal	Tamoxifeno Anastrozol Letrozol
Radioterapia	Tratamiento locorregional que utiliza rayos X principalmente para controlar la enfermedad	Tratamiento locorregional que utiliza rayos X principalmente para controlar la enfermedad	Cualitativa dicotómica	Presente = 1 Ausente = 0
Terapia blanco	Tratamiento médico utilizado contra blancos moleculares específicos en relación al cáncer de mama, en el presente estudio se evaluará el uso de Trastuzumab	Tratamiento médico utilizado contra blancos moleculares específicos en relación al cáncer de mama, en el presente estudio se evaluará el uso de Trastuzumab	Cualitativa nominal	Si = 1 No = 0 Incompleta = 3
Tiempo de seguimiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento	Tiempo de control de la salud de un paciente durante el tiempo después de tratamiento para cáncer de mama	Cuantitativa discreta	Meses

<i>Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento</i>	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Estado de vida al momento de efectuar el seguimiento	Cualitativa dicotómica	Vivo = 0 Muerto = 1
<i>Supervivencia global</i>	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte.	Porcentaje de pacientes vivos después de 5 años de seguimiento independientemente de la causa de muerte	Cuantitativa continua	Porcentaje
<i>Periodo libre de enfermedad</i>	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Tiempo transcurrido desde la desaparición de evidencia clínica, radiológica y analítica de enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o fallecimiento del paciente por otra causa	Cuantitativa continua	Meses
<i>Recurrencia</i>	Reaparición de una enfermedad en el mismo paciente. Tumor maligno que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante	Reaparición de una enfermedad en un mismo paciente. Tumor maligno de la mama que ha regresado después de un periodo de tiempo en el que no era posible detectarlo, al mismo sitio anatómico o sitio distante	Cualitativa dicotómica	Si = 1 No = 0
<i>Persistencia</i>	Presencia de células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer	Presencia de células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer		Si = 1 No = 0
<i>Tiempo de persistencia</i>	Tiempo en el cual aún están presentes las células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer	Tiempo en el cual aún están presentes las células malignas después del tratamiento con intención curativa de cáncer de mama	Cuantitativa continua	Meses

La variable de tiempo de supervivencia se construyó con base en el tiempo transcurrido entre el momento del diagnóstico y la ocurrencia de la muerte. La variable periodo libre de enfermedad se construyó con base en el tiempo transcurrido entre el momento de la cirugía y la presencia de recurrencia. La variable de censura se definió a partir de las mujeres que sobrevivieron o no recurrieron durante un periodo de 5 años y como mecanismo de censura se utilizaron los siguientes criterios: todas las mujeres que permanecieron vivas o no recurrieron hasta el final del periodo de estudio o tuvieron pérdida de seguimiento (cambio de domicilio no notificado, falta de seguimiento del tratamiento).

MUESTRA

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2007 y el 30 de abril de 2015.

Tamaño de muestra

Dado que en nuestra población no se contaba con datos al respecto, efectuamos cálculo de tamaño de muestra online (Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Versión 3.01. www.OpenEpi.com, actualizado 2013/04/06, accedido 2019/02/28), con los siguientes datos:

Nivel de significación 95%

Potencia 80%

Razón de tamaño de muestra, expuesto/no expuesto 1

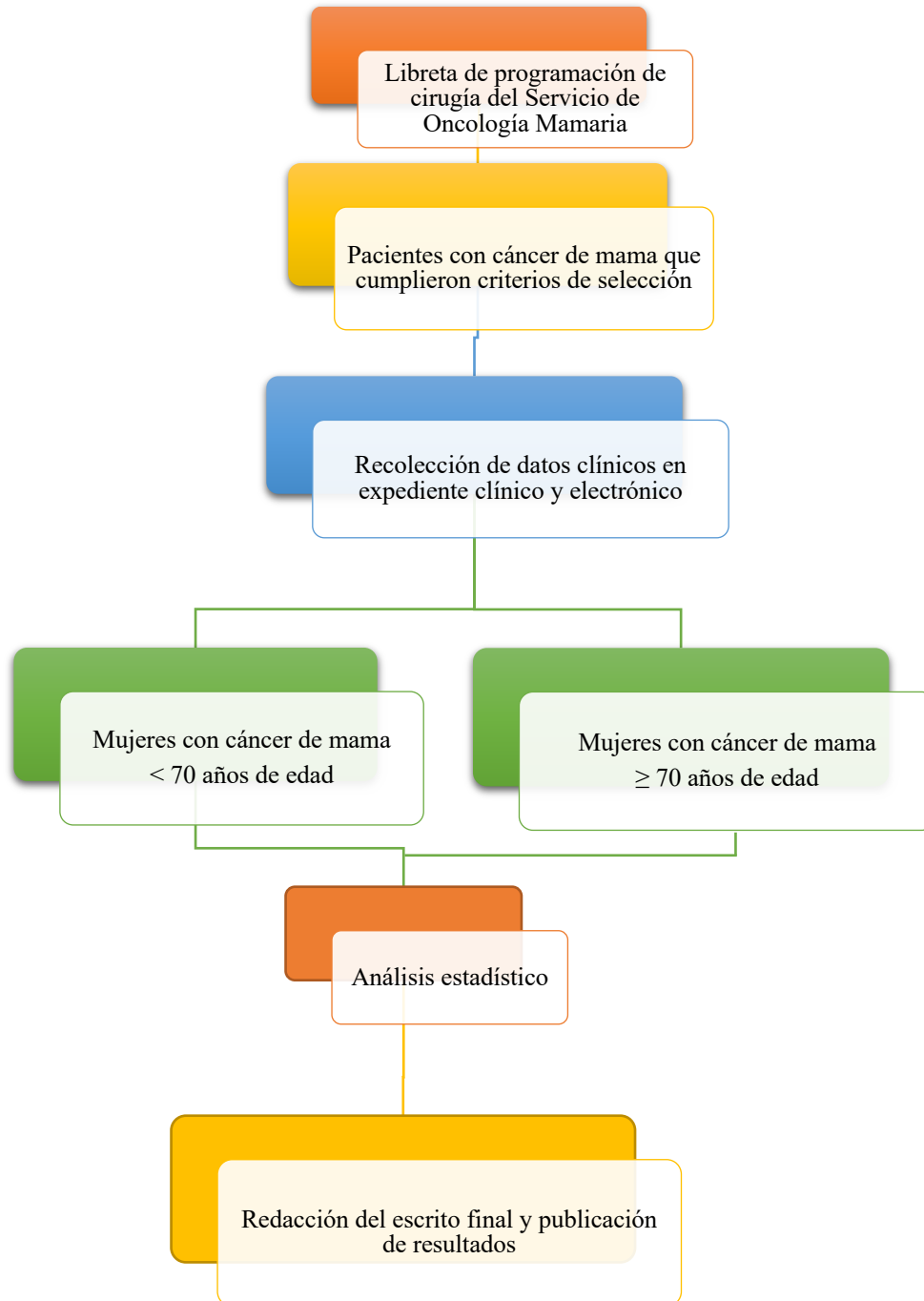
Odds ratio: 3

Obteniéndose un tamaño de muestra - Expuestos, es decir ≥ 70 años de 178 y de No expuestos, es decir < 70 años de 178 mujeres con cáncer de mama.

Descripción del procedimiento

Estrategia de trabajo

Se revisaron las libretas de programación de cirugía del servicio de Oncología Mamaria a partir del 1 de enero de 2007 al 30 abril del 2015. Se seleccionaron a las pacientes que cumplieran con los criterios de selección. En hoja de recolección de datos diseñada para tal fin, se recolectó la información de cada paciente a partir del expediente clínico y electrónico.



Algoritmo de procedimientos

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva con tablas y gráficos de frecuencias para las variables cualitativas, medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Se evaluó la asociación del grupo de edad con la frecuencia de recurrencia usando tablas de contingencia y prueba X^2 de Pearson o prueba exacta de Fisher. La asociación del grupo de edad con el tiempo a la muerte y tiempo a la recurrencia se realizó mediante la técnica de Kaplan-Meier. Se utilizó la prueba de log Rank para evaluar diferencias en las curvas de supervivencia entre los dos grupos de edad.

Se efectuó análisis multivariado para evaluar la asociación de las variables demográficas, clínicas y patológicas con la supervivencia global a 5 años, periodo libre de enfermedad y frecuencia de recurrencia en cada grupo de edad mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. El estimador puntual empleado fue la razón de riesgos con intervalos de confianza al 95%. La evaluación del modelo se llevó a cabo a través del supuesto de riesgos proporcionales. Se verificó el ajuste del modelo. Se utilizó Software Microsoft Excel 2018 para Mac, Versión 22 para elaboración de base de datos.

PROCESAMIENTO DE DATOS

El análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS IBM para Mac, Versión 22.

ASPECTOS ÉTICOS

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
2. De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto fue considerado como **investigación sin riesgo** ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
 - a. Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
 - b. Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, con número de registro R-2019-3606-010.
 - c. Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico, y no se registraron datos confidenciales que permitieran la identificación de las participantes, no se requirió carta de consentimiento informado.
 - d. Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e. Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas.
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

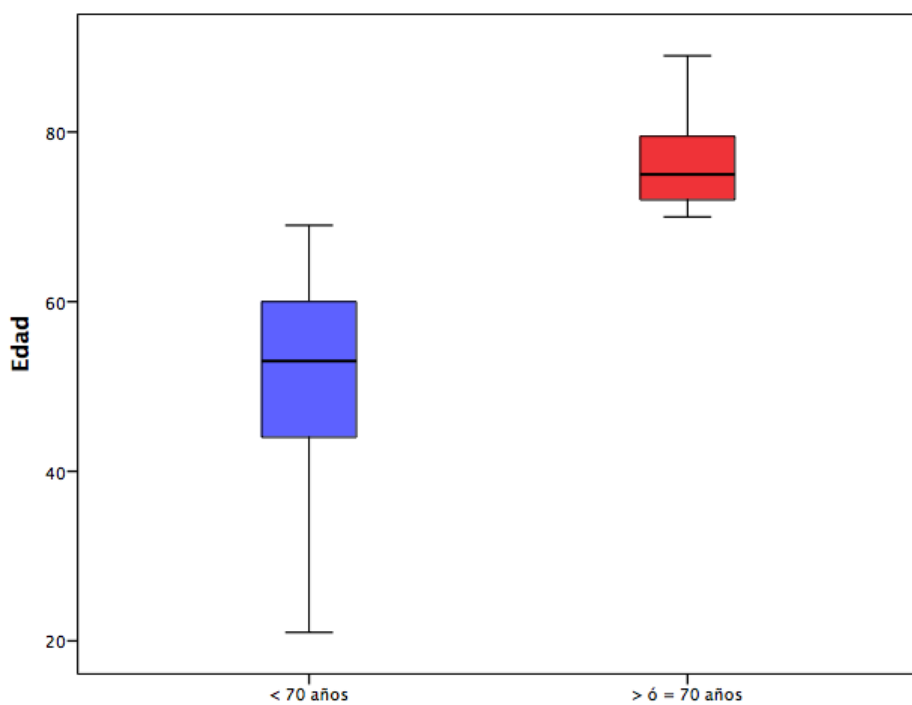
RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 222 pacientes menores de 70 años de edad y 200 pacientes mayores o iguales a 70 años de edad. El porcentaje de pacientes por cada año evaluado se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Número de pacientes evaluados por año de estudio.

Año del diagnóstico	Grupo			
	< 70 años		≥ 70 años	
	N	%	N	%
2007	7	3.2%	0	0.0%
2008	44	19.8%	10	5.0%
2009	67	30.2%	15	7.5%
2010	57	25.7%	40	20.0%
2011	26	11.7%	43	21.5%
2012	11	5.0%	29	14.5%
2013	5	2.3%	28	14.0%
2014	4	1.8%	35	17.5%
2015	1	0.5%	0	0.0%

La distribución de la edad de las pacientes por grupo se muestra en la figura 1.

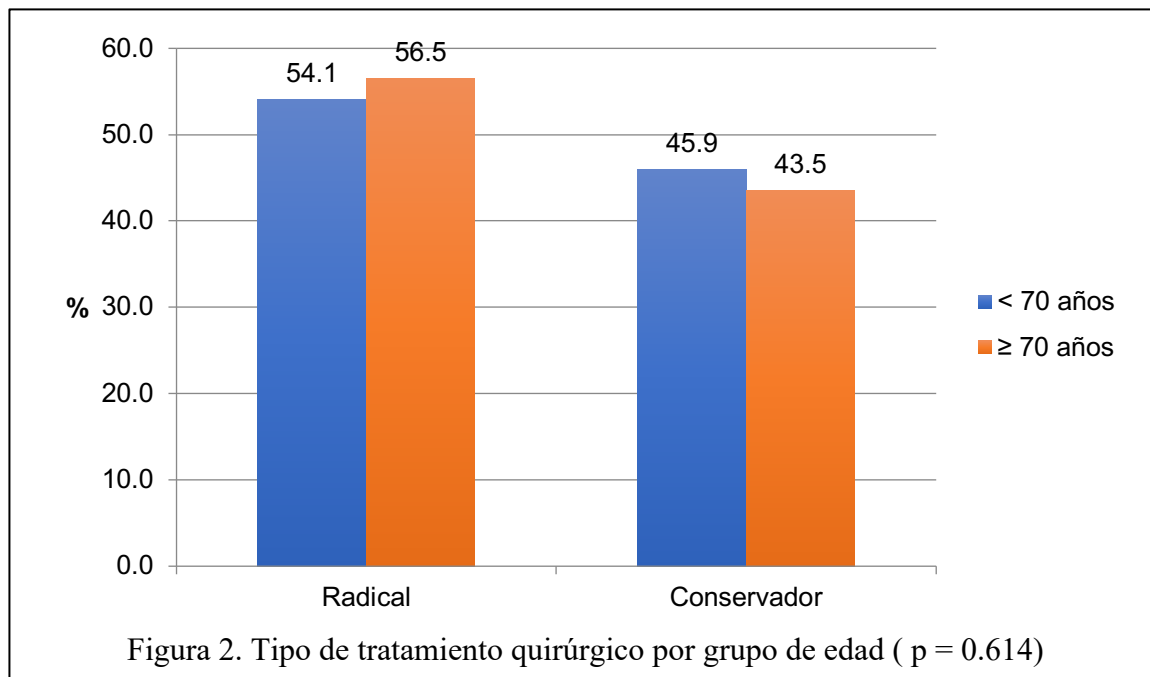


	Grupo			
	< 70 años		≥ 70 años	
	Media	DE	Media	DE
Edad	52	10	77	5

Figura 1. Distribución de la edad por grupo de estudio. DE: desviación estándar.

Las variables de estudio fueron comparadas según grupo de edad, mediante prueba X^2 de Pearson para las variables cualitativas y mediante prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas ya que no mostraron distribución aproximada a la normal.

El tipo de tratamiento quirúrgico que recibieron las pacientes se muestra en la figura 2, sin observar diferencias estadísticamente significativas.



En la figura 3 se muestra la distribución del tamaño tumoral (cm) por grupo de edad sin observar diferencias estadísticamente significativas.

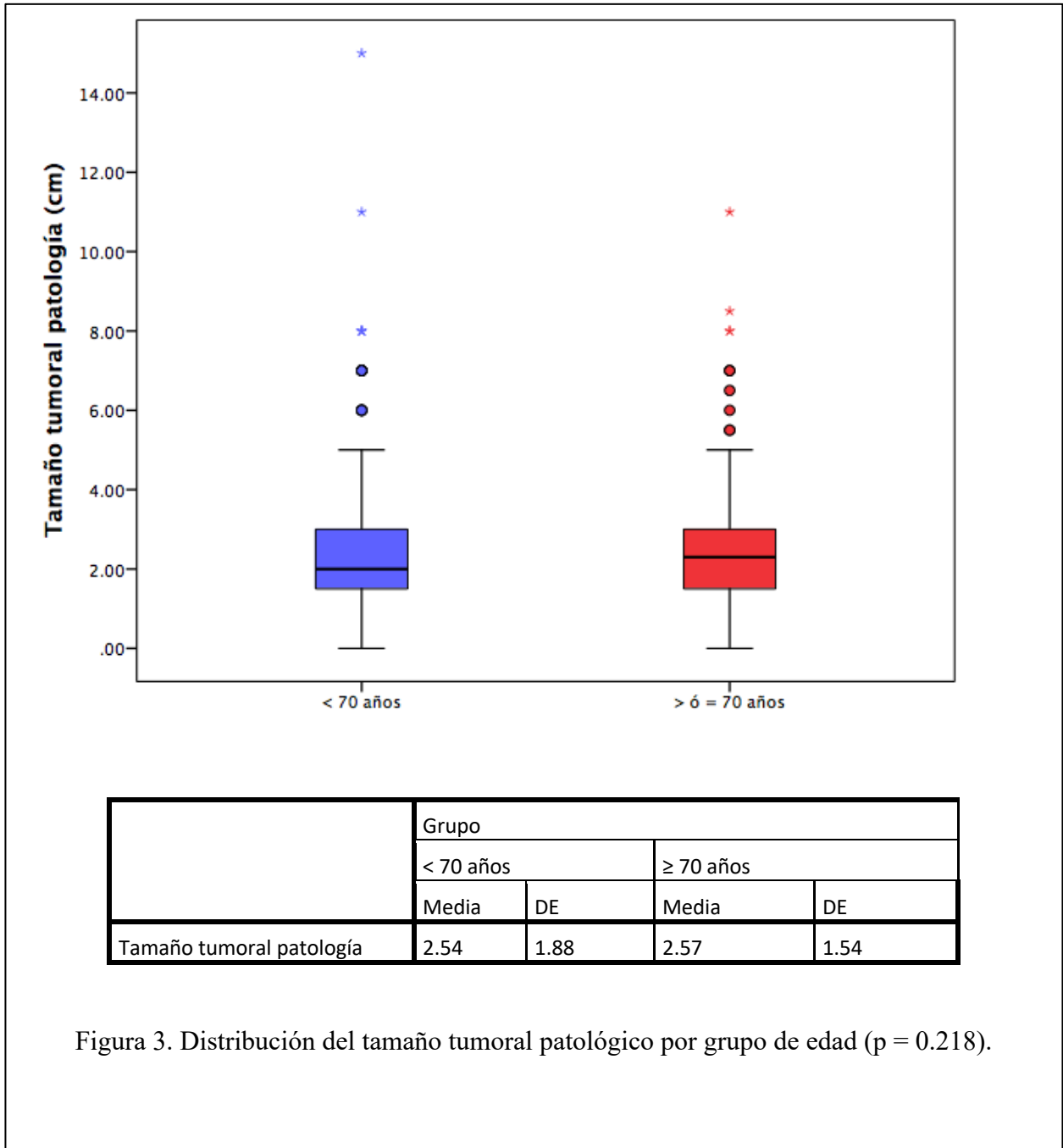


Figura 3. Distribución del tamaño tumoral patológico por grupo de edad (p = 0.218).

En la figura 4 se muestra el estadio patológico por grupo de edad, observándose diferencias estadísticamente significativas, con mayor frecuencia de estadios tempranos en el grupo de mujeres ≥ 70 años de edad.

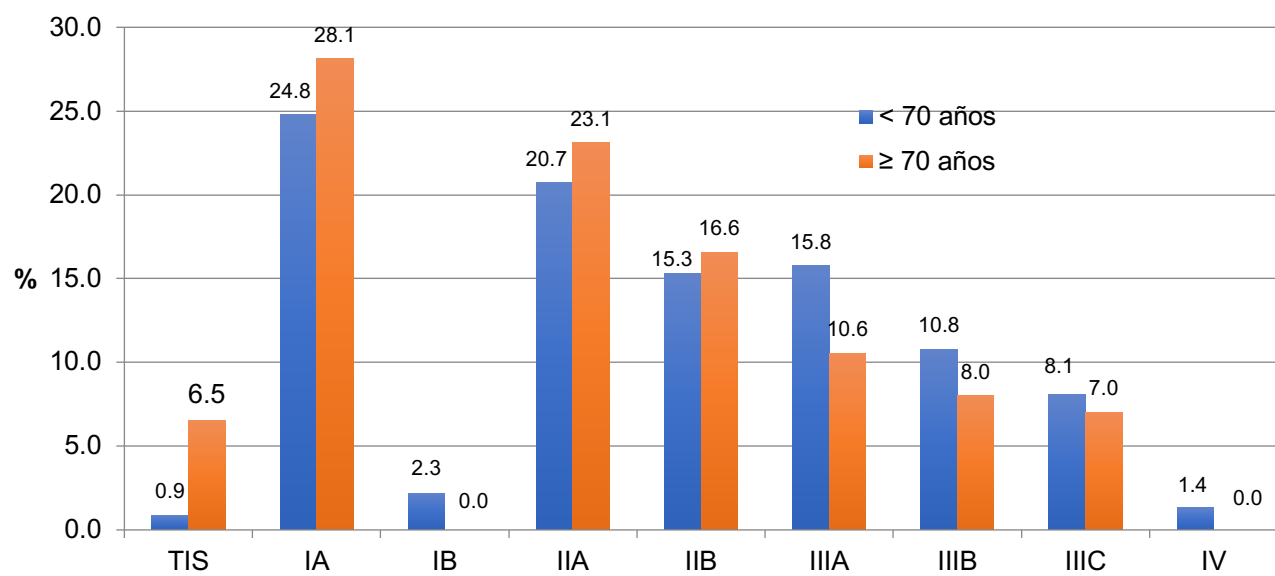


Figura 4. Estadio patológico por grupo de edad ($p = 0.010$).

Respecto al tipo histológico según grupo de edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la frecuencia de cáncer ductal infiltrante en las mujeres < 70 años y mayor la frecuencia de lobulillar y otros tipos histológicos (mucinoso y papilar) en mujeres ≥ 70 años (Figura 5).

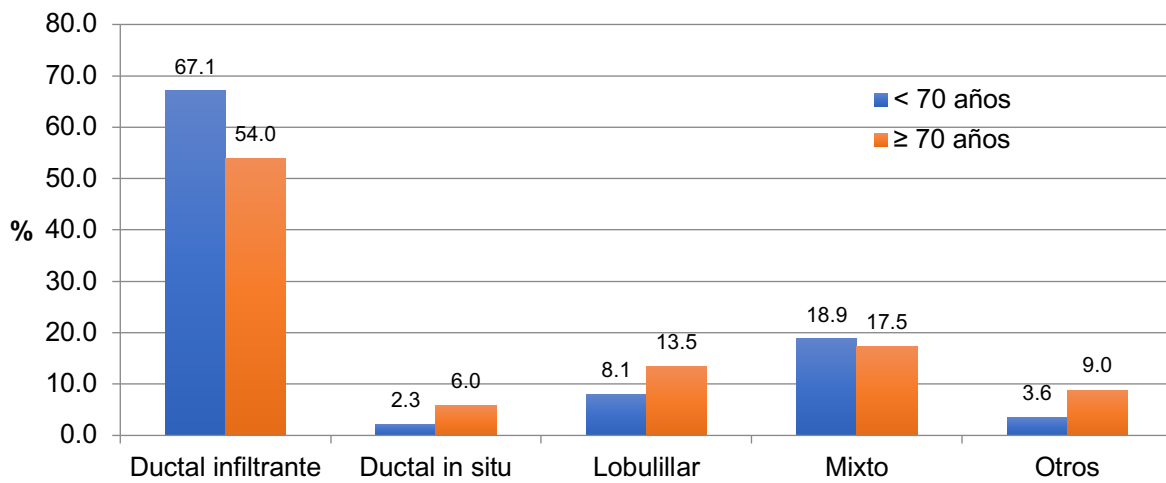


Figura 5. Tipo histológico por grupo de edad (p = 0.006).

El grado histológico (Figura 6) y la invasión linfovascular (Figura 7) por grupo de edad no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

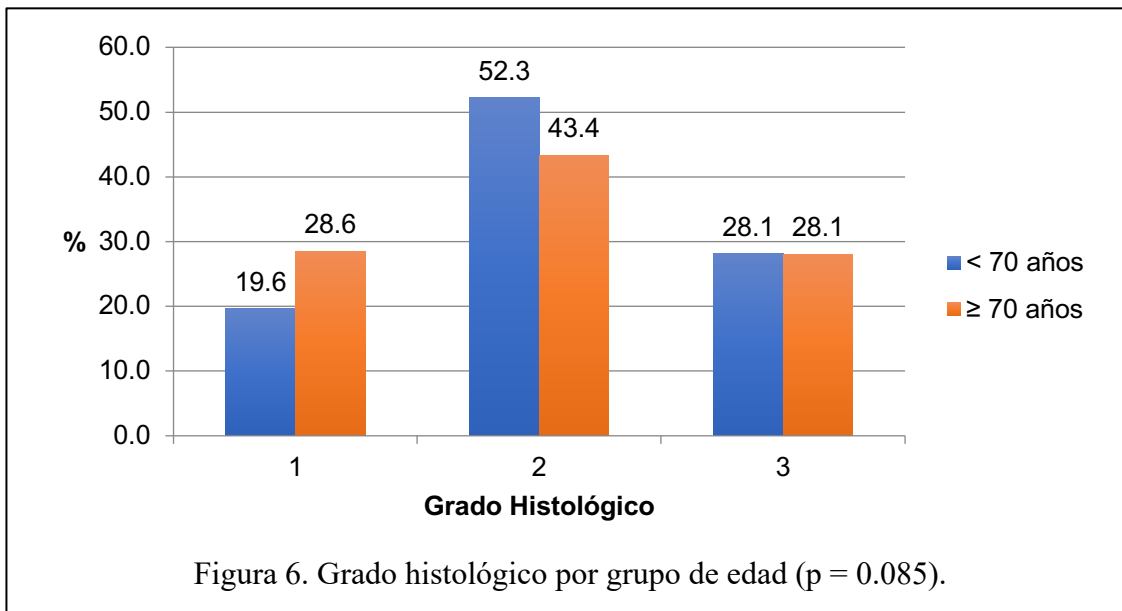
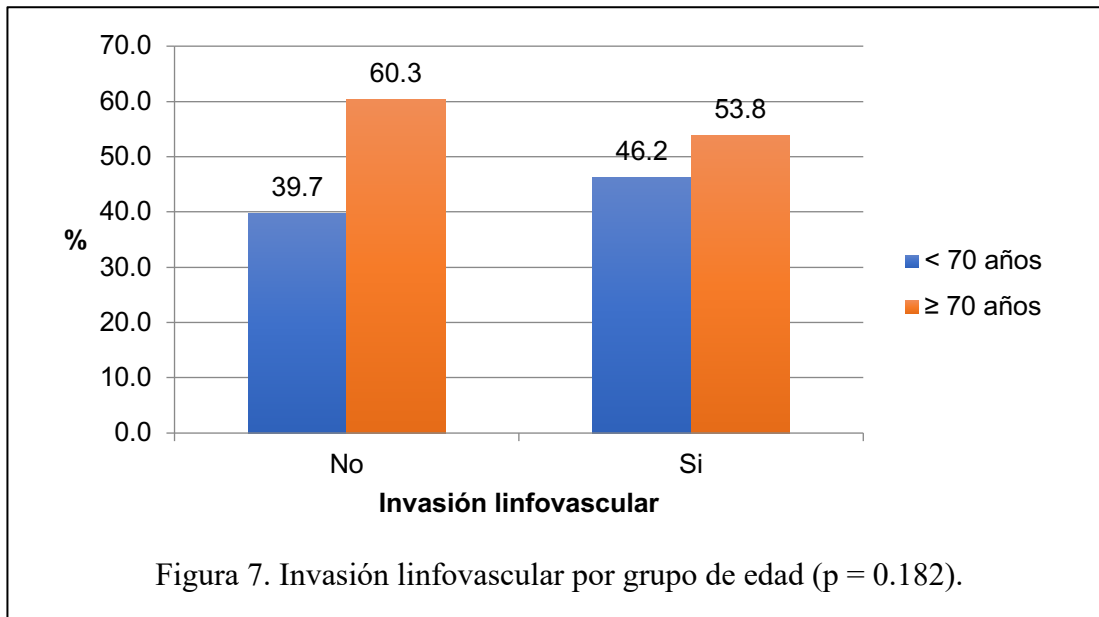


Figura 6. Grado histológico por grupo de edad (p = 0.085).



El número de ganglios resecaos no mostró diferencias significativas por grupo de edad, sin embargo aún cuando el número de ganglios metastásicos mostró diferencias significativas, al evaluar el índice ganglionar no persistieron dichas diferencias (Tabla 2).

Tabla 2. Estado ganglionar según grupo de edad.

	Grupo						p
	< 70 años			≥ 70 años			
	Min	Mediana	Max	Min	Mediana	Max	
Ganglios resecaos	0	14	50	0	12	38	0.097
Ganglios metastásicos	0	1	32	0	0	36	0.041
Índice ganglionar	.00	.05	1.00	.00	.00	10.00	0.192

El estado de los receptores de estrógeno, progesterona, HER2/Neu y la clasificación molecular del cáncer de mama mostraron diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad, observándose que las mujeres ≥ 70 años tuvieron mayor frecuencia de receptores de estrógenos y progesterona positivos, y mayor frecuencia de receptores HER2/Neu negativos, lo que condujo a una mayor frecuencia de clasificación molecular luminal A, en comparación con las mujeres < 70 años de edad (Tabla 3).

Tabla 3. Estado de receptores hormonales y clasificación molecular por grupo de edad.

		Grupo				p
		< 70 años		≥ 70 años		
		N	%	N	%	
Receptores de estrógenos	Negativo	67	32.7	45	23.6	0.044
	Positivo	138	67.3	146	76.4	
Receptores de progesterona	Negativo	97	47.8	62	32.5	0.002
	Positivo	106	52.2	129	67.5	
HER2/Neu	Negativo	158	77.8	167	87.4	0.012
	Positivo	45	22.2	24	12.6	
Clasificación molecular	Luminal A	121	59.9	132	69.5	0.049
	Luminal B	18	8.9	14	7.4	
	Triple negativo	37	18.3	34	17.9	
	HER2 enriquecido	26	12.9	10	5.3	

Respecto al tipo de tratamiento adyuvante que recibieron las pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas según grupo de edad, siendo más frecuente la quimioterapia y la radioterapia en el grupo de mujeres < 70 años (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamiento adyuvante por grupo de edad.

		Grupo				p
		< 70 años		≥ 70 años		
		N	%	N	%	
Quimioterapia	No	33	15.5	107	53.5	0.0001
	Si	180	84.5	93	46.5	
Radioterapia	No	43	19.8	82	41.2	0.0001
	Si	174	80.2	117	58.8	
Hormonoterapia	No	76	34.9	64	32.2	0.560
	Si	142	65.1	135	67.8	

Al evaluar la frecuencia de recurrencia por grupo de edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 8).

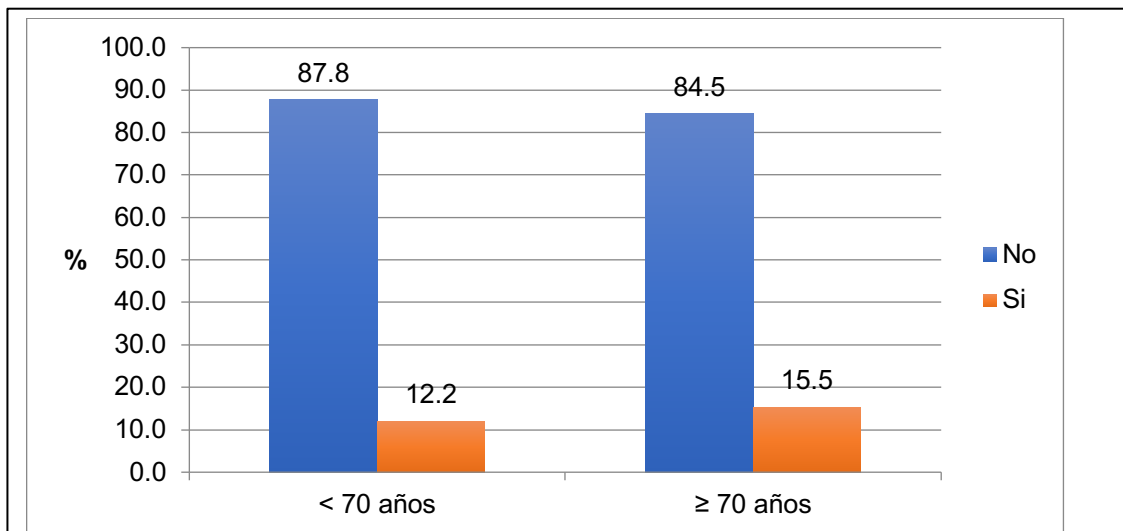
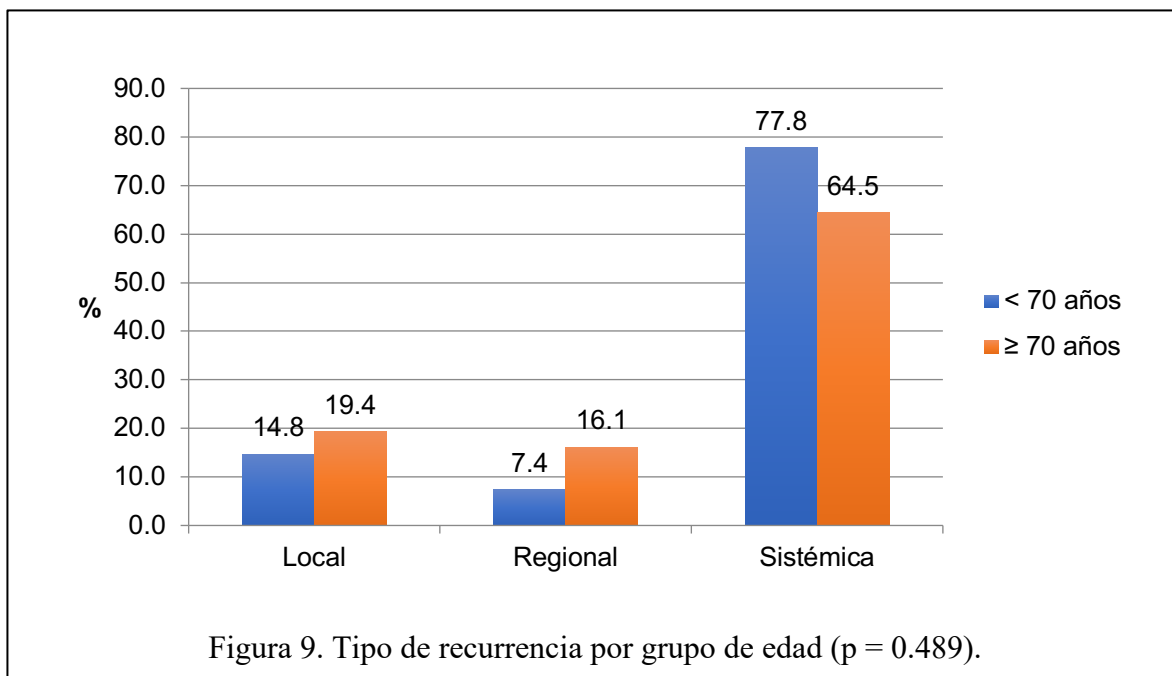


Figura 8. Frecuencia de recurrencia por grupo de edad ($p = 0.320$).

El sitio de recurrencia tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas según grupo de edad (Figura 9).



Al evaluar el periodo libre de enfermedad según grupo de edad, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Figura 10).

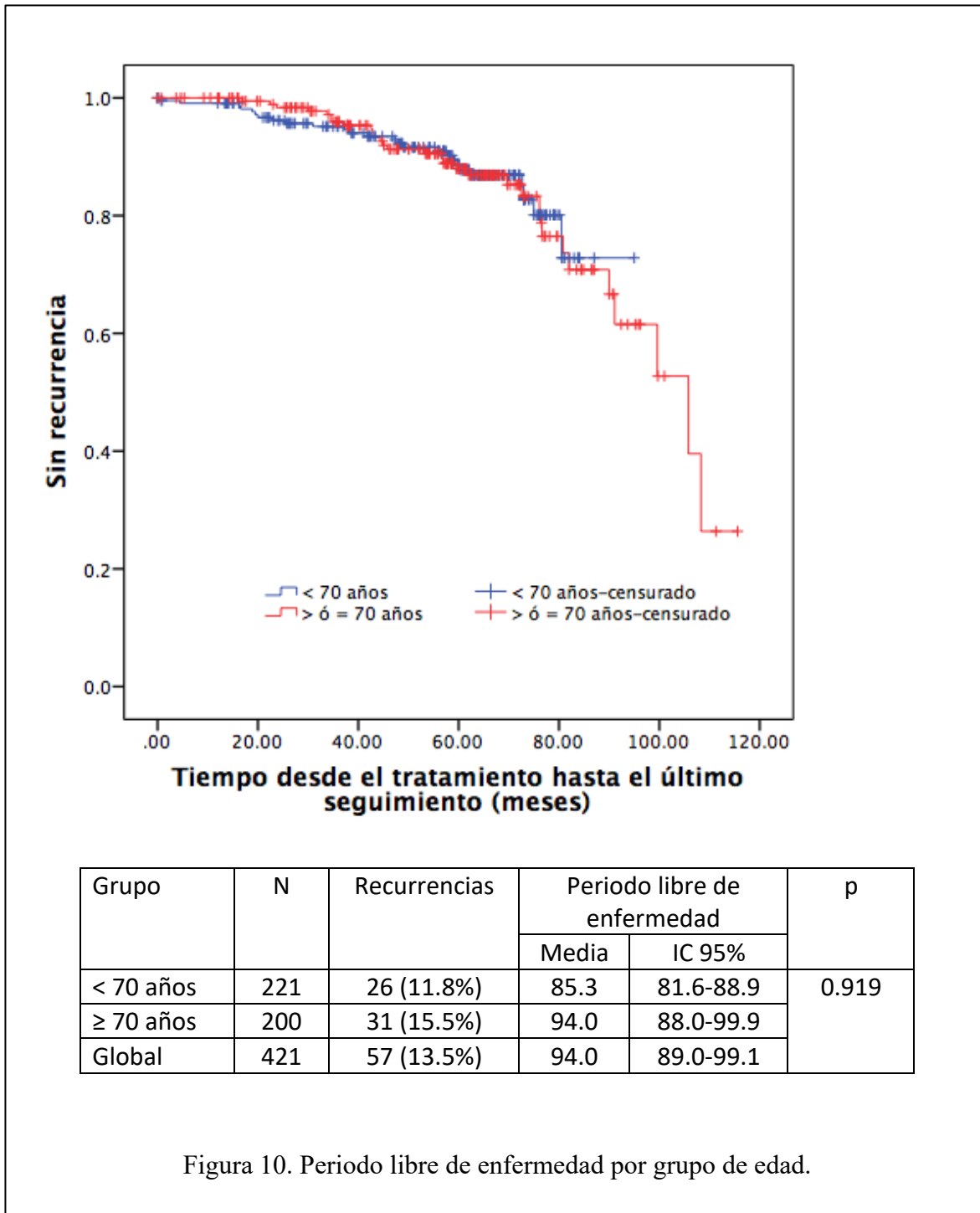
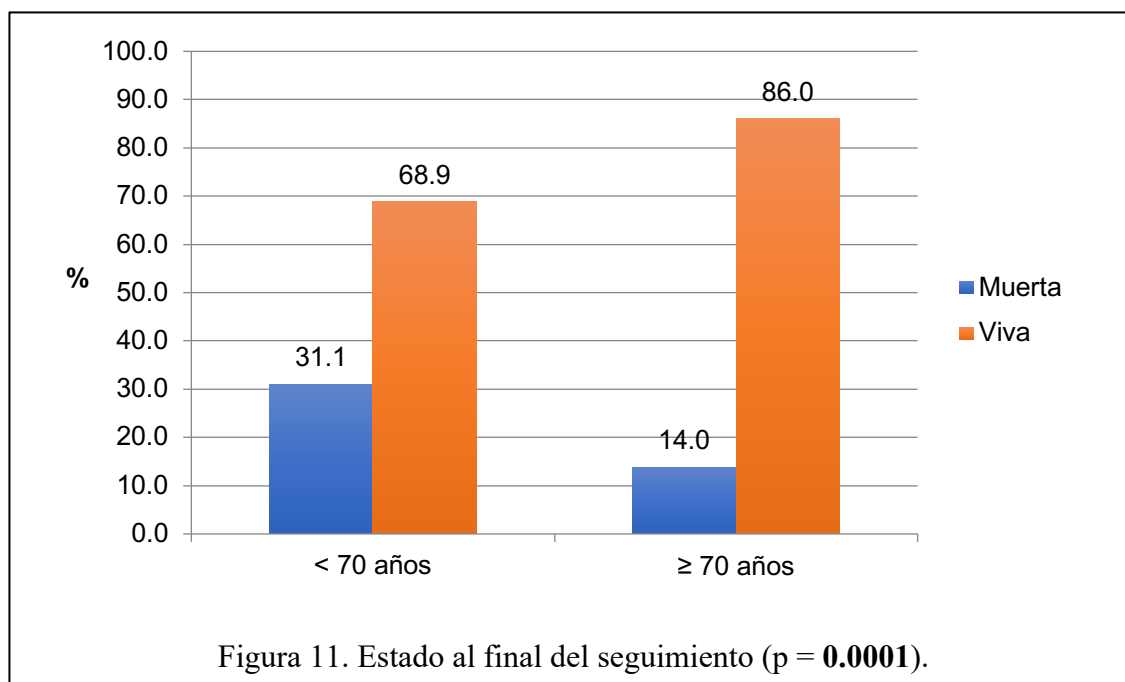
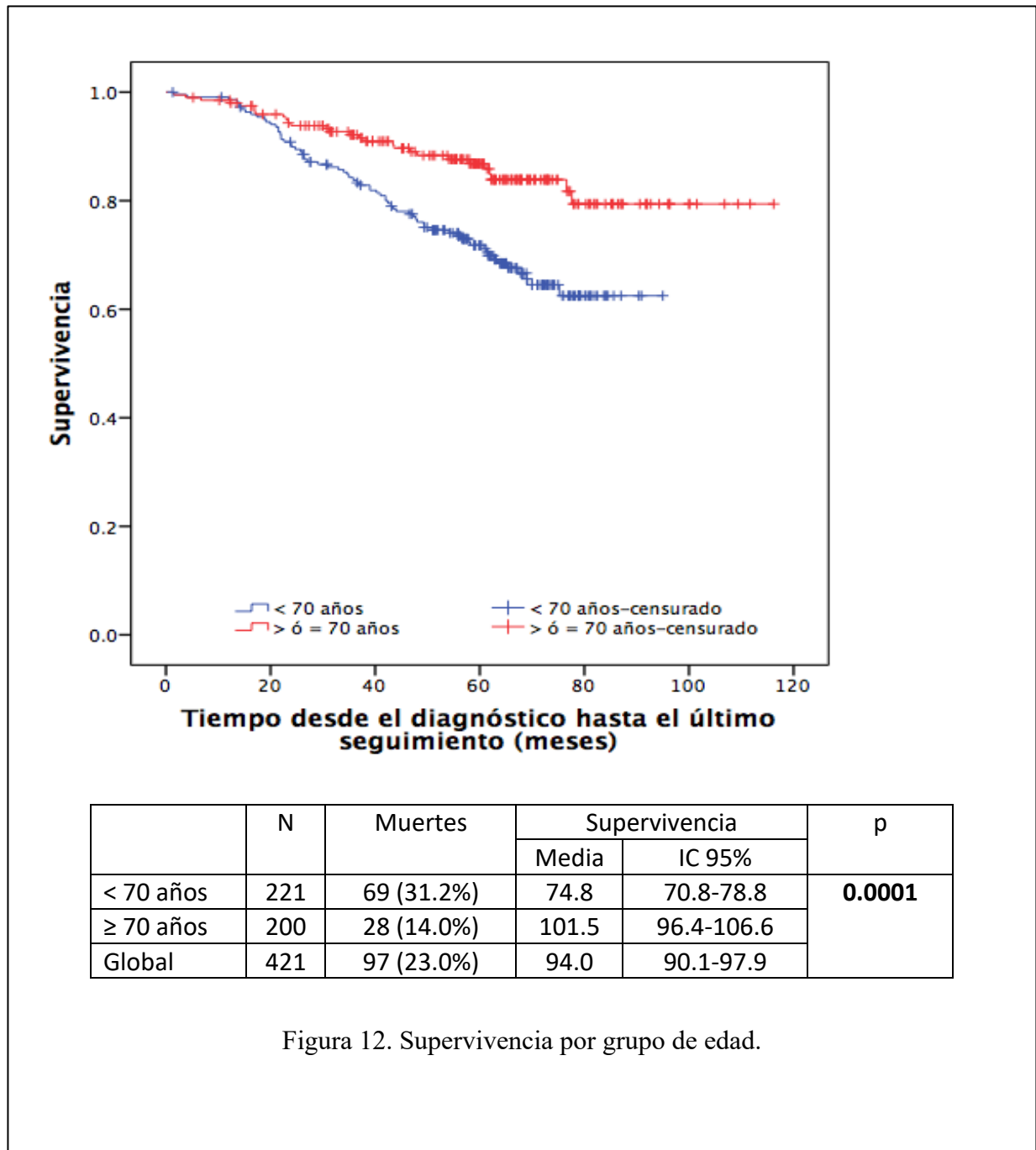


Figura 10. Periodo libre de enfermedad por grupo de edad.

Respecto al estado de vida al final de seguimiento por grupo de edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la frecuencia de supervivencia en el grupo de ≥ 70 años de edad (Figura 11).



Al evaluar la supervivencia a partir del diagnóstico hasta el último seguimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo menor el número de muertes y mayor la media de tiempo de supervivencia en el grupo de mujeres ≥ 70 años de edad (Figura 12).



Las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas según grupo de edad, fueron introducidas en un modelo de regresión de Cox para evaluar su asociación con la supervivencia. Se observó que el estadio patológico, el estado de receptores de HER2/Neu, clasificación molecular, radioterapia, tipo histológico y grupo de edad persistieron con significancia estadística, es decir se asocian con la supervivencia. Se observó que los estadios tempranos, la clasificación molecular luminal A y triple negativo, tratamiento con radioterapia, tipo histológico ductal infiltrante, lobulillar y mixto y grupo de ≥ 70 años de edad se asocian con menor riesgo de muerte, mientras que el estado positivo de los receptores HER2/Neu y la clasificación molecular luminal B se asociaron con mayor riesgo de muerte (Tabla 5).

Tabla 5. Modelo de regresión de Cox.

Variables en la ecuación								
	B	ET	Wald	gl	p	Odds Ratio	Odds Ratio (IC 95.0%)	
							Inferior	Superior
Estadio patológico			37.798	9	0.000			
IA	-4.306	1.147	14.101	1	0.000	0.013	0.001	0.128
IB	-3.045	1.286	5.605	1	0.018	0.048	0.004	0.592
IIA	-3.906	1.148	11.577	1	0.001	0.020	0.002	0.191
IIB	-4.177	1.177	12.590	1	0.000	0.015	0.002	0.154
IIIA	-3.798	1.188	10.220	1	0.001	0.022	0.002	0.230
IIIB	-3.218	1.159	7.712	1	0.005	0.040	0.004	0.388
IIIC	-2.609	1.167	4.996	1	0.025	0.074	0.007	0.725
IV	-2.143	1.355	2.501	1	0.114	0.117	0.008	1.670
Tis	-11.405	28.538	.160	1	0.689	0.000	0.000	2.18E+19
Receptor de estrógenos			4.129	2	0.127			
Negativo	5.027	57.602	.008	1	0.930	152.401	0.000	1.63E+051
Positivo	3.542	57.597	.004	1	0.951	34.529	0.000	3.67E+050
Receptor de progesterona			.511	1 ^a	0.475			
Positivo	.251	.351	.511	1	0.475	1.285	0.646	2.555
HER2/Neu			7.380	1 ^a	0.007			

Positivo	3.408	1.254	7.380	1	0.007	30.191	2.584	352.814
Clasificación molecular			11.718	3 ^a	0.008			
Luminal A	-2.625	1.351	3.774	1	0.052	0.072	0.005	1.024
Luminal B	1.582	.800	3.910	1	0.048	4.863	1.014	23.318
Triple negativo	-3.565	1.231	8.388	1	0.004	0.028	0.003	0.316
Quimioterapia			2.329	2	0.312			
No	-.267	.775	.119	1	0.730	0.765	0.168	3.495
Si	.285	.729	.153	1	0.696	1.330	0.319	5.547
Radioterapia			17.606	2	0.000			
No	-2.391	.842	8.056	1	0.005	0.092	0.018	0.477
Si	-3.048	.811	14.134	1	0.000	0.047	0.010	0.232
Tipo histológico			11.205	4	0.024			
Ductal infiltrante	-2.005	.818	6.003	1	0.014	0.135	0.027	0.670
Lobulillar	-1.819	.899	4.096	1	0.043	0.162	0.028	0.944
Mixto	-2.046	.857	5.696	1	0.017	0.129	0.024	0.694
Otros	-.798	.877	.829	1	0.363	0.450	0.081	2.510
Grupo de edad	-.766	.278	7.585	1	0.006	0.465	0.270	0.802
a. Se redujo un grado de libertad debido a que las covariables son constantes o linealmente dependientes								

DISCUSIÓN

El envejecimiento progresivo de la población conlleva un aumento en la incidencia de cáncer de mama, especialmente en mujeres mayores, sin embargo, la edad no debe ser el único factor, en la toma de decisiones en estas pacientes. Se trata de pacientes que presentan comorbilidades que pueden influir en la toma de decisión sobre su tratamiento, por lo que, el manejo óptimo debe comprender el asesoramiento geriátrico integral que incluya una valoración de la edad fisiológica, la esperanza de vida, riesgos potenciales versus el beneficio absoluto, tolerancia al tratamiento, las preferencias de las pacientes y las potenciales barreras al tratamiento; siendo todos estos factores en conjunto los que permitirán la selección del mejor tratamiento para la paciente, con un impacto en la supervivencia y calidad de vida.

La incidencia de cáncer aumenta exponencialmente con la edad, siendo el cáncer de mama la neoplasia más frecuente y la causa de muerte más común en mujeres (35). Esta neoplasia, en la mujer se comporta en forma similar aumentando su incidencia al avanzar la edad (36). A pesar de la mayor frecuencia no hay consenso acerca de los estudios de tamizaje con mastografía en las mujeres mayores de 70 años (37). Tampoco se ha definido la terapia sistémica para este grupo etario, siendo escasos los estudios fase III realizados para el tratamiento adyuvante sistémico (38), por lo que, las decisiones terapéuticas para el adulto mayor son basadas en indicaciones definidas para las pacientes más jóvenes, modificadas según la presencia de comorbilidades, la valoración de la capacidad funcional y las expectativas de vida (39).

Nuestro estudio, se conformó por 420 pacientes que se evaluaron en un periodo de 8 años en nuestra institución, siendo un estudio retrospectivo, en el que se compararon variables relacionadas con el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las pacientes según grupo de edad (< 70 años vs. ≥ 70 años), con la finalidad de identificar diferencias en la supervivencia global, el periodo libre de enfermedad y la frecuencia de recurrencia en estas mujeres.

El presente estudio incluyó 220 pacientes menores de 70 años y 200 pacientes mayores de 70 años, mismas que fueron evaluadas en el periodo comprendido del 2007 al 2015 en nuestra institución por el servicio de Oncología Mamaria, observándose que el promedio de edad fue

de 52 y 77 años respectivamente, con lo que se demostró que el grupo de adultos mayores en realidad tiene la misma incidencia de la enfermedad que en pacientes jóvenes y no es una patología exclusiva de la mujer en la edad media. Y si tomamos en cuenta que, en la actualidad, la tendencia es que nuestra población aumente en el grupo de personas mayores por lo que es necesario tener un enfoque más preciso sobre este tema.

Goldhirsch et al. (40), hace mención que existen pocos estudios, que han indicado que los adultos mayores con cáncer de mama consultan en etapas clínicas más avanzadas, siendo pocas las pacientes diagnosticadas en etapas tempranas (40). Sin embargo, en nuestro estudio el brazo de la población mayor o igual de 70 años se diagnosticó en etapas tempranas, predominando en la etapa clínica Ia y IIa respectivamente, así como también en la población menor de 70 años se observó el diagnóstico temprano. Cabe mencionar que nuestro hospital se ha caracterizado en la detección temprana y oportuna de dicha enfermedad.

Posterior al diagnóstico, se realiza la selección del tratamiento. En el rubro del tratamiento quirúrgico, el cual se determina por varios factores, como el tamaño del tumor, relación mama- tumor, la etapa clínica en la cual se diagnóstica, sin embargo, existen estudios como el de Balducci et al. (34), donde expresaba que la cirugía radical (mastectomía), es la cirugía recomendada para este grupo etario de pacientes, sin embargo, en nuestro estudio, demostramos que la edad no es factor determinante para elegir entre un tratamiento conservador o radical, en cuenta a la cirugía radical se presentó en un 54.1% en el grupo menor de 70 años y en un 56.5% al grupo mayor o igual de 70 años, y la cirugía conservadora se presentó en un 45.9% vs un 43.5% respectivamente, por lo que, se determina que se aplica los mismos lineamientos para todas las pacientes, no se observó una tendencia por alguna cirugía.

Evrón et al. (34), en un estudio retrospectivo de 135 pacientes, encuentra que las pacientes intervenidas con técnicas quirúrgicas estándares, presentan una mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global que las intervenidas de forma subóptima aunque no de forma significativa. Concluye, que las pacientes octogenarias reciben tratamientos quirúrgicos considerados no estándar con más frecuencia que las pacientes más jóvenes, con el objetivo de ofrecerles un tratamiento menos agresivo asumiendo un riesgo de recidiva

locorregional más elevado, que las que reciben un tratamiento quirúrgico estándar. Y concluye que la edad no debe ser el único factor para escoger el mejor tratamiento para la paciente. Así como no existe alguna contraindicación para llevar a cabo una cirugía conservadora en este grupo de pacientes.

Al obtener el resultado de patología de la intervención, se presentó que la histología más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, con un 54% y 67% respectivamente, el cual coincide con la literatura (40) donde la histología más común reporta a nivel global en cuanto componente invasivo es el carcinoma ductal, y en cuanto la histología menos frecuente reportada en nuestro estudio difieren por el grupo etario, se observa que las menores de 70 años presentan menos frecuencia en carcinoma in situ con un 2.3% y las pacientes mayores o iguales de 70 años con un 3.6% otras histologías menos comunes (mucinoso, metaplásico). No difiriendo de la literatura como se menciona en el estudio de Sánchez et al (41) donde se observó el tipo histológico más frecuente, con un 72%, fue el carcinoma ductal infiltrante, luego el carcinoma lobulillar con 14% y el resto correspondió a otras variantes histológicas: tubular, metaplásico, etc.

En cuanto el grado histológico y la invasión linfovascular por grupo de edad no tuvieron un relevancia significativa en nuestro estudio, siendo el grado histológico intermedio el más frecuente en nuestra población, presente con un 52.3% y 43.4% , por lo que podemos determinar que la mayoría de nuestra población cuenta con histologías de buen pronóstico, aunque cabe mencionar que el 28.1% de la población estudiada tiene grados histológicos altos y presencia de invasión linfovascular, siendo pacientes de alto riesgo por estos dos factores presentes, aunque la definición de alto riesgo, se define por la presencia de HER2 positivo y / o ER negativo o ER positivo grado 3 y / o ganglios linfáticos axilares positivos.

En cuanto el tratamiento quirúrgico en axila se observó que el número de ganglios resecaados el cual se presentó con una media de 14 cumpliendo con los criterios de una disección radical de axila óptima, no mostró diferencias significativas por grupo de edad, sin embargo el número de ganglios metastásicos mostró diferencias significativas, presentándose en un número de 32 en menores de 70 años y de 36 en el grupo mayor o igual de 70 años, que al evaluar el índice ganglionar no persistieron dichas diferencias, entre ambos grupos, por ello

la evaluación de la axila es uno de los factores pronósticos más importantes, que impactan en la supervivencia global de las pacientes.

En la actualidad parte del tratamiento, así como el pronóstico de la paciente está dado por el perfil molecular de nuestras pacientes y como en la literatura se comenta este grupo etario es característico de tumores luminales, los cuales determinan un buen pronóstico para las pacientes (42). Los marcadores patológicos convencionales (RE, RP, HER2, Grado histológico) han demostrado que la determinación de subtipos clínico-patológicos, descritos por Perou et al (43), son de valor pronóstico. Debido a la ausencia del valor de Ki67 en nuestras muestras, decidimos, en un análisis exploratorio, y como lo han hecho otros autores (43), utilizar la diferenciación histológica, para catalogar a nuestros pacientes como luminales A o B. Así, las pacientes categorizadas luminal A tuvieron una mejor supervivencia, de acuerdo con lo publicado (43). Nuestros resultados plantean la factibilidad de implementar esta clasificación en nuestro medio dada su importancia pronóstica. El estado de los receptores de estrógeno, progesterona, HER2 y la clasificación molecular del cáncer de mama mostraron diferencias estadísticamente significativas por grupo de edad, observándose que las mujeres ≥ 70 años tuvieron mayor frecuencia de receptores de estrógenos y progesterona positivos, receptores HER2/Neu negativos, lo que condujo a una mayor frecuencia de clasificación molecular luminal A, sin embargo el grupo menor de 70 años también prevaleció el fenotipo luminal A, y entre los fenotipos de peor pronóstico se destaca el HER2 enriquecido en los dos grupos con un 12.9% y 5.3% respectivamente, los que impacta en la supervivencia de nuestros grupos estudiados.

Desde el punto de vista inmunofenotípico la mayoría de los tumores en adultos mayores tienen un perfil endocrino-responder, con predominio de tumores de tipo luminal, con tendencia a cursar con mejor sobrevida que aquellos no lo presentan (46). Esta caracterización se observa también en nuestro estudio, teniendo la mayoría de las pacientes un perfil endocrino-responder por lo que reciben terapia hormonal adyuvante tras la cirugía o como manejo inicial del cáncer de mama.

Con respecto al tipo de tratamiento adyuvante que recibieron las pacientes, se observaron diferencias estadísticamente significativas según grupo de edad, siendo más frecuente la

quimioterapia y la radioterapia en el grupo de mujeres < 70 años, y aunque cuentan con el mismo porcentaje de fenotipo luminal, los dos grupos estudiados, se tiene que valorar el estado funcional de la paciente, sus comorbilidades asociadas, así como el estado de salud que presentan las pacientes mayores o iguales de 70 años para elegir el tratamiento adyuvante, es por ello que es menor el porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia o radioterapia adyuvante, mientras que en la hormonoterapia no se observa diferencia significativa debido a que es un tratamiento bien aceptado por los dos grupos de pacientes. En un meta análisis realizado por el *Early Breast Cancer Trialists Cooperative Group* (44), determinan que el tratamiento adyuvante variaba con la edad, el estado funcional y el estado de salud del paciente. Para una mujer de 70 años con salud promedio, la quimioterapia adyuvante sería beneficiosa para su supervivencia si su riesgo de recaída es del 10% o más y para una persona de 80 años, cuando es del 21% o más. Por otro lado, la influencia de la edad sobre el beneficio en la recaída es baja, una consideración importante relacionada con estos ensayos de mujeres posmenopáusicas se refiere a la baja representación de las mujeres mayores de 70 años (44). En el estudio de Berrington et al. (45), todas las mujeres adultas mayores completaron la radioterapia sin interrupciones. La toxicidad durante la radiación no limitó su aplicación en este grupo etario. En nuestro estudio los resultados en el control local fueron excelentes y similares a los observados en mujeres de menor edad. La naturaleza retrospectiva de nuestro estudio no permite evaluar de forma estandarizada la toxicidad a largo plazo de la radioterapia.

En cuanto a la frecuencia de la recurrencia no se observó una diferencia significativa en los dos grupos analizados, en el brazo de menores de 70 años de edad presentó una recurrencia de 12.2% contra un 15.5% que presentaron las mayores o iguales de 70 años ($p = 0.320$), pese que al tratamiento adyuvante difirió en los dos grupos, las recurrencias en estos no presentaron un incremento significativo que se asociara a un tratamiento subóptimo, en los dos brazos se observó que el sitio de recurrencia mas frecuente fue el sistémico (oseó, hepático, pulmonar) con un 77.8% y 64.5% respectivamente, siendo el segundo sitio el local (sitio quirúrgico) en ambos grupos, esto puede deberse al fenotipo con mayor frecuencia presentado siendo el luminal A, el cual presenta recurrencias a nivel óseo frecuentemente.

Esto nos lleva a la evaluación del periodo libre de enfermedad según por grupo de edad, el cual no mostró una diferencia estadísticamente significativa, con un promedio de 85.3 meses para el grupo menor de 70 años versus la media de 94.0 meses que presentaron de periodo libre de enfermedad las mujeres mayores o iguales de 70 años, tomando una media global de aproximadamente de 94 meses en nuestras pacientes.

Respecto al estado de vida al final del seguimiento por grupo de edad, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo mayor la frecuencia de supervivencia global en el grupo de ≥ 70 años de edad con un total de defunciones del 14% aproximadamente en comparación del grupo de menores de 70 años que presentó el 31.1% de defunciones en el periodo de seguimiento y al evaluar la supervivencia a partir del diagnóstico hasta el último seguimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas, siendo menor el número de muertes y mayor la media de tiempo de supervivencia en el grupo de mujeres ≥ 70 años de edad. Los cuales por todas las revisiones de la literatura realizadas se menciona que la supervivencia en pacientes mayores de 70 años es menor que las jóvenes, esto es debido a que el grupo etario adulto mayor, cuenta con comorbilidades, así como con tratamiento subóptimo por parte de la adyuvancia con quimioterapia o radioterapia, por lo cual repercute en su supervivencia, sin embargo, observamos que en nuestro estudio ocurre el caso contrario.

Por lo anterior las variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas según grupo de edad, fueron introducidas en un modelo de regresión de Cox para evaluar su asociación con la supervivencia. Observamos que los estadios tempranos, la clasificación molecular luminal A, tratamiento con radioterapia, tipo histológico ductal infiltrante, lobulillar y mixto y grupo de ≥ 70 años de edad se asociaron con menor riesgo de muerte, mientras que el estado positivo de los receptores HER2/Neu y la clasificación molecular luminal B se asociaron con mayor riesgo de muerte y estos últimos factores fueron predominantes en el grupo de menores de 70 años.

CONCLUSIONES

- No se observaron diferencias en el periodo libre de enfermedad según por el grupo de edad.
- No se observaron diferencias al evaluar la frecuencia de la recurrencia por grupo de edad.
- Se observó una diferencia significativa al evaluar la supervivencia global, siendo menor el número de muertes y mayor la medida de tiempo de la supervivencia en el grupo de mujeres mayores o iguales de 70 años.
- El estadio patológico, el estado de receptores de HER2/Neu, clasificación molecular, radioterapia, tipo histológico y grupo de edad se asocian con un mejor pronóstico en la supervivencia.
- Los estadios tempranos, la clasificación molecular luminal A y triple negativo, tratamiento con radioterapia, tipo histológico ductal infiltrante, lobulillar y mixto son factores pronósticos para mejorar la sobrevida de las pacientes mayores o iguales de 70 años.
- El estado positivo de los receptores HER2/Neu y la clasificación molecular luminal B se asociaron con mayor riesgo de muerte.
- Es necesario llevar a cabo nuevos proyectos de investigación comparando dos grupos homogéneos de diferentes centros para determinar si en la actualidad se sub optimiza los tratamientos en este grupo de pacientes.
- El objetivo del proyecto de investigación se cumple y la hipótesis se rechaza ya que no se observó una significancia estadística en el periodo libre de enfermedad así como en la recurrencia de estos dos grupos, y para el caso de la supervivencia global, se observó que un aumento de supervivencia global en el grupo mayor de 70 años en comparación con el de menor edad .

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Globocan 2014, International Agency for Research on Cancer Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012.
2. Golditz G, Baer H, Tamimi R. Cancer Epidemiology and Prevention, 3rd ed, New York: Oxford Press, 2006.
3. Bray F, Piñeiros M. Cancer patterns: trends and projections in Latin America and the Caribbean: a global context. *Salud Pub Mex* 2016;58:104-118.
4. Ford D, Easton DF, Bishop D, et al. Risk of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343:692.
5. Gómez-Dantés H, Lamadrid-Figueroa H, Cahuana- Hurtado L, et al. The Burden of Cancer in Mexico, 1990-2013. *Salud Pub Mex* 2016;58:118-131.
6. Mohar-Bentacourt A, Rodríguez-Cuevas S, Barrera-Franco JL. Registro hospitalario interinstitucional de cáncer de mama, grupo de 10 mil pacientes. Presentado en el 34a Congreso Nacional de Oncología, Tijuana, B. C., 21 de octubre de 2016.
7. Gomez Portilla, Martinez de Lecea C, Cendoya I, et al. Prevalence and treatment of oncologic disease in the elderly –an impeding challenge. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:706-715.
8. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-237.
9. Biganzoli L, Wildiers H, Oakman C, et al. Management of elderly patients with breast cancer: updated recommendations of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG) and European Society of Breast Cancer Specialists (EUSOMA). *Lancet Onc* 2012;13:e148-e160.
10. Strulov SS, Hurria A, Muss H. Breast cancer in women older than 80 years. *ASCO. J Oncol Prac* 2016;12:123-132.
11. Puniglia RS, Hughes KS, Muss H. Management of older woman with early-stage breast cancer. *ASCO Ed Book* 2015:48-55.
12. Sun J, Chia S. Adjuvant chemotherapy and HER2-directed therapy for early-stage breast cancer in the elderly. *Br J Cancer* 2016;22:1-6.

13. Hurria A, Togawa K, Mohile SG. Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: A prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2011;29:3457-3465.
14. Mislang AR, Biganzoli L. Adjuvant systemic therapy in older breast cancer women. Can we optimize the level of care? *Cancers Basel* 2015;7:1191-1214.
15. Karuturi M, VanderWalde N, Muss H. Approach and Management of Breast Cancer in the Elderly. *Clin Geriatr Med* 2016:133-153.
16. Elomrani F, Zine M, Afif M, et al. Management of early breast cancer in older women: from screening to treatment. *Breast Cancer (Dove Med Press)* 2015;7:165-171.
17. Kunkler IH, Williams LJ, Jack WJ, et al. PRIME II investigators. Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:266-273.
18. Tesarova P. Specific Aspects of Breast Cancer Therapy of Elderly Women. *Biomed Res Int* 2016:138-169.
19. Matuschek C, Bölke E, Haussmann J, et al. The benefit of adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery in older patients with low risk breast cancer- a meta-analysis of randomized trials. *Radiat Oncol* 2017;12:60-65.
20. Giugliano FM, Falivene S, Esposito E. External radiotherapy for breast cancer in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:149-157.
21. Allemani C, Saint M, Weir HJ, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: A CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer* 2013,132:1170-1181.
22. Secretaría de Salud México. NOM-041-SSA2-2011. Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. *Diario Oficial de la Federación* 2011.
23. Base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) National Cancer Institute 2019.
24. Ocón HO, Fernández CMF, Pérez VS, et al. Supervivencia en cáncer de mama tras 10 años de seguimiento en las provincias de Granada y Almería. *Rev Esp Salud Publica* 2010;84:705-715.
25. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, séptima revisión, Colima 2017. *Masson Doyma México* 2017;7:80-82.

26. Chen Lu, Hannah M Linden, Benjamin O Anderson, et al. Trends in 5-year survival rates among breast cancer patients by hormone receptor status and stage. *Breast Cancer Res Treat* 2014;147:609-616.
27. Anderson WF, Katki HA, Rosenberg PS. Incidence of breast cancer in the United States: current and future trends. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1397-1402.
28. Munck L, Schaapveld M, Siesling S, et al. Implementation of trastuzumab in conjunction with adjuvant chemotherapy in the treatment of non-metastatic breast cancer in the Netherlands. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129:229-233.
29. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-2603.
30. Bouchardy C, Rapiti E, Fioretta G, et al. Undertreatment strongly decreases prognosis of breast cancer in elderly women. *J Clin Oncol* 2003;21:3580-3587.
31. Mustacchi G, Scanni A, Capasso I et al. Update of the Phase III trial 'GRETA' of surgery and tamoxifen versus tamoxifen alone for early breast cancer in elderly women. *Future Oncol* 2015;11:933-941.
32. Rao RD, Cobleigh MA. Adjuvant endocrine therapy for breast cancer. *Oncology (Williston Park)* 2012;26:541-552.
33. Hind D, Wyld L, Beverley CB, et al. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primarybreast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD004272, 2006.
34. Evron E, Goldberg H, Kuzmin A, et al. Breast cancer in octogenarians. *Cancer* 2006;106:1664-1668.
35. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *Ca Cancer J Clin* 2010; 60:277-300.
36. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5:224-237.
37. Berry DA, Cronin KA, Plecritis SK, Fryback DG, Clarke L, Zelen M, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784-1792.
38. McMurdo ME, Witham MD, Gillespie ND. Including older people in clinical research. *BMJ* 2005;331:1036-1037.

39. Holmes CE, Muss HB. Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly. *CA Cancer J Clin* 2003;53:227-244.
40. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol* 2011;22:1736-1747.
41. Sánchez R, Bakal I, Camus A, Pelayo Besa. Characteristics and results of breast cancer in elderly females treated with curative intent *Rev Med Chile* 2013;141.
42. Balducci L, Martine E, Carreca I. Management of Breast Cancer in the Older Woman. *Cancer Control* 2001;14:213-234.
43. Perou C, Sorlie T, Eisen B, Van De Rijnb M, Jeffrey, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406:747-752.
44. Bonadonna G. Evolving concepts in the systemic adjuvant treatment of breast cancer. *Cancer Res* 1992;52:2127-2137.
45. Berrington D, Curtis RE, Gilbert E, Berg CD, Smith SA, Stovall M, et al. Second solid cancers after radiotherapy for breast cancer in SEER cancer registries. *Br J Cancer* 2010;102:220-226.
46. Okonji O, Sinha R, Phillips I, Fatz D. Comprehensive Geriatric Assessment in 326 older women with early breast cancer. *British Journal of Cancer* 2017;117:925-931.



ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia en cáncer de mama de mujeres < de 70 años vs \geq de 70 años de edad.

Folio de la hoja recolección datos: _____

Afiliación: _____

Edad: _____ Fecha de cirugía: _____

Aspectos Clínicos:

Lateralidad: Izquierda ___ Derecha ___

Localización: CSE ___ CSI ___ CIE ___ CII ___ Retroareolar ___

Tamaño: _____ mm

Adenopatías: Negativo: ___ Positivo: ___ Conglomerado: _____ Etapa Clínica: _____

Tipo de Cirugía:

Cirugía Conservadora: ___ Cirugía Conservadora + Mapeo linfático + Biopsia Ganglio centinela ___
Cirugía Conservadora + Disección radical axila ___

Mastectomía total: ___ Mastectomía total + Mapeo linfático + biopsia ganglio centinela: ___

Mastectomía Radical Modificada: _____

Aspectos Histológicos

Histología: _____ Tamaño: _____ mm Invasión
linfocelular: Presente: _____ Ausente: _____

Márgenes: No aplica: ___ <5mm: ___ 5-10mm: ___ >10mm: ___

Ganglios Resecados: _____ Ganglios afectados: _____

Etapa Patológica: _____ Inmunohistoquímica RE ___ RP ___ Her2 Neu ___

Adyuvancia

Quimioterapia: Si ___ No ___ Radioterapia: Si ___ No ___ Terapia Blanco: Si ___ No ___

Hormonoterapia: _____

Recurrencia: Si: ___ No: _____

Nombre de quien recolectó la información: _____

Fecha de recolección de datos: _____

ANEXO 2. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE MAMA MEDIANTE LA CLASIFICACIÓN TNM, EVALUACIÓN POR ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y POR BIOLOGÍA MOLECULAR.

Tumor primario

Las definiciones para clasificar el tumor primario (T) son las mismas para la clasificación clínica y patológica. Si las mediciones son hechas por exploración física, el médico debe usar los estadios mayores (T1, T2 o T3). Si se realizan otras mediciones tales como la mamografía o estudio histopatológico puede usarse los subgrupos de los estadios mayores.

Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM de acuerdo al tumor.

Tx	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	Carcinoma Ductal <i>in situ</i>
Tis (Paget)	Enfermedad de Paget del pezón NO asociado con carcinoma invasivo y/o carcinoma <i>in situ</i> en el parénquima mamario subyacente. Carcinomas en el parénquima mamario asociados con enfermedad de Paget son categorizados en base al tamaño y características de la enfermedad del parénquima, aunque la presencia de la enfermedad de Paget debe ser anotada.
T1	Tumor ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T1mi	Tumor ≤ 1 mm en su mayor dimensión
T1a	Tumor ≥ 1 mm pero ≤ 5 mm en su mayor dimensión
T1b	Tumor ≥ 5 mm pero ≤ 10 mm en su mayor dimensión
T1c	Tumor ≥ 10 mm pero ≤ 20 mm en su mayor dimensión
T2	Tumor ≥ 20 mm pero ≤ 50 mm en su mayor dimensión
T3	Tumor ≥ 50 mm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica y/o a la piel (ulceración o nódulos en la piel).
T4a	Extensión a pared torácica sin incluir adherencia/invasión del músculo pectoral
T4b	Ulceración y/o nódulos satélites ipsilaterales y/o edema (incluyendo piel de naranja) de la piel, sin cumplir los criterios de carcinoma inflamatorio
T4c	Ambos T4a y T4b
T4d	Carcinoma inflamatorio

La clasificación de los ganglios linfáticos regionales mediante la evaluación clínica.

Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM de acuerdo la evaluación de ganglios linfáticos regionales.

NX	Ganglios linfáticos no pueden ser evaluados (por ejemplo, previamente removidos)
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos
N1	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, móviles ipsilaterales, nivel I y II
N2	Metástasis a ganglios linfáticos axilares, nivel I y II, que están clínicamente fijos o Metástasis a ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectables en ausencia de ganglios linfáticos axilares clínicamente detectables
N2a	Metástasis en ganglios linfáticos axilares ipsilaterales, nivel I y II fijos a alguna estructura
N2b	Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos sólo clínicamente detectables y en ausencia de metástasis en ganglios linfáticos clínicamente evidentes nivel I y II
N3	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilar) con o sin afectación de ganglios linfáticos axilares nivel I y II O Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos clínicamente detectables con metástasis a ganglios linfáticos axilares nivel I y II clínicamente detectables o Metástasis en ganglio linfático supraclavicular ipsilateral con o sin metástasis a ganglios linfáticos axilares o mamarios internos
N3a	Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares ipsilaterales
N3b	Metástasis en ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos ipsilaterales
N3c	Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales

La evaluación puede realizarse mediante el estudio histopatológico (pN) o por biología molecular.

Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TNM, evaluación por estudio histopatológico y por biología molecular.

pNX	No pueden evaluarse ganglios linfáticos regionales (por ejemplo han sido removidos previamente)
pN0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales histológicamente.
<p>Nota: ITCs (células tumorales aisladas) son definidos como pequeños grupos de células ≤ 0.2 mm, o células tumorales únicas, o un grupo de < 200 células en una sola sección histológica. ITCs pueden ser detectadas por histología de rutina o por métodos de IHC (inmunohistoquímica). Ganglios que contienen solo ITCs, son excluidos del total del conteo de ganglios positivos para fines de la clasificación N pero deberían ser incluidos en el número total de ganglios evaluados.</p>	
pN0(i-)	Histológicamente no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. Inmunohistoquímica negativa.
pN0 (i+)	Células malignas en ganglios linfáticos regionales ≤ 0.2 mm (detectadas mediante Hematoxilina & Eosina o IHC incluyendo ITC)..
pN0 (mol-)	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales. RT-PCR negativa.
pN0 (mol+)	No hay metástasis por histología o IHC en ganglios linfáticos regionales. RT-PCR positiva.
pN1	Micrometástasis o Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y/o Metástasis en ganglios mamarios internos con enfermedad microscópica detectada por disección de ganglio centinela pero no identificable clínicamente.
pN1mi	Micrometástasis (> 0.2 mm y/o > 200 células, pero menor de 2.0 mm)
pN1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares, al menos una metástasis > 2.0 mm
pN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable
pN1c	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamarios internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela pero no detectable clínicamente
pN2	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares o Metástasis clínicamente detectable con ganglios mamarios internos en ausencia de metástasis a ganglios linfáticos axilares
pN2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos axilares (al menos 1 depósito tumoral > 2 mm)
pN2b	Metástasis clínicamente detectable en ganglios mamarios internos en ausencia de ganglios linfáticos axilares
pN3	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares o Metástasis en ganglios linfáticos infraclaviculares (nivel III axilares) o Metástasis en ganglios linfáticos mamarios internos ipsilaterales clínicamente detectables en la presencia de uno o más ganglios linfáticos axilares positivos nivel I y II o

	Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares o ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia de ganglio centinela, pero clínicamente no detectable o Metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares ipsilaterales
pN3a	Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos axilares (al menos un depósito tumoral >2.0mm) o Metástasis a ganglios infraclaviculares (nivel III axilar)
pN3b	Metástasis clínicamente detectables en ganglios mamaros internos ipsilaterales en presencia de 1 o más ganglios linfáticos axilares positivos o Metástasis en >3 ganglios linfáticos axilares y en ganglios mamaros internos con micrometástasis o macrometástasis detectada mediante biopsia de ganglio centinela pero clínicamente no detectable
pN3c	Metástasis en ganglios superclaviculares ipsilaterales
Post tratamiento ypN	
-Post tratamiento yp "N" debería ser evaluado por los mismos métodos clínicos pretratamiento "N" antes mencionados. El modificador "SN" es usado solo si se efectúa la evaluación del nodo centinela después del tratamiento. Si no se adjunta el anterior, se asume que la evaluación de ganglios axilares se efectuó por disección de ganglios axilares (AND).	
-La clasificación X será usada (ypNX) si no se efectuó yp SN o AND post tratamiento	
-Categorías N son las mismas que las usadas para pN	

El apartado M se refiere a la presencia de metástasis a distancia.

Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN, clasificación de acuerdo a la presencia de metástasis.

M0	No hay metástasis a distancia clínica o radiográficamente
cM=(i+)	No hay evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero se han detectado molecular o microscópicamente, depósitos de células tumorales circulantes en sangre, médula ósea o en otro tejido ganglionar no regional que son ≤ 0.2 mm en un paciente sin síntomas o signos de metástasis
M1	Metástasis a distancia detectable mediante métodos clínico o radiográficos clásicos y/o histológicamente >0.2mm

Clasificación M post tratamiento: La categoría M para los pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría asignada en el estadio clínico, previo al inicio de la terapia neoadyuvante. La identificación de metástasis a distancia después del inicio de la terapia en casos donde la evaluación pre tratamiento no mostró metástasis es considerada como progresión de la enfermedad. Si el paciente fue asignado con presencia de metástasis a distancia (M1) antes de la quimioterapia, el paciente será asignado como M1 a través del tratamiento.

ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO IA	T1	N0	M0
ESTADIO IB	T0 T1	N1mi N1mi	M0 M0
ESTADIO IIA	T0 T1 T2	N1 N1 N0	M0 M0 M0
ESTADIO IIB	T2 T3	N1 N0	M0 M0
ESTADIO IIIA	T0 T1 T2 T3 T3	N2 N2 N2 N1 N2	M0 M0 M0 M0 M0
ESTADIO IIIB	T4 T4 T4	N0 N1 N2	M0 M0 M0
ESTADIO IIIC	Cualquier T	N3	M0
ESTADIO IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Estadificación del cáncer de mama mediante la clasificación TMN.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3606**.
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 010 024**

Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 026 2016121**

FECHA **Lunes, 08 de abril de 2019**

Dr. Miguel Angel López Valle

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Supervivencia global, periodo libre de enfermedad y recurrencia en cáncer de mama de mujeres < de 70 años vs > o = de 70 años de edad**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2019-3606-010

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Oscar Moreno Alvarez
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3606

[Imprimir](#)

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL